

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ и инфекционные болезни

актуальные вопросы

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

1 (том 13) / 2023

ЖУРНАЛ ЯВЛЯЕТСЯ ОРГАНОМ НАЦИОНАЛЬНОЙ АССОЦИАЦИИ СПЕЦИАЛИСТОВ
ПО ИНФЕКЦИОННЫМ БОЛЕЗНЯМ ИМЕНИ АКАДЕМИКА В.И. ПОКРОВСКОГО

Главный редактор
В.Г. Акимкин

академик РАН, доктор медицинских наук, профессор

Редакционная коллегия:

Н.И. Брико,
академик РАН, доктор медицинских наук, профессор
(заместитель главного редактора)

А.В. Горелов,
академик РАН, доктор медицинских наук, профессор (заместитель
главного редактора)

Д.В. Усенко,
доктор медицинских наук, профессор (ответственный секретарь)

Е.В. Волчкова,
доктор медицинских наук, профессор

Г.М. Кожевникова,
доктор медицинских наук, профессор

В.В. Малеев,
академик РАН, доктор медицинских наук, профессор

М.И. Михайлов,
член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор

И.В. Михеева,
доктор медицинских наук, профессор

Г.Г. Онищенко,
академик РАН, доктор медицинских наук, профессор

А.Е. Платонов,
доктор биологических наук, профессор

А.Т. Подколзин,
доктор медицинских наук

Л.П. Подунова,
доктор медицинских наук, профессор

В.В. Покровский,
академик РАН, доктор медицинских наук, профессор

Н.Ю. Пшеничная,
доктор медицинских наук, профессор

Е.П. Селькова,
доктор медицинских наук, профессор

Т.А. Семенов,
доктор медицинских наук, профессор

В.П. Сергиев,
академик РАН, доктор медицинских наук, профессор

А.В. Тутельян,
член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор

В.В. Шкарин,
член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор

О.Г. Юрин,
доктор медицинских наук

Н.Д. Юшук,
академик РАН, доктор медицинских наук, профессор

Редакционный совет:

С.А. Амиреев, доктор медицинских наук, профессор
(Алматы, Республика Казахстан)

В.А. Анохин, доктор медицинских наук, профессор (Казань)

Д.Р. Ахмедов, доктор медицинских наук, профессор (Махачкала)

К.В. Жданов, член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук,
профессор (Санкт-Петербург)

В.В. Зверев, академик РАН, доктор биологических наук, профессор
(Москва)

Б.С. Каганов, член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук,
профессор (Москва)

Ю.В. Лобзин, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор
(Санкт-Петербург)

L. Lutwick, профессор медицины и биомедицинских наук (Мичиган, США)

И.В. Малов, доктор медицинских наук, профессор (Иркутск)

В.А. Мартынов, доктор медицинских наук, профессор (Рязань)

Е.В. Михайлова, доктор медицинских наук, профессор (Саратов)

Э.И. Мусабиев, доктор медицинских наук, профессор (Ташкент,
Республика Узбекистан)

E. Önder, доктор медицины, профессор (Стамбул, Турция)

E. Petersen, профессор тропической медицины и паразитологии
(Орхус, Дания)

В.А. Петров, доктор медицинских наук, профессор (Обнинск)

А.А. Плоскирева, доктор медицинских наук, профессор (Москва)

Ж.Б. Понежева, доктор медицинских наук (Москва)

В.И. Присакарь, доктор медицинских наук, профессор (Кишинев,
Республика Молдова)

Л.И. Ратникова, доктор медицинских наук, профессор (Челябинск)

G. Rezza, доктор медицины, профессор (Рим, Италия)

В.М. Семенов (Витебск), доктор медицинских наук, профессор
(Витебск, Республика Беларусь)

И.Г. Ситников, доктор медицинских наук, профессор (Ярославль)

Н.В. Скрипченко, доктор медицинских наук, профессор
(Санкт-Петербург)

И.О. Стома, доктор медицинских наук, доцент
(Гомель, Республика Беларусь)

И.В. Фельдблюм, доктор медицинских наук, профессор (Пермь)

Е.В. Эсауленко, доктор медицинских наук, профессор
(Санкт-Петербург)

ЖУРНАЛ ВХОДИТ В ПЕРЕЧЕНЬ РОССИЙСКИХ РЕЦЕНЗИРУЕМЫХ НАУЧНЫХ ЖУРНАЛОВ,
В КОТОРЫХ ДОЛЖНЫ БЫТЬ ОПУБЛИКОВАНЫ ОСНОВНЫЕ НАУЧНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ДИССЕРТАЦИЙ
НА СОИСКАНИЕ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ДОКТОРА И КАНДИДАТА НАУК

ВХОДИТ В RUSSIAN SCIENCE CITATION INDEX (RSCI)

ЖУРНАЛ ПРЕДСТАВЛЕН В МЕЖДУНАРОДНЫХ БАЗАХ EBSCO, ULRICH'S PERIODICALS DIRECTORY, CROSSREF

ИЗДАТЕЛЬ
ООО «Бионика Медиа Инновации»

117485, Москва, ул. Обручева, д. 30/1, стр. 2
<http://www.bionika-media.ru>

Председатель Совета директоров:
Красивская И.Г.

Генеральный директор: Горяинова О.О.

Размещение рекламы:
ООО «Бионика Медиа»

Руководитель департамента продаж рекламы в медицинской прессе:

Дивлекеева Н.И.
Менеджер по рекламе:
Пантелеева А.А.

Тел.: (495) 786-25-57
E-mail: reklama@bionika-media.ru

Заведующая редакцией
Н.В. Биятова

Адрес редакции:
111123, Москва, ул. Новогиреевская, д. 3а
Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора
Телефон: (+7) 917-523-97-40

E-mail: epidinf@yandex.ru; crie@pcr.ru
www.epidemiology-journal.ru

Арт-директор
Лындина М.А.

Дизайн и верстка:
Полякова М.И.

Подписка и распространение:
Тел.: (495) 786-25-41
E-mail: subscription@bionika-media.ru

Подписной индекс по каталогу АО «Почта России» – **П9663**
Подписной индекс по Объединенному каталогу «Пресса России» – **13152**

Цена свободная

ISSN 2226-6976



9 772226 697771 >

Формат 60x90 1/8. Усл. печ. л. 15,5. Тираж 5000 экз. Отпечатано в ООО «АльфаСтайлС»,
107023, г. Москва, ул. Электrozаводская, д. 21.

Перепечатка и любое воспроизведение материалов и иллюстраций в печатном или электронном виде из журнала «Эпидемиология и инфекционные болезни.
Актуальные вопросы» допускается только с письменного разрешения Издателя ООО «Бионика Медиа»

Подписано в печать 10.03. 2023

Свидетельство ПИ № ФС77–59439 от 22.09.2014 г. Зарегистрировано Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор)

Эпидемиол. инфекц. болезни. Актуал. вопр. 2023. Т. 13. № 1

Учредитель ООО «Бионика Медиа Инновации»

© ООО «Бионика Медиа»

EPIDEMIOLOGY AND INFECTIOUS DISEASES

Corrent items

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ. АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ

SCIENTIFIC AND PRACTICAL JOURNAL 1 (Volume 13)/2023

THE JOURNAL IS A PUBLICATION ORGAN OF THE ACADEMICIAN V.I. POKROVSKY
NATIONAL ASSOCIATION OF INFECTIOUS DISEASES SPECIALISTS

Editor-in-Chief

Vasily Gennadyevich Akimkin

Professor, MD, Academician of the Russian Academy of Sciences and the Russian Academy of Education (Moscow)

EDITORIAL BOARD:

Professor **N.I. Briko**,
MD; Academician of the Russian Academy of Sciences
(Deputy Editor-in-Chief) (Moscow)
Professor **A.V. Gorelov**,
MD, Academician of the Russian Academy of Sciences (Deputy Editor-in-Chief), (Moscow)
Professor **D.V. Usenko**, MD (Executive Secretary) (Moscow)
Professor **E.V. Volchkova**,
MD (Moscow)
Professor **G.M. Kozhevnikova**,
MD (Moscow)
Professor **V.V. Maleev**,
MD; Academician of the Russian Academy of Sciences (Moscow)
Professor **M.I. Mikhailov**,
MD; Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences (Moscow)
Professor **I.V. Mikheeva**,
MD (Moscow)
Professor **G.G. Onishchenko**,
MD; Academician of the Russian Academy of Sciences (Moscow)
Professor **A.E. Platonov**,
BD (Moscow)
A.T. Podkolzin,
MD (Moscow)
Professor **L.G. Podunova**,
MD (Moscow)
Professor **V.V. Pokrovsky**,
MD; Academician of the Russian Academy of Sciences (Moscow)
Professor **N.Yu. Pshenichnaya**, MD (Moscow)
Professor **E.P. Selkova**, MD (Moscow)
Professor **T.A. Semenenko**,
MD (Moscow)
Professor **V.P. Sergiev**,
MD; Academician of the Russian Academy of Sciences (Moscow)
Professor **A.V. Tutelyan**,
MD; Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences (Moscow)
Professor **V.V. Shkarin**,
MD; Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences (Nizhny Novgorod)
O.G. Yurin, MD; (Moscow)
Professor **N.D. Yushchuk**,
MD; Academician of the Russian Academy of Sciences (Moscow)

EDITORIAL COUNCIL:

Professor **S.A. Amireev**, MD (Almaty, Republic of Kazakhstan)
Professor **V.A. Anokhin**, MD (Kazan)
Professor **D.R. Akhmedov**, MD (Makhachkala)
Professor **Kh.M. Galimzyanov** (Astrakhan)
Professor **K.V. Zhdanov**, MD (Saint Petersburg)
Professor **V.V. Zverev**, BD; Academician of the Russian Academy of Sciences (Moscow)
Professor **B.S. Kaganov**, MD (Moscow)
Professor **Yu.V. Lobzin**, MD; Academician of the Russian Academy of Sciences (Saint Petersburg)
Professor **L. Lutwick**, MD (Michigan, USA)
Professor **I.V. Malov**, MD (Irkutsk)
Professor **V.A. Martynov**, MD (Ryazan)
Professor **E.V. Mikhailova**, MD (Saratov)
Professor **E.I. Musabaev**, MD (Tashkent, Republic of Uzbekistan)
Professor **E. Önder** (Турция) MD (Istanbul, Turkey),
Professor **E. Petersen**, MD (Aarhus, Denmark)
Professor **V.A. Petrov**, MD (Obninsk)
Professor **A.A. Ploskireva**, MD ((Moscow)
Zh.B. Ponezheva, MD (Moscow)
Professor **V.I. Prisakar** (Kishinev, Republic of Moldova)
Professor **L.I. Ratnikova**, MD (Chelyabinsk)
Professor **G. Rezza**, MD (Rome, Italy)
Professor **V.M. Semenov** (Vitebsk, Republic of Belarus)
Professor **I.G. Sitnikov**, MD (Yaroslavl)
Professor **N.V. Skripchenko**, MD (Saint Petersburg)
I.O. Stoma, MD (Gomel, Republic of Belarus)
Professor **I.V. Feldblyum**, MD (Perm)
Professor **E.V. Esaulenko**, MD (Saint Petersburg)

JOURNAL IS INCLUDED IN THE LIST OF RUSSIAN PEER-REVIEWED SCIENTIFIC JOURNALS RECOMMENDED BY THE HIGHER ATTESTATION COMMISSION OF MINISTRY OF EDUCATION AND SCIENCE OF RUSSIAN FEDERATION FOR PUBLICATION OF PRINCIPAL SCIENTIFIC RESULTS OF DISSERTATIONS COMPETING FOR SCIENTIFIC DEGREES OF CANDIDATE OF SCIENCE AND DOCTOR OF SCIENCE.

PRESENTED IN RUSSIAN SCIENCE CITATION INDEX (RSCI)

THE JOURNAL IS PRESENTED IN THE INTERNATIONAL DATABASES EBSCO, ULRICH'S PERIODICALS DIRECTORY, CROSSREF

PUBLISHER
Bionika Media Ltd.

30/1, building 2, Obrucheva Str., Moscow 117485, Russia
<http://www.bionika-media.ru>

Chairman of Board of Directors: Krasivskaya I.G.
General Director: Goryainova O.O.

Advertising:
Bionika Media Ltd.

Head of the department of advertising in the medical press Divlekeeva N.I.
Advertising Manager:
Panteleeva A.A.

Tel.: (495) 786-25-57
E-mail: reklama@bionika-media.ru

Head of the Editorial Office
N.V. Biyatova

Editorial Office Address:
3a, Novogireevskaya St., Moscow, 111123
Central Research Institute of Epidemiology,
Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection
and Human Well-Being

Telephone: (8) 917-523-97-40
E-mail: epidinf@yandex.ru; crie@pcr.ru
www.epidemiology-journal.ru

Art Director:
Lyndina M.A.

Department of design and page-proofs:
Polyakova M.I.

Subscription and distribution:
Telephone: (495) 786-25-41
E-mail: subscription@bionika-media.ru

Subscription index for the catalog of «Russian Post» – **П9663**
Subscription index for the United catalog «Press of Russia» – **13152**
Price free



Format 60 x 90 1/8. Printed pages 15,5. Printing 5000 copies. Printed in «Alphastyles».
Address: 21, Elektrozavodskaya St., Moscow, 107023, Russia

Reprinting and any reproduction of materials and illustrations in printed or electronic form is allowed only with written authorization from the Publisher (Bionika Media Ltd.).
Signed to print 10.03.2023

The journal is registered by the Federal Service for Supervision in the Sphere of Telecom, Information Technologies and Mass Communications (ROSKOMNADZOR).
PI № FC77-59439 on 22.09.2014

Èpidemiologià i infekcionnye bolezni. Aktual'nye voprosy /Epidemiology and infectious diseases. Corrent items 2023 Vol. 13. № 1

СОДЕРЖАНИЕ

ПЕРЕДОВАЯ

- 6 **Покровский В.В.** Дело было в Элисте (к 100-летию санитарно-эпидемиологической службы)

ЭПИДЕМИЧЕСКАЯ СИТУАЦИЯ

- 12 **Базыкина Е.А., Котова В.О., Троценко О.Е., Балахонцева Л.А.** Характеристика заболеваемости гепатитами В и С в субъектах Дальневосточного федерального округа
- 18 **Василенко Н.Ф., Прислегина Д.А., Манин Е.А., Волькин-на А.С., Лисицкая Я.В., Шапошникова Л.И., Ашибокон У.М., Таран Т.В., Малецкая О.В., Дубянский В.М., Платонов А.Е., Куличенко А.Н.** Актуальные природно-очаговые инфекции в регионе Кавказских Минеральных Вод Ставропольского края
- 25 **Юдина В.С., Лопухов П.Д., Трушина О.И., Мухтарулина С.В., Каприн А.Д., Аполихин О.И., Брико Н.И.** Эпидемиологическая характеристика злокачественных новообразований органов репродуктивной системы у лиц в возрасте от 15 до 39 лет в Российской Федерации

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- 32 **Соколова Е.В., Ладная Н.Н., Покровский В.В.** Анализ сведений о результатах исследования крови на антитела к ВИЧ в Российской Федерации
- 39 **Козырина Н.В., Беляева В.В., Соколова Е.В., Семикова С.Ю., Лебедева Е.П., Гаврилова О.В., Галиуллин Н.И., Бешимов А.Т., Хораскина Е.А., Наркевич А.Н., Суворова З.К., Хохлова О.Н.** Место антиретровирусной терапии в стратегиях поведения, направленного на поддержание здоровья и качество консультирования людей, живущих с ВИЧ
- 46 **Шахгильдян В.И., Ядрихинская М.С., Домонова Э.А., Орловский А.А., Тишкевич О.А., Яровая Е.Б.** Новые подходы к этиологической диагностике поражений центральной нервной системы у больных ВИЧ-инфекцией
- 55 **Туаева Р.Г., Лосева О.К., Мазус А.И., Нагибина М.В., Бессараб Т.П., Венгерев Ю.Я.** Кардиоваскулярная патология при ВИЧ-инфекции
- 60 **Соломай Т.В., Семенов А.В., Никитина Г.Ю., Шувалов А.Н.** Прогностические сценарии развития эпидемического процесса инфекции, вызванной вирусом Эпштейна–Барр, на этапе отсутствия мер специфической профилактики и при их внедрении
- 70 **Платонова Т.А., Голубкова А.А., Скляр М.С., Дьяченко Е.В., Шахова К.В., Рожков М.С., Томенко Т.Р.** Особенности восприятия и преодоления стресса у сотрудников медицинских организаций на разных этапах пандемии COVID-19
- 78 **Понезжева Ж.Б., Акимкин В.Г., Маннанова И.В., Углева С.В., Дуганова С.Е., Шабалина С.В.** Взаимосвязь иммунологических показателей с выраженностью фиброза печени у больных хроническим гепатитом С
- 83 **Саранская Я.Е., Киселева Л.М., Сачек А.А.** Регресс фиброза печени у пациентов с хроническим гепатитом С после курса противовирусной терапии препаратами прямого противовирусного действия
- 87 **Махова Т.И., Головешкина Е.Н., Акимкин В.Г.** Сравнение частоты инфекций, передаваемых половым путем, и нарушений микробиоты влагалища, ассоциированных с условно-патогенными микроорганизмами, у женщин в 2019–2021 гг.

ЗАМЕТКИ ИЗ ПРАКТИКИ

- 94 **Харламова Т.В., Голуб В.П., Барышева И.В., Половинкина Н.А., Филиппов П.Г., Корчагина М.В.** Клинический случай тяжелого течения лихорадки цуцугамуши

ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

- 99 **Макашова В.В., Омарова Х.Г., Понезжева Ж.Б., Ивашкова Т.А., Горелов А.В.** Хронический гепатит С и его исходы: цирроз печени, гепатоцеллюлярная карцинома

ОБМЕН ОПЫТОМ

- 105 **Бакиров Б.А., Агафьяна А.С., Тавлуева Е.В., Лесина В.С., Костина Н.Э., Игнатова Г.Л., Островерхов О.П., Речник В.Н., Солдатов В.М., Демко И.В., Муха Т.А., Бахтина В.А., Кунцевич Е.В., Симакова А.И., Воробьев А.С., Мозговая В.Г., Филон О.В., Петкова А.В., Докукина Е.А., Ханонина Е.К., Самсонов М.Ю., Игнатьев В.Г.** Эффективность различных режимов дозирования олокизумаба у пациентов с легким и среднетяжелым течением новой коронавирусной инфекции COVID-19
- 116 **Минаева С.В., Гуляева С.С., Касьянова И.А., Куракина О.Ю., Рамушева А.Д.** Региональный опыт лечения хронического гепатита С у больных ВИЧ-инфекцией

CONTENTS

EDITORIAL

- 6 **Pokrovsky V.V.** It was in Elista (on the occasion of the 100th anniversary of sanitary and epidemiological service)

EPIDEMIC SITUATION

- 12 **Bazykina E.A., Kotova V.O., Trotsenko O.E., Balakhontseva L.A.** Characteristics of the incidence of hepatitis B and C in the constituent entities of the Far Eastern Federal District
- 18 **Vasilenko N.F., Prislegina D.A., Manin E.A., Volynkina A.S., Lisitskaya Ya.V., Shaposhnikova L.I., Ashibokov U.M., Taran T.V., Maletskaia O.V., Dubiansky V.M., Platonov A.E., Kulichenko A.N.** Current feral herd infections in the Caucasian Mineral Waters Region of the Stavropol Territory
- 25 **Yudina V.S., Lopukhov P.D., Trushina O.I., Mukhtarulina S.V., Kaprin A.D., Apolikhin O.I., Briko N.I.** Epidemiological characteristics of malignant neoplasms of reproductive system organs in people aged 15 to 39 years in the Russian Federation

ORIGINAL INVESTIGATIONS

- 32 **Sokolova E.V., Ladnaia N.N., Pokrovsky V.V.** Analysis of information on the results of blood test for HIV antibodies in the Russian Federation
- 39 **Kozyrina N.V., Belyaeva V.V., Sokolova E.V., Semikova S.Yu., Lebedeva E.P., Gavriloia O.V., Galiullin N.I., Beshimov A.T., Khoraskina E.A., Narkevich A.N., Suvorova Z.K., Khokhlova O.N.** The place of antiretroviral therapy in the behavioral strategies aimed at maintaining the health and quality of counseling of people living with HIV
- 46 **Shakhgildyan V.I., Yadrinhinskaya M.S., Domonova E.A., Orlovsky A.A., Tishkevich O.A., Yarovaya E.B.** Novel approaches to etiological diagnosis of central nervous system lesions in patients with HIV
- 55 **Tuaeva R.G., Loseva O.K., Mazus A.I., Nagibina M.V., Bessarab T.P., Vengerov Yu.Ya.** Cardiovascular disease in HIV infection
- 60 **Solomay T.V., Semenenko A.V., Nikitina G.Yu., Shuvalov A.N.** Predictive scenarios for the development of the epidemic process of Epstein-Barr virus infection in the absence of specific prevention measures and their implementation
- 70 **Platonova T.A., Golubkova A.A., Sklyar M.S., Dyachenko E.V., Shakhova K.V., Rozhkov M.S., Tomenko T.R.** Characteristics of stress perception and coping among healthcare facility workers at different stages of the COVID-19 pandemic
- 78 **Ponezheva Zh.B., Akimkin V.G., Mannanova I.V., Ugleva S.V., Duganova S.E., Shabalina S.V.** Relationship between immunological parameters and the severity of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C
- 83 **Saranskaya Ya.E., Kiseleva L.M., Sachek A.A.** Regression of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C after a cycle of therapy with direct-acting antivirals
- 87 **Makhova T.I., Goloveshkina E.N., Akimkin V.G.** Comparison of the incidence of sexually transmitted infections and vaginal microbiota disturbances associated with opportunistic microorganisms in women in 2019–2021

CLINICAL NOTES

- 94 **Kharlamova T.V., Golub V.P., Barysheva I.V., Polovinkina N.A., Filippov P.G., Korchagina M.V.** A clinical case of severe scrub typhus (Tsutsugamushi fever)

REVIEWS AND LECTURES

- 99 **Makashova V.V., Omarova Zh.G., Ponezheva Zh.B., Ivashkova T.A., Gorelov A.V.** Chronic hepatitis C and its outcomes: liver cirrhosis, hepatocellular carcinoma

EXCHANGE OF EXPERIENCE

- 105 **Bakirov B.A., Agafyina A.S., Tavluева E.V., Lesina V.S., Kostina N.E., Ignatova G.L., Ostroverkhov O.P., Rechnik V.N., Soldatov V.M., Demko I.V., Mukha T.A., Bakhtina V.A., Kuncovich E.V., Simakova A.I., Vorobiev A.S., Mozgovaya V.G., Filon O.V., Petkova A.V., Dokukina E.A., Khanonina E.K., Samsonov M.Yu., Ignatyev V.G.** The efficiency of different olokizumab dosage regimens in patients with mild and moderate coronavirus disease (COVID-19)
- 116 **Minaeva S.V., Gulyaeva S.S., Kasyanova I.A., Kurakina O.Yu., Ramusheva A.D.** Regional experience in treating chronic hepatitis C in HIV-infected patients

ПЕРЕДОВАЯ

© В.В. Покровский, 2023

DOI: 10.18565/epidem.2023.13.1.6–11

В.В. ПОКРОВСКИЙ

ДЕЛО БЫЛО В ЭЛИСТЕ
(К 100-ЛЕТИЮ САНИТАРНО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЙ СЛУЖБЫ)¹

Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия

Описана история выявления передачи ВИЧ от ребенка матери при грудном вскармливании во время внутрибольничной вспышки ВИЧ-инфекции на юге России в 1988–1989 гг. и обсуждены последствия этой вспышки.

Ключевые слова: вирус иммунодефицита человека, передача ВИЧ при грудном вскармливании от ребенка матери, противоэпидемические мероприятия.

Для цитирования: Покровский В.В. Дело было в Элисте (к 100-летию санитарно-эпидемиологической службы). Эпидемиол. инфекц. болезни. Актуал. вопр. 2023; 13(1): 6–11

DOI: 10.18565/epidem.2023.13.1.6–11

V.V. POKROVSKY

IT WAS IN ELISTA
(ON THE OCCASION OF THE 100TH ANNIVERSARY OF SANITARY AND
EPIDEMIOLOGICAL SERVICE)¹Central Research Institute of Epidemiology, Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being,
Moscow, Russia

The paper describes the history of identifying child-to-mother transmission of HIV at breastfeeding during the nosocomial outbreak of HIV infection in the south of Russia in 1988–1989 and discusses the consequences of this outbreak.

Keywords: human immunodeficiency virus, child-to-mother transmission of HIV at breastfeeding, anti-epidemic measures.

For citations: Pokrovsky V.V. It was in Elista (on the occasion of the 100th anniversary of sanitary and epidemiological service). Epidemiology and infectious diseases. Current items 2023; 13(1): 6–11 (In Russ.).

DOI: 10.18565/epidem.2023.13.1.6–11

Если с путем передачи ВИЧ от ребенка ребенку при проведении парентеральных манипуляций все было очевидно, то оставался необъясненным факт заражения их матерей. Было очень странно, что молодые женщины, не имевшие никаких рисков заражения, не получавшие никаких инъекций в стационарах, где заражались ВИЧ их дети, были инфицированы ВИЧ. Наркотики никто из них не употреблял. Самым вероятным путем заражения был половой, но их мужья, за исключением одного, который заразился ВИЧ в Конго и был первичным источником вспышки, были серонегативны.

Конечно, напрашивалась мысль, что женщины заразились половым путем не от мужей, и эпидемиологи усердно требовали от этих женщин назвать скрывааемых половых партнеров. Дошло до смешного: одна из них, кажется мать умершего ребенка, которую первой обнаружили, когда она пришла сдавать кровь как

донор, привела под видом полового партнера своего двоюродного брата, но когда я сам стал его расспрашивать, то мне сразу показалось, что он как-то подозрительно весел. Когда я стал выяснять подробности, он быстро рассмеялся, сообщив, что женщина уговорила его изображать любовника только для того, чтобы от нее «все отстали». Тут я вспомнил доктора Пакториса, который якобы требовал от женщин признаний, доказывающих половой путь передачи ВГВ. Но тут был явно другой случай.

Я предположил, что мы идем по неправильному пути, и стал лично опрашивать всех этих женщин. К одной из них пришлось полдня ехать в далекий совхоз, где она работала бухгалтером. Эта интеллигентная женщина рассказала мне, что она одинока и поэтому забеременела от специально подобранного ею мужчины, у которого уже было четверо здоровых детей, и который любезно согласился помочь ей в этом дели-

¹Окончание. Начало см. Эпидемиол. инфекц. болезни. Актуал. вопр. 2022; 12(3, 4).¹Ending. See the beginning in the Epidemiol. Infects. Bolezni. Aktual Vopr. 2022, 12(3,4).

катном деле. Этот мужчина, как показали предшествующие исследования, тоже не был инфицирован ВИЧ. Однако родившийся от него долгожданный ребенок вскоре заболел, и они с матерью попали в больницу. На мой вопрос, что сама женщина думает о том, как могла заразиться, она сразу ответила, что предполагает, что заразилась, когда кормила грудью своего больного малыша, у которого был сильный стоматит, и поэтому ее соски были постоянно измазаны кровью. И добавила: «Я еще тогда подумала, не заражусь ли я от него чем-нибудь». Действительно, кормление ребенка по длительности контакта покровов никак не уступает половому акту, при котором происходит заражение, а некоторые дети еще и кусают соски матери. К тому же я уже заметил, что женщины в Калмыкии кормили детей грудью довольно долго.

Эта неожиданная версия потребовала тщательной проверки. Сразу пришлось исключить ВИЧ-позитивную женщину, единственную, у кого был инфицирован муж, побывавший в Конго, и еще трех матерей, которые получили хотя бы одну инъекцию в стационаре. После подробного анкетирования оставшихся ВИЧ-инфицированных женщин без выявленных факторов риска заражения выяснилось, что все они кормили детей грудью уже после того, как их дети побывали в очагах заражения ВИЧ. В то же время среди женщин, совсем не кормивших детей грудью или прервавших грудное вскармливание до госпитализации детей или после совместного пребывания в больнице вместе с другими инфицированными детьми, ВИЧ-позитивных не оказалось. К тому же из историй болезни мы выяснили, что в парах «инфицированная мать и ее ребенок» у всех детей был зафиксирован кандидозный стоматит, являющийся типичным проявлением временного иммунодефицита, развивающегося в фазе острой ВИЧ-инфекции. Специальных историй болезни для госпитализированных с детьми матерей в больнице не заводили, но в историях болезни детей было отмечено, что их матерям выписывали масло шиповника, предназначенное для лечения трещин сосковой области. Учитывая, что в острый период ВИЧ-инфекции у детей в крови должно было быть высокое содержание ВИЧ, особых сомнений в том, каким путем произошло заражение женщин ВИЧ, у нас уже не было. Были обнаружены и фактор передачи — кровь ребенка, и входные ворота инфекции — трещины сосковой области.

Многим эпидемиологам не понравилось, что Покровский открыл «какой-то новый путь передачи инфекций». Из скромности успокою их: анализ литературы показал, что передача возбудителя от ребенка кормящей женщине — это отнюдь не новый, а забытый путь. Кажется в популярной книге Э. Фукса «История нравов», которая, правда, не является научным источником, я вычитал, что в Европе этот путь передачи сифилиса был некогда хорошо известен и даже обуславливал возникновение крупных вспышек. Как известно, для того чтобы препятствовать детоубийству, в средневековом обществе сложилась практика организации специальных приютов при женских монастырях. Но возникала проблема их выкармливания, поэтому детей, которых несчастные матери подбрасывали в монастыри, кормили грудью специально нанятые монашками женщины. После начала эпидемии сифилиса в начале XVI века, когда, по одной из теорий, сифилис был завезен из недавно открытого Нового Света, эти кормилицы стали часто заражаться от детей

сифилисом, что было вполне объяснимо, так как детей в монастыри часто подбрасывали блудницы, вероятность заражения которых сифилисом была высокой. Заразившиеся от этих детей кормилицы передавали сифилис своим мужьям, после чего эпидемический процесс поддерживался половым путем.

Вскармливание детей кормилицами широко практиковалось по всей Европе вплоть до начала XX века. Богатые дамы быстро избавлялись от забот о новорожденных, передавая их кормилицам. Например, известная всем Арина Родионовна изначально была кормилицей старшей сестры великого поэта. Гулящие девушки обыкновенно отправляли своих новорожденных в деревню, где их докармливали родственницы или нанятые женщины. Убедительные данные о роли грудного вскармливания в передаче сифилиса в России приводятся в знаменитой энциклопедии Брокгауза и Эфрона. Там в главе «Сифилис» [1] сообщается, что заражение женщин сифилисом при кормлении грудью в России наблюдалось в конце XIX века примерно в 1,8% всех случаев заболевания. И даже дается любопытная противоэпидемическая рекомендация: «Если мать не может кормить своего сифилитического ребенка, то можно отдать его сифилитической кормилице, но никак не здоровой». Русские врачи и передовая общественность осуждали использование кормилиц как вид эксплуатации, приносящий ущерб собственному ребенку кормилицы, а также боролись за материнское вскармливание как более естественное и полезное. Но смертельный удар по профессии кормилиц нанесло производство искусственных смесей для питания детей, и уже к середине XX века об этом пути передачи сифилиса стали забывать.

Наше исследование подтвердило, что все новое — это хорошо забытое старое, хотя о возможности передачи ВИЧ таким же путем, как возбудителя сифилиса, было трудно предполагать. Несомненно, что сифилис в определенных стадиях значительно более заразен, чем ВИЧ-инфекция, и описано много случаев бытового заражения сифилисом. Но следует учесть, что дети во внутрибольничных очагах были заражены ВИЧ незадолго до того, как их кормили грудью, поэтому и концентрация ВИЧ в их крови была максимальной. Более детально я разбираю этот эпизод в своей монографии [2]. По сведениям, которые содержатся в нашей базе данных «Архив эпидемиологических данных об обследовании населения на ВИЧ, выявленных ВИЧ-позитивных лицах и больных СПИДом в Российской Федерации (АСОДОС)», удалось установить, что всего в России при грудном вскармливании детей, зараженных ВИЧ во внутрибольничных очагах в 1988–1989 гг., заразились 22 женщины.

Несколько раньше в США был описан случай передачи ВИЧ от зараженного при переливании крови грудного ребенка ухаживающей за ним матери [3], который авторы считали «очевидным» случаем бытовой передачи. Однако они не упомянули, кормила ли мать ребенка грудью. Возможно, что женщина заразилась таким же путем, но главным аргументом против этого является то, что в этот период в США подавляющее большинство женщин кормили младенцев искусственными смесями, что позднее сочли вредным явлением.

Позднее наше наблюдение подтвердили другие исследователи внутрибольничных вспышек ВИЧ-инфекций. В обзорной публикации [4] собраны данные о 5 очагах внутрибольничной передачи ВИЧ, где

также были выявлены случаи заражения ВИЧ женщин при грудном вскармливании младенцев, инфицированных при оказании медицинской помощи в Румынии, Ливии, Казахстане и Киргизии.

Интересно, что спустя несколько лет пострадавшие в подобной вспышке киргизские женщины обращались ко мне с просьбой послать специальное объяснение причины их инфицирования ВИЧ для их чрезвычайно озабоченных мужей, сомневавшихся в том, как заразились их жены. Я послал им все доступные материалы, но не знаю, помог ли мой ответ сохранить их семьи.

Подводя итоги изучения элистинской вспышки, должен заметить, что заблуждаются те, кто думает, что уровень передачи ВИЧ в больницах Калмыкии был высоким. Это даже можно было бы назвать не вспышкой, а тлением эпидемического процесса. Вирус в больницах Калмыкии распространялся в течение 7 месяцев, и за это время заразилось, даже с учетом всех умерших, только около 3–4% контактных по совместному пребыванию в больницах детей. И не введи мы в 1987–1988 гг. систему эпидемиологического надзора за ВИЧ-инфекцией, выявить этот тлеющий очаг на этой стадии вряд ли было бы возможно. К чему это тление могло привести, нетрудно себе представить, тем более что зараженных детей уже начали переводить в больницы соседних регионов, где скрытая передача ВИЧ продолжалась еще долго. От инфицированных при грудном вскармливании женщин должны были рано или поздно заразиться их мужья, и начался бы новый цикл передачи ВИЧ. По счастью, нам удалось это предотвратить.

Когда мы уже собрались возвращаться в Москву после второй поездки в Калмыкию, произошло событие, которое невозможно было представить в предыдущие годы, да и теперь оно представляется маловероятным. Но это было время «гласности», объявленной М.С. Горбачевым. Нас пригласили к местному министру здравоохранения, которому я доложил о результатах расследования. А вечером нам предложили сделать запись для местного телевидения. В маленькой студии, располагавшейся в каком-то покоем на ангар здании, присутствовал министр здравоохранения Калмыцкой АССР. Как можно более осторожно я сказал, что имеет место внутрибольничное заражение детей. Возможно, министр рассчитывал на что-то другое, но не сказать правды я не смог. «Правду говорить легко и приятно», как выражался всеми узнаваемый персонаж в романе Булгакова «Мастер и Маргарита». Но потом я, конечно, сильно переживал, так как понимал, какие последствия могут иметь мои слова. Эту запись обещали показать вечером на местном телевидении, но скоро я с некоторым облегчением узнал, что ее сняли с эфира. Я успокоился и утром в рабочем настроении улетел в Москву.

Каково же было мое изумление, когда на следующий день вечером на первом канале в программе «Время», которую тогда смотрели почти все жители СССР, была показана запись главной части моего выступления. В то время дистанционной передачи записей, как мне кажется, еще не было, вероятнее всего пленку с записью вывез кто-то из работников студии. А так как тогда в России гласность понимали как раскрытие перед обществом всех наших проблем, эту запись сразу поставили в эфир.

На следующее утро я, готовый к самому худшему сценарию, уже объяснял обеспокоенному начальству, что телезапись была инициирована калмыцким руко-

водством, но снята с местного показа, а каким образом она попала на центральное телевидение, мне не известно, но вряд ли что-то могли показать в программе «Время» без одобрения высоких инстанций.

Но пока реакция «сверху» была неясной, осторожный Наркевич сразу же дал интервью популярной тогда газете «Советская Россия», что, мол, «ничего окончательно не известно». Он потом объяснял это необходимостью спустить дело на тормозах.

Сотрудники Министерства здравоохранения РСФСР восприняли ситуацию очень болезненно, так как здравоохранение Калмыцкой АССР было в их ведении. Они прямо и открыто не опровергали наши выводы, но ставили их под сомнение в общении с представителями регионов, высказывая свои версии. Подозреваю, что из-за этого на многих территориях меры по прерыванию внутрибольничной передачи проводились медленнее, чем было необходимо, что привело к задержке противоэпидемических мероприятий почти на полгода. В Элисте последнее заражение ребенка ВИЧ в больнице датировалось январем 1989 г., оно произошло не позднее, чем через несколько дней после нашего первого приезда. И это подтверждало связь распространения ВИЧ с выявленными нарушениями. А в Ростове и других городах из-за «сомнений» начальства порядок в стационарах наводили довольно долго, там последние случаи заражения детей относились к середине 1989 г. Понятно, что никому не было приятно согласиться с тем, что одни и те же нарушения противоэпидемического режима происходят по всей России. Но были довольно показательные частные признания. Например, заведующий отделением детской больницы в Волгограде, в котором произошла передача ВИЧ, признал, что он и его подчиненные повторно используют нестерилизованные инструменты, но комментировал дело так: «Мы же всегда это делали, но никакого СПИДа не было!».

Если взглянуть на карту, то все остальные города, где были зафиксированы случаи заражения детей ВИЧ, располагаются вокруг Элисты. Детей с неясными заболеваниями отправляли из Элисты преимущественно в Волгоград и Ростов-на-Дону, где работали самые квалифицированные специалисты этого региона. Больница в Ростове стала очагом, из которого иногородние дети возвращались в свои города уже зараженными ВИЧ. Однако расследование в остальных очагах, кроме Калмыкии, проводили комиссия Минздрава РСФСР и местные эпидемиологи; по понятным причинам меня к ним не привлекали. Но я не завидую тем, кто там работал: из-за поднятого «шума и пыли» все заинтересованные лица уже знали о внутрибольничной передаче ВИЧ и предпринимали меры, которые считали необходимыми. Многие документы бесследно исчезли: в одном месте они якобы погибли от пожара, в другом — от наводнения. Собрать все данные по госпитализированным детям было очень трудно, многие выпали из поля зрения исследователей. Напуганные родители детей, побывавших в стационарах, часто наотрез отказывались от обследования, утверждая, что их дети никогда в больнице не были. По этим причинам некоторые инфицированные ВИЧ дети были обнаружены только через несколько лет, с чем связано постоянное расхождение в публикуемых цифрах о числе пострадавших. По данным, собираемым нами с 1987 г. в Центральном НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора в архиве данных «АСОДОС», в Калмыкии было выявлено 73 случая ВИЧ-инфекции

у детей, связанных с заражением в обнаруженных внутрибольничных очагах; в Ростовской области (в Ростове-на-Дону и Шахтах) всего было обнаружено 106 таких случаев, в Волгоградской области – 59, в Ставропольском крае – 16, в Чеченской АССР – 9, в Дагестане – 4, в Краснодарском крае – 3 и по 1 случаю в Астрахани, Кирове, Алтайском крае и на Камчатке. Обнаружение последних из перечисленных случаев в весьма отдаленных от Элисты городах было обусловлено перемещением семей зараженных детей на другие места жительства.

В Ростовской области зараженных ВИЧ в больничных очагах детей обнаруживали в течение 9 лет, причем двух последних, которые к этому времени уже повзрослели, – только в 1998 г. Это показывает, что эпидемиологическое расследование в выявленных в 1989 г. очагах проведено недостаточно полно, и не исключено, что доводить его до конца не очень стремились. В заинтересованных кругах придумывали альтернативные версии заражения детей, которые не были связаны с нарушениями противоэпидемического режима. Среди конспирологических версий о причинах вспышки ВИЧ на Юге России особой популярностью до сих пор пользуются рассказы о том, что все пострадавшие были заражены контаминированным ВИЧ иммуноглобулином (эта байка прослеживается и в фильме «Нулевой пациент»).

Однако эта гипотеза совершенно не выдерживает критики, так как только некоторые инфицированные ВИЧ дети когда-либо получали иммуноглобулин, а подавляющее большинство зараженных детей никогда его не получали. К тому же еще в начале изучения эпидемии американцы показали, что ВИЧ не передается даже при введении иммуноглобулина, изготовленного из крови заведомо инфицированных ВИЧ доноров, хотя в иммуноглобулине и сохраняются антитела к ВИЧ [5, 6]. Несмотря на это в 1987 г. в СССР иммуноглобулин уже проверяли на наличие антител к ВИЧ, и те серии, где была получена положительная реакция, никогда не использовали и уничтожали.

«Иммуноглобулиновая» версия до сих пор упорно поддерживается в кулуарах теми врачами и работниками эпидемиологической службы, которые были прямо или косвенно виноваты в том, что нарушения противоэпидемического режима в стационарах не были своевременно выявлены и пресечены. И их можно понять: если причиной заражения был бы иммуноглобулин, то в возникновении вспышки виноваты были бы не они, а производители иммуноглобулина, которые в то время были в подчинении другого ведомства – Министерства медицинской промышленности.

Альтернативные гипотезы появлялись в интервью для СМИ, но ни одной научной публикации, которая опровергла бы внутрибольничное заражение детей ВИЧ в очагах на Юге России, происходившее из-за нарушений противоэпидемического режима, так и не появилось. А спустя много лет, когда я уже избирался в члены-корреспонденты РАМН, мою кандидатуру поддержал Анатолий Петрович Потапов, который во времена вспышки в Элисте был министром здравоохранения РСФСР. Он высказался в мою поддержку весьма оригинально: «Когда была вспышка в Элисте, уж мы его ломали, ломали, но он так и не отступился!». Не всякий руководитель может признать, что когда-либо был не прав.

Если объективно оценивать ситуацию в Калмыкии, то местные специалисты продемонстрировали хоро-

ший профессиональный уровень. Благодаря их правильным действиям было обнаружено внутрибольничное распространение ВИЧ: станция переливания крови не пропустила зараженного ВИЧ донора, опытный детский врач первым заподозрил ВИЧ-инфекцию у ребенка, лабораторный работник правильно сделал анализы, о выявленных случаях было своевременно сообщено в центральные инстанции. Эпидемиологи и врачи проделали огромную работу по локализации вспышки. А распространение ВИЧ в больницах было обусловлено не местными особенностями, а общероссийскими проблемами, которые именно калмыцкие специалисты помогли выявить.

Однако по неписанному закону бюрократии о наказании невинных и награждении не причастных результаты нашей работы имели для начальников из Калмыкии самые негативные последствия: всего отстранено от работы руководство больницы и всего здравоохранения Калмыкии, и даже заменен председатель Совета Министров Республики. Для руководителей в Элисте эта история обернулась драмой, а возможно и трагедией. Произошла рокировка в республиканском руководстве, что, конечно, затронуло много семей. Один из местных деятелей посоветовал мне больше в Калмыкию не приезжать: «Конечно, Вы спасли наших детей от заражения, но слишком уж много хороших людей из-за этого пострадало...».

Медицинские сестры, работавшие в отделениях, где происходило заражение ВИЧ, попали под следствие, которое длилось несколько лет, что само по себе было для них тяжелым испытанием. В то же время следователям было очень трудно доказать, что какая-то определенная сестра заразила конкретного ребенка, а так как коллективная уголовная ответственность у нас не предусмотрена, судебные разбирательства тянулись долго и переходили из одной инстанции в другую. Интересно, что гражданские процессы по компенсации потерь зараженным детям и их родственникам продолжают и сейчас. Подробностей всех этих процессов я не знаю, так как не особенно интересовался этими делами, поскольку наказание этих сестер не имело никакого значения для профилактики передачи ВИЧ, ведь такие нарушения имели место если не повсеместно, то во многих больницах России. Возможно, виноваты были и те, кто этих сестер неправильно обучал. А для нас главным было выявить и прервать этот путь передачи в масштабах страны.

Надо сказать, что наши медики сравнительно легко отделались. Например, во Франции директор Национального Банка Крови, допустивший переливание не проверенной на ВИЧ крови, угодил в тюрьму. Еще более тяжелая ситуация возникла в Ливии. В конце 90-х ко мне неожиданно приехал посол Болгарии в Москве и попросил у меня материалы по элистинской вспышке, необходимые для того, чтобы защитить болгарских сестер, которые работали в детской больнице в Ливии и которых ливийские власти обвиняли в преднамеренном заражении детей во время аналогичной вспышки в г. Бенгази. Но наши заключения, видимо, не сыграли решающей роли, так как вспышка ВИЧ в больнице Бенгази быстро приобрела политическое значение. С одной стороны, тогдашний лидер Ливии Муаммар Каддаffi не мог признать, что в больницах его страны происходит передача ВИЧ из-за небрежности медицинского персонала, а с другой стороны, он хотел использовать обвинение болгарских сестер в далеко идущих политических целях, ведь, по его вер-

сии, они заражали детей ВИЧ по заданию ЦРУ США. Несчастных болгарских женщин сначала приговорили к смертной казни, но потом, после протестов и ходатайств мировой общественности, все же отпустили в обмен на какие-то значительные политические преимущества.

Что касается пострадавших от ВИЧ-инфекции в Элисте, то бывший моряк, заразившийся в Конго, и его жена умерли от СПИДа через несколько лет. Возможно, их гибель ускорила психологическая травма, связанная со следствием и всей возникшей вокруг них трагической ситуацией. Дальнейшая судьба инфицированных ВИЧ детей была во многом обусловлена их состоянием к моменту заражения: дети, имевшие тяжелый преморбидный фон, к которому добавились ВИЧ-инфекция и сопутствующие ей заболевания, вскоре умерли. Но многие дожили до применения современной антиретровирусной терапии и живы поныне, а некоторые, принимавшие необходимые препараты, родили здоровых детей.

Неприятным моментом были острые проявления неприязни населения по отношению к ВИЧ-позитивным детям и их родителям. Были даже жалобы, что и от всех жителей Калмыкии в других регионах шарахались. Калмыки очень переживали ситуацию, им казалось, что обнаружение ВИЧ – это очередное проявление дискриминации по национальному признаку. Народный поэт Давид Кагультинов, например, утверждал, что «СПИД – это наследие проклятого сталинизма». В период распада СССР обострились и межнациональные взаимоотношения: некоторые калмыки особо подчеркивали, что ВИЧ в Калмыкию завез представитель «не местной» национальности.

Но наша работа в Элисте в целом имела и большие позитивные последствия. Несомненно, значительно улучшился противоэпидемический режим во всех медицинских учреждениях страны, где с таинственной передачей ВГВ все почти уже смирилась. Заболеваемость гепатитом В снизилась с 25,1 на 100 тыс. населения в 1989 г. до 21,9 – в 1990 г., а к 1992 г. даже до 18,5. И это снижение, как пишут корифеи эпидемиологии «... явилось результатом большой работы по профилактике ВИЧ-инфекции» [6]. Падение заболеваемости более чем на 25% было одновременно и подтверждением наших выводов о причинах внутрибольничной вспышки ВИЧ-инфекции, которые стали вкладом в борьбу с гепатитами и другими заболеваниями, возбудители которых передаются парентеральным путем при оказании медицинской помощи.

Правда, в середине 90-х годов заболеваемость ВИЧ и гепатитами стала вновь расти, и по закону диалектики этот подъем был в некоторой степени связан с элистинской вспышкой. Дело в том, что после обнародования сведений о внутрибольничной вспышке в Элисте в обществе сложилось мнение, что главной ее причиной было отсутствие в больницах одноразовых пластиковых шприцев. Среди политиков и бизнесменов стало модным закупать их за рубежом и дарить медицинским учреждениям. Даже Б.Н. Ельцин свой гонорар от выступлений в США потратил будто бы на пластиковые шприцы. А скоро их стали и у нас производить в огромных количествах. Хотя я много раз призывал производить не простые пластиковые шприцы, а разрушающиеся после одного использования, никто из производителей на это так и не пошел, ведь это усложняло производство и повышало себестоимость. Полагаю, что внедрить такие шприцы в России можно будет только директивными методами.

Но широкое производство одноразовых пластиковых шприцев обернулось тем, что наркопотребители, которые раньше кипятили стеклянные шприцы в бытовых условиях, в 90-е годы вооружились пластиковыми и теперь никаких стерилизационных процедур делать уже не могли. В европейских странах эту проблему пытались решить снабжением наркопотребителей чистыми шприцами и специальными наборами для химической обработки шприцев и игл, но у нас эти меры предпринимались в очень ограниченном масштабе, так как многие сочли их подстрекательством к потреблению наркотиков. Число внутривенных наркоманов в 90-е годы в России быстро росло, а повторно используемые ими без какой-либо стерилизации шприцы и иглы стали одним из главных факторов передачи как ВИЧ, так и ВГВ и ВГС. В 2001 г. мы зафиксировали 87 000 случаев заражения ВИЧ, 90% из которых были связаны с внутривенным употреблением наркотиков. К настоящему времени до 30% состоящих на учете больных, потреблявших наркотики внутривенно, уже заражены ВИЧ и являются резервуаром ВИЧ-инфекции, из которого она распространяется среди остального гетеросексуального населения. А с постоянным увеличением числа потенциальных источников растет и риск передачи ВИЧ при оказании медицинской помощи. По всей видимости, наблюдается и ослабление контроля за соблюдением противоэпидемического режима в стационарах: если за период с 1995 по 2008 г. мы обнаружили только 11 случаев заражения ВИЧ, вероятно, связанных с передачей ВИЧ от пациента пациенту, то с 2009 по 2021 г. – более 80. Возможно, субъективными негативными факторами, сопутствующими нарушениям, являются уверенность персонала, что ВИЧ-инфицированные пациенты не поступают в стационары благодаря предварительному тестированию госпитализируемых больных, а также то, что медицинский персонал, помнящий опыт Элисты, постепенно заменяется на новый, часто менее подготовленный. Насколько будут эффективны меры, принятые Роспотребнадзором в связи с обнаруженным ростом числа подозрительных на внутрибольничную передачу ВИЧ и ВГС от пациента пациенту случаев, покажут дальнейшие наблюдения.

Важным результатом нашей работы в Элисте стало то, что министр здравоохранения СССР Евгений Иванович Чазов быстро оценил угрозу ВИЧ-инфекции и уже летом 1989 г. издал приказ об организации Центров по профилактике и борьбе со СПИДом во всех союзных республиках СССР, а также распорядился о создании Всесоюзного Центра на базе Центрального НИИ эпидемиологии Минздрава СССР. Через пару месяцев и Минздрав РСФСР издал приказ об организации Республиканского и территориальных центров по борьбе со СПИДом во всех административных регионах России. Во всех территориальных образованиях страны были созданы комитеты по борьбе с ВИЧ-инфекцией с привлечением в них представителей многих ведомств. Таким образом, в СССР впервые в мире была создана вертикальная структура организаций, ответственных за противодействие ВИЧ-инфекции. Насколько это решение было правильным и своевременным, можно спорить, но центры по профилактике и борьбе со СПИДом проработали уже дольше 30 лет. Правда, их деятельность теперь не вполне соответствует первоначальному предназначению и названию: они мало занимаются профилактикой и скорее функционируют как специальные поликлиники для людей,

живущих с ВИЧ. За 30 прошедших лет произошла и общая деградация всей некогда централизованной системы по профилактике и борьбе со СПИДом, при этом число зараженных ВИЧ россиян уже значительно превысило миллион.

Обнаружение вспышки ВИЧ-инфекции на юге России повлияло также и на решение Правительства СССР выделить очень большое финансирование (1 млрд руб.) на развитие научных исследований по ВИЧ-инфекции, поэтому уже в 1989 г. во многих научных учреждениях страны стартовали работы по созданию вакцин для профилактики ВИЧ-инфекции, разработке лекарственных средств для лечения ВИЧ-инфекции и производству отечественных тест-систем для диагностики ВИЧ-инфекции. К сожалению, в последующие трудные годы такого внимания Правительства научные исследования по ВИЧ-инфекции уже не привлекали.

Наше исследование имело и существенное значение для понимания проблемы ВИЧ-инфекции в целом. Этот небольшой в масштабах пандемии эпизод, в котором произошло заражение ВИЧ ни в чем не повинных детей, неопровержимо показал, что ВИЧ-инфекция не является болезнью одних только презираемых благополучным обществом меньшинств, а угрожает всем и каждому.

Литература/References

1. Энциклопедический словарь Брокгауза и Эфрона. Санкт-Петербург: Издательское дело, 1900. Т. 59. С. 113–24. [Encyclopedic dictionary Brockhaus and Efron]. St. Petersburg: Publishing Business, 1900. Vol. 59. P. 113–24. (In Russ.)
2. Покровский В.В. Эпидемиология и профилактика ВИЧ-инфекции и СПИД. М.: Медицина, 1996. 247 с. Pokrovsky V.V. [Epidemiology and prevention of HIV infection and AIDS]. M.: Medicine. 1996. 247 p. (In Russ.)
3. Little K.M., Kilmarx P.H., Allan W., Taylor A.W., Rose C.E., Rivadeneira E.D. et al. A Review of Evidence for Transmission of HIV From Children to Breastfeeding Women and Implications for Prevention. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2012; 31(9): 938–42.
4. Centers for Disease Control. Apparent transmission of human T-lymphotropic virus type III/lymphadenopathy-associated virus from a child to a mother providing health care. *MMWR* 1986; (35): 76–9.
5. Tedder R.S., Uttley A., Cheingsong-Popov R. Safety of immunoglobulin preparation containing anti-HTLV-III (Letter). *Lancet* 1985; (1): 815.
6. Centers for Disease Control. Safety of therapeutic immune globulin preparations with respect to transmission of human T-lymphotropic (sic) virus type III/lymphadenopathy-associated virus infection. *MMWR* 1986; (35): 231–3.
7. Покровский В.И., Онищенко Г.Г., Черкасский Б.А. Эволюция инфекционных болезней в России в XX веке. М.: Медицина, 2003. 665 с. Pokrovsky V.I., Onishenko G.G., Cherkassky B.A. [Evolution of infectious diseases in Russia in the XX century]. Moscow: Medicine, 2003. 665 p. (In Russ.)

Поступила 19.01.2023

Received 19.01.2023

Принята в печать 26.01.2023

Accepted 26.01.2023

Сведения об авторе:

Покровский Вадим Валентинович – академик РАН, д.м.н., профессор, руководитель специализированного научно-исследовательского отдела по профилактике и борьбе со СПИДом, Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия; pokrovsky.vad@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9514-7288>; Scopus Author ID:7202457043

Information about the author:

Professor **Vadim V. Pokrovsky**, Academician of the Russian Academy of Sciences, MD, Head, Department for AIDS Prevention and Control, Central Research Institute of Epidemiology, Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being, Moscow, Russia; pokrovsky.vad@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9514-7288>; Scopus Author ID:7202457043

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Conflict of interest. The author declares that there are no possible conflicts of interest.

ЭПИДЕМИЧЕСКАЯ СИТУАЦИЯ

© Коллектив авторов, 2023

DOI: 10.18565/epidem.2023.13.1.12–7

Е.А. БАЗЫКИНА, В.О. КОТОВА, О.Е. ТРОЦЕНКО, Л.А. БАЛАХОНЦЕВА

ХАРАКТЕРИСТИКА ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ГЕПАТИТАМИ В И С В СУБЪЕКТАХ
ДАЛЬНЕВОСТОЧНОГО ФЕДЕРАЛЬНОГО ОКРУГА

Хабаровский НИИ эпидемиологии и микробиологии Роспотребнадзора, Хабаровск, Россия

Цель исследования. Оценка заболеваемости гепатитами В (ГВ) и С (ГС) и ее динамики в Дальневосточном федеральном округе (ДФО)

Материалы и методы. Использованы данные о заболеваемости ГВ и ГС формы федерального статистического наблюдения № 2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях» и государственных докладов «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации» за период 2014–2020 гг.

Результаты. Заболеваемость острыми формами гепатитов (ОГВ и ОГС) в ДФО в 2020 г. оказалась в 2 раза ниже среднероссийских значений: 0,15 случая ОГВ и 0,39 случая ОГС на 100 тыс. населения, тогда как в среднем в РФ они равнялись 0,35 и 0,66 на 100 тыс. населения соответственно. Показано, что динамика заболеваемости ОГС коррелировала со снижением заболеваемости наркоманией в ДФО. Общая заболеваемость ХГВ в ДФО оказалась несколько выше по сравнению с выявленной по РФ – 5,06 против 4,36 на 100 тыс. населения. Значимых отличий между заболеваемостью ХГС в ДФО и в РФ не отмечено: показатели составили соответственно 16,82 и 16,70 на 100 тыс. населения. Отмечено снижение заболеваемости ГВ и ГС в 2020 г. как в ДФО, так и в целом по РФ.

Заключение. Необходимо продолжение мониторинга за заболеваемостью контактными ГВ и ГС, снижение показателей которой в 2020 г., вероятно, имело временный характер в связи с перераспределением сил здравоохранения для борьбы с COVID-19.

Ключевые слова: гепатиты В и С, эпидемическая ситуация, заболеваемость, Дальневосточный федеральный округ, пандемия COVID-19.

Для цитирования: Базыкина Е.А., Котова В.О., Троценко О.Е., Балахонцева Л.А. Характеристика заболеваемости гепатитами В и С в субъектах Дальневосточного федерального округа. Эпидемиол. инфекц. болезни. Актуал. вопр. 2023; 13(1): 12–7

DOI: 10.18565/epidem.2023.13.1.12–7

Е.А. BAZYKINA, V.O. KOTOVA, O.E. TROTSSENKO, L.A. BALAKHONTSEVA

CHARACTERISTICS OF THE INCIDENCE OF HEPATITIS B AND C IN THE CONSTITUENT
ENTITIES OF THE FAR EASTERN FEDERAL DISTRICT

Khabarovsk Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being, Khabarovsk, Russia

Objective. To assess the incidence of hepatitis B (HB) and C (HC) and its trend in the Far Eastern Federal District (FEFD).

Materials and methods. The authors used data on the incidence of HB and HC in Federal Statistical Observation Form No. 2 «Information on infectious and parasitic diseases» and state reports «On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population in the Russian Federation» over 2014–2020.

Results. The incidence of acute HB and HC (AHB and AHC) in the FEFD in 2020 turned out to be twice less than the average Russian values: 0.15 cases of AHB and 0.39 cases of AHC per 100,000 population, while it in the Russian Federation was an average of 0.35 and 0.66 per 100,000 population, respectively. The trend in the incidence of AHC was shown to be correlated with a decrease in the incidence of drug addiction in the FEFD. The overall incidence of chronic HB in the FEFD was slightly higher than that detected in the Russian Federation (5.06 versus 4.36 per 100,000 population). There were no significant differences between the incidence rates of CHC in the FEFD and in the Russian Federation: the rates were 16.82 and 16.70 per 100,000 population, respectively. A reduction in the incidence of HB and HC in 2020 was noted in both the FEFD and in the whole of the Russian Federation.

Conclusion: It is necessary to continue monitoring the incidence of contact HB and HC, the decline in which in 2020 was likely to be temporary due to the redistribution of the forces of healthcare to combat COVID-19.

Key words: viral hepatitis B and C, epidemic situation, incidence, Far Eastern Federal District, COVID-19 pandemic.

For citations: Bazykina E.A., Kotova V.O., Trotsenko O.E., Balakhontseva L.A. Characteristics of the incidence of hepatitis B and C in the constituent entities of the Far Eastern Federal District. Epidemiology and infectious diseases. Current items 2023; 13(1): 12–7. (In Russ.).

DOI: 10.18565/epidem.2023.13.1.12–7

Гепатиты, несмотря на новые вызовы в системе здравоохранения, остаются острой проблемой для всего мира. По оценкам ВОЗ, в 2019 г. 296 млн чел. жили с хроническим гепатитом В (ХГВ), 58 млн. чел. — с хроническим гепатитом С (ХГС). От ХГВ и ХГС за 2019 г. умерли 820 000 и 290 000 чел. соответственно. Основными причинами летальных исходов являются развитие гепатоцеллюлярной карциномы и цирроза печени. Несмотря на существование высокоэффективной специфической иммунопрофилактики ГВ, число впервые инфицированных в мире составило порядка 1,5 млн чел. только в 2019 г., такой же показатель был зарегистрирован и для первично инфицированных ГС [1].

В Российской Федерации в 2020 г. суммарный экономический ущерб, наносимый острыми и хроническими формами ГВ и ГС, составил более 1,3 млн руб. Несмотря на снижение числа случаев выявления острых форм контактных гепатитов, регистрация их хронических форм остается на высоком уровне. Согласно официальным данным¹, в 2020 г. выявлено более 31 000 лиц с диагнозом «хронический гепатит» (ХГ), из них 24 500 чел. с ХГС и 6500 чел. с ХГВ.

Тенденция к снижению заболеваемости различными формами ГС характерна не только для России. В Белоруссии заболеваемость острым ГС (ОГС) за период 1994–2019 г. снизилась в 3,5 раза. При этом характерен рост регистрации ХГС [2].

Стабильная ситуация в отношении ХГС складывается в Пакистане. На протяжении 30 лет уровень распространенности ХГС в этой стране практически не менялся [3]. Крупномасштабное исследование, посвященное распространенности ГС среди граждан Китая, показало снижение показателя заболеваемости с 1991 по 2010 г. с 2,09 до 0,45%, а к 2015 г. произошел его незначительный рост до 0,58% [4].

Несмотря на доказанную эффективность вакцин против ГВ, существует риск инфицирования штаммами, ускользающими от иммунного ответа, выработанного после вакцинации, вследствие развития мутаций резистентности в вирусных частицах. Например, современные вакцины против вируса ГВ не обеспечивают защиту при наличии мутации G145R [5–7]. В отношении вируса ГС до сих пор не удалось создать эффективную вакцину вследствие его крайне высокой изменчивости [1].

Цель исследования — изучение эпидемиологических особенностей заболеваемости острыми и хроническими формами ГВ и ГС на территориях Дальневосточного федерального округа (ДФО), включая первый год пандемии COVID-19.

Материалы и методы

На основании данных формы федерального статистического наблюдения № 2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях», а также материалов государственных докладов «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации» за период 2014–2020 гг. проведен анализ заболеваемости ГВ и ГС на территориях ДФО.

¹ Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2020 году», https://www.rospotrebnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=18266

Рассчитывали показатели заболеваемости ОГВ и ОГС, ХГВ и ХГС среди общего населения региона, а также среди детей до 17 лет. Вычисляли их доверительные интервалы (95% ДИ).

Значимость отличий между эпидемиологическими индексами рассчитывали методом Стьюдента. Наличие корреляционной связи между показателями оценивали методом Спирмена. Различия показателей считали достоверными при $p > 0,05$.

Результаты

В состав ДФО входят 11 территорий: Хабаровский, Приморский, Камчатский и Забайкальский края, Сахалинская, Амурская и Магаданская области, Республики Саха (Якутия) и Бурятия, Еврейская автономная область (ЕАО), Чукотский автономный округ (ЧАО). Численность населения ДФО на 01.01.2021 составила 8,17 млн чел. Доля детей до 17 лет составляет 20,8% (95% ДИ 20,74–20,86), что соответствует среднероссийскому уровню (18,7%; 95% ДИ 18,69–18,71).

Территории с численностью населения более 1 млн чел. (в порядке убывания): Приморский, Хабаровский и Забайкальский края. Наименьшая численность населения в ЧАО — менее 50 тыс. чел.

Анализ заболеваемости ГВ и ГС в ДФО выявил ряд особенностей. В 2020 г. показатели заболеваемости ОГВ [0,15 (95% ДИ 0,08–0,25) на 100 тыс. населения] и ОГС [0,39 (95% ДИ 0,27–0,54) на 100 тыс. населения], оказались статистически значимо ниже ($p < 0,001$) среднероссийских в 2,3 и 1,7 раза, в РФ эти значения равнялись 0,35 (95% ДИ 0,23–0,49) и 0,66 (95% ДИ 0,50–0,85) на 100 тыс. населения соответственно. Случаи ОГВ в 2020 г. были зарегистрированы в Приморском крае, Сахалинской области и Республике Саха (Якутия). На всех трех территориях заболеваемость этой нозологией оказалась выше, чем в среднем по ДФО, однако проведенный статистический анализ не подтвердил значимости полученных отличий. На остальных территориях ДФО (7 субъектов) случаи ОГВ в 2020 г. не регистрировались.

Динамика заболеваемости ОГВ и ОГС за период 2014–2020 гг. снижалась как в целом в стране, так и в ДФО. Среднегодовые темпы снижения заболеваемости ОГВ в России составили 16,68%, в ДФО — 26,91%. То же отмечено и в отношении ОГС: в среднем за семилетний период заболеваемость в РФ и ДФО снизилась на 10,61 и 16,76% соответственно. Отмеченная динамика прослеживается практически во всех субъектах ДФО, за исключением Камчатского края и Магаданской области, где за этот период зарегистрирован рост числа случаев ОГС в среднем на 6,35 и 7,75% соответственно.

В 2020 г. заболеваемость острыми гепатитами среди детей в России была невысокой — 0,01 (95% ДИ 0,006–0,02) для ОГВ и 0,11 (95% ДИ 0,09–0,13) на 100 тыс. детского населения для ОГС. Благоприятным моментом можно считать отсутствие в 2020 г. случаев ОГВ и ОГС среди детей до 17 лет во всех территориях округа, а значит, и в целом по ДФО.

Значительное влияние на динамику заболеваемости может оказывать уровень распространения наркомании. Действительно, корреляционный анализ наличия зависимости между заболеваемостью наркоманией, ОГВ и ОГС показал сильную прямую связь между этими показателями для Российской Федерации. Выявленная прямая корреляционная

связь между уровнями заболеваемости наркоманией и ОГВ ($\rho = 0,93; p = 0,02$) и ОГС ($\rho = 0,97; p = 0,0006$) в РФ оказалась высокой в обоих случаях (рис. 1).

В ДФО отмечена аналогичная тенденция. Значимо высокая степень прямой зависимости определена между заболеваемостью наркоманией и ОГС ($\rho = 0,9; p = 0,04$), тогда как в отношении ОГВ можно говорить о тенденции ($\rho = 0,9; p = 0,1$) (рис. 2).

Эпидемическая ситуация по ХГВ в ДФО оказалась более напряженной ($p = 0,01$) чем в целом по РФ. Показатели заболеваемости составили в 2020 г. 5,06 (95% ДИ 4,58–5,56) и 4,36 (95% ДИ 4,25–4,47) на 100 тыс. населения соответственно. Уровень заболеваемо-

сти ХГС в ДФО практически не отличался от выявленного по стране ($p > 0,05$) – 16,82 (95% ДИ 15,94–17,72) и 16,70 (95% ДИ 16,49–16,91) на 100 тыс. населения соответственно. Отмечено снижение регистрации случаев ХГВ и ХГС в 2014–2020 гг. как в России, так и в ДФО. Среднегодовой темп снижения случаев ХГС составил 8,23% в РФ и 10,18% в ДФО. Аналогичная ситуация складывалась и в отношении ХГВ: средние темпы убыли равнялись 13,31 и 11,39% соответственно.

При этом в субъектах ДФО уровень заболеваемости хроническими гепатитами значительно различался. Регионами, которые вызывают наибольшую настороженность в отношении ХГВ, являются Сахалинская

Рис. 1. Корреляционная зависимость между заболеваемостью наркоманией и заболеваемостью ОГВ и ОГС в РФ (2015–2019 гг.)

Fig. 1. Correlation between the incidence of drug addiction and AHB and AHC in the Russian Federation (2015–2019)

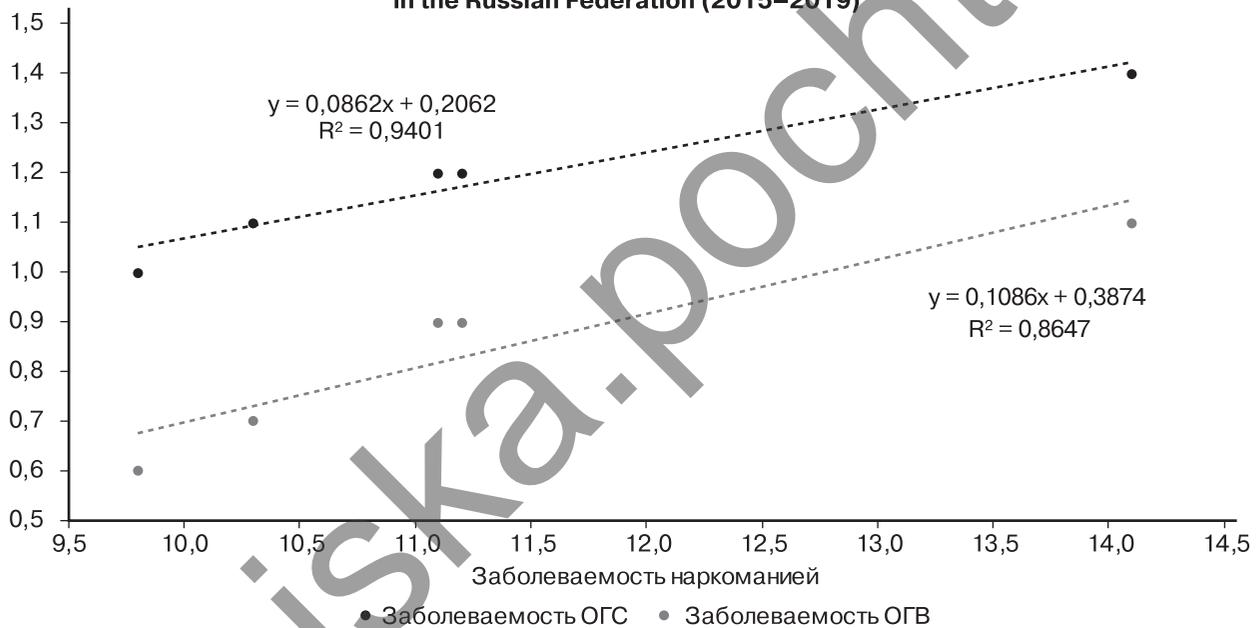
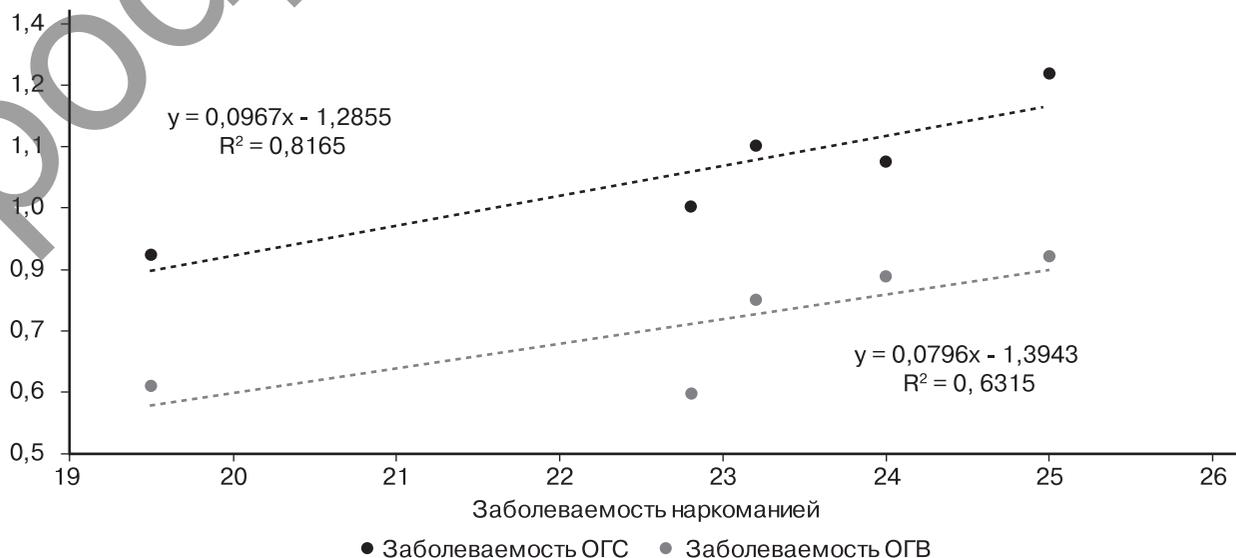


Рис. 2. Корреляционная зависимость между заболеваемостью наркоманией и заболеваемостью ОГВ и ОГС в ДФО (2015–2019 гг.)

Fig. 2. Correlation between the incidence of drug addiction and AHB and AHC in the FEFD (2015–2019)



область и Республика Саха (Якутия), где выявлены статистически значимо ($p < 0,02$) более высокие уровни заболеваемости ХГВ [8,19 (95% ДИ 6,32–10,31) и 10,42 (95% ДИ 8,49–12,55) на 100 тыс. населения соответственно] в сравнении со средним значением по ДВО: 5,06 (95% ДИ 4,58–5,56) на 100 тыс. населения). Несмотря на это, на указанных территориях снизились средние многолетние темпы прироста заболеваемости на 14,58% для Сахалинской области и на 10,47% для Республики Саха (Якутия). Число случаев ХГВ в 2014–2021 гг. отмечено лишь в Амурской области (на 4,88%), что соответствует умеренному темпу прироста в соответствии с градацией, предложенной В.Д. Беляковым. В остальных субъектах ДФО отмечается его снижение.

Наиболее благоприятная эпидемическая ситуация отмечена в Магаданской области и Камчатском крае, где заболеваемость ХГВ в 2020 г. оказалась в 7,13 и 4,0 раза ниже среднего по ДФО значения: 0,71 (95% ДИ 6,32–10,31; $p = 9,28 \times 10^{-9}$) и 1,28 (95% ДИ 6,32–10,31; $p = 3,60 \times 10^{-8}$) на 100 тыс. населения соответственно. В Камчатском крае зарегистрировано максимальное снижение показателя – на 39,12%. Более низкие по сравнению со средним значением в ДФО уровни заболеваемости ХГВ в 2020 г. отмечены и в Приморском крае – 3,06 (95% ДИ 2,32–3,90) на 100 тыс. населения ($p = 0,00002$), в то время как в Хабаровском и Забайкальском краях, ЕАО, Амурской области, Республике Бурятия заболеваемость оставалась на среднем для ДФО уровне.

Отмечен значительный разброс уровней заболеваемости ХГС в субъектах ДФО. В 2020 г. в Хабаровском (24,82; 95% ДИ 22,20–27,58) и Камчатском краях (25,88; 95% ДИ 20,55–31,82), Сахалинской (31,34; 95% ДИ 26,57–36,5) и Амурской областях (20,13; 95% ДИ 17,12–23,38) показатели были значительно выше чем в целом в ДФО ($p < 0,002$). В Приморском крае, ЕАО и Магаданской области заболеваемость оставалась на уровне средних значений по ДВО и России. Относительно благополучно развивался эпидемический процесс в Республике Саха (Якутия) (13,92 на 100 тыс. населения; 95% ДИ 11,67–16,36), Забайкальском крае (10,10; 95% ДИ 8,28–12,10) и Республике Бурятия (8,76; 95% ДИ 7,01–10,70), где заболеваемость ХГС оказалась ниже среднего значения по ДФО и России ($p < 0,02$).

Динамика заболеваемости ХГС в субъектах ДФО, несмотря на значительную неравномерность показателя, в целом оказалась положительной. На всех территориях округа, за исключением Амурской области, где среднеемноголетний темп прироста составил 8,95%, отмечено снижение более чем на 5% в среднем за семилетний период наблюдения, а в Республике Саха (Якутия), ЕАО и Сахалинской области снижение оказалось более значительным на 10,56, 13,91 и 16,42% соответственно.

Заболеваемость хроническими гепатитами среди детей в возрасте до 17 лет в ДФО имела свои особенности. Так, в 2020 г. детское население не было вовлечено в эпидемический процесс ХГВ, в 2019 г. зафиксировано по 1 случаю заболевания в Хабаровском крае, Сахалинской и Амурской областях, Забайкальском крае; 2 случая – в Приморском крае и по 3 случая в Республике Бурятия и Республике Саха (Якутия). На всех территориях ДФО отмечены значительные темпы снижения заболеваемости ХГВ (более 5%) среди детей, за исключением Хабаровского края, где за семилетний период темп снижения оказался умеренным и составил 1,49%.

Более неблагоприятная эпидемическая обстановка в 2020 г. складывалась в отношении распространенности ХГС среди детского населения ДФО. В 2020 г. она оказалась в 1,65 раза выше среднероссийской, составив 1,24 (95% ДИ 1,01–1,49) на 100 тыс. детей против 0,75 (95% ДИ 0,71–0,80) в среднем по стране. Однако с 2014 г. в ДФО заболеваемость снижается, среднеемноголетний темп равен 21,17%.

В 2020 г. среди детей до 17 лет не зарегистрировано случаев ХГС в Сахалинской и Магаданской областях, ЕАО и Камчатском крае. В Сахалинской области, Республике Саха (Якутия), Забайкальском крае, Республике Бурятия, а также Приморском и Хабаровском краях заболеваемость ХГС составила менее 2 случаев на 100 тыс. детей. Аутидером стала Амурская область с показателем 5,61 (95% ДИ 4,08–7,38) на 100 тыс. детей, что в 7,5 раза выше среднероссийского уровня ($p = 0,01$). Амурская область также стала единственным регионом ДФО, где за последние 7 лет зарегистрирован прирост среднеемноголетнего уровня заболеваемости ХГС среди детей, который составил 14,37%. Несмотря на это, в 2020 г. в области отмечено снижение заболеваемости ХГС среди детского населения в 3,7 раза по сравнению с 2019 г.

Следует отметить, что в 2020 г. в ДФО произошло общее снижение заболеваемости ГВ и ГС. В первый год пандемии по сравнению с 2019 г. заболеваемость ОГВ и ОГС снизилась на 33,17% ($p = 0,27$) и 39,48% ($p = 0,02$). Более выраженное снижение отмечено в отношении ХГВ и ХГС – на 51,35 и 48,84% ($p < 0,0001$) соответственно. Аналогичная ситуация прослеживалась и в целом в Российской Федерации – снижение уровней заболеваемости ОГВ и ОГС произошло на 41,67 и 34,0% ($p < 0,0001$), для ХГВ и ХГС эти значения уменьшились на 19,5 и 45,95% ($p < 0,0001$) соответственно.

Обсуждение

Проведенный анализ показал, что изменение характера потребления психоактивных веществ, наблюдаемое в последние годы, тесно связано со снижением заболеваемости ГВ и ГС как в ДФО, так и в Российской Федерации в целом. Все меньше лиц прибегают к стимуляции с помощью инъекционных наркотических препаратов, предпочитая их синтетические аналоги, различные курительные смеси и «спайсы» [8].

Снижение числа регистрируемых случаев ОГВ и ОГС в последние годы подтверждают и другие отечественные и зарубежные ученые [2, 3, 9].

Дополнительное влияние на уровень регистрируемой заболеваемости как в ДФО, так и по всей стране в 2020 г. оказала пандемия COVID-19. Такая тенденция характерна и для других инфекционных заболеваний.

Например, специалистами противотуберкулезной службы было зафиксировано снижение числа новых случаев туберкулеза в 2020 г.: заболеваемость внелегочными формами туберкулеза в России уменьшилась на 18,5% по сравнению с 2019 г. В США и Казахстане в 2020 г. отмечено снижение числа случаев как легочного, так и внелегочного туберкулеза на 20% по сравнению с предыдущим годом. Причем авторы отмечают данный факт, как негативный, опасаясь, что он скорее связан с уменьшением охвата нуждающихся в лечении пациентов, нежели с реальным уменьшением случаев заболевания в популяции [10, 11].

Указанный факт наиболее вероятно связан с введением ограничений в связи с распространением

COVID-19, увеличением нагрузки на все звенья системы здравоохранения, перепрофилированием медицинских учреждений в «ковидные» госпитали, что не могло не сказаться на оказании других видов помощи. Плановые операции откладывались на неопределенный срок, а люди, испытывающие симптомы, не связанные с респираторной патологией, реже обращались за медицинской помощью, в том числе и из-за введения ограничений на личный прием граждан [12].

Заключение

Заболеваемость ОГВ и ОГС в ДФО в 2020 г. составила 0,15 (95% ДИ 0,08–0,25) и 0,39 (95% ДИ 0,27–0,54) случаев на 100 тыс. населения соответственно, что значительно ниже среднероссийских показателей – 0,35 (95% ДИ 0,23–0,49) и 0,66 (95% ДИ 0,50–0,85) на 100 тыс. населения соответственно.

Заболеваемость ХГВ в Дальневосточном регионе оказалась несколько выше, чем в среднем по РФ – 5,06 (95% ДИ 4,58–5,56) против 4,36 (95% ДИ 4,25–4,47) на 100 тыс. населения. Заболеваемость ХГС в ДФО и России значимо не различалась – 16,82 (95% ДИ 15,94–17,72) и 16,70 (95% ДИ 16,49–16,91) на 100 тыс. населения соответственно.

На протяжении 2007–2020 гг. в ДФО отмечено снижение заболеваемости как острыми, так и хроническими формами ГВ и ГС. Во всех субъектах тенденция к снижению повторяла среднюю по ДФО, за исключением Амурской области, где возростала заболеваемость ХГВ и ХГС.

Среди детского населения ДФО в 2020 г. не зарегистрировано ни одного случая ОГВ, ХГВ и ОГС. Более неблагоприятная ситуация складывалась в отношении ХГС: заболеваемость оказалась в 1,5 раза выше среднероссийского значения, составив 1,24 (95% ДИ 1,01–1,49) на 100 тыс. детей. Несмотря на выявленное неблагополучие, отмечено выраженное снижение данного показателя за семилетний период (среднегодовой темп убыли составил 21,17%).

В ходе исследования в РФ выявлена прямая зависимость между заболеваемостью наркоманией и ОГВ и ОГС, в то время как в ДФО новые случаи зависимости от психоактивных веществ значимо коррелировали только с заболеваемостью ОГС.

Огромное влияние на эпидемический процесс контактных гепатитов в 2020 г. оказала пандемия COVID-19, которая привела к значительному снижению регистрируемой заболеваемости этими нозологиями как в ДФО, так и в целом в Российской Федерации, что отмечают и другие ученые.

В связи с вышеизложенным необходимо продолжение многофакторного анализа заболеваемости контактными ГВ и ГС для своевременного реагирования на изменение эпидемической ситуации.

Литература/References

- ВОЗ. Информационный бюллетень. Гепатит В. 2021. <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b> [WHO. Fact sheet. Hepatitis B. 2021]. (In Russ.). <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>
- ВОЗ. Информационный бюллетень. Гепатит С. 2021. ВОЗ. <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>
- Высоцкая В.С., Коломиец Н.Д., Гасич Е.Л., Ханенко О.Н., Тонко О.В., Глинская И.Н. и др. Характеристика эпидемического процесса гепатита С на территории Республики Беларусь. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика* 2020; 19(6): 48–55. DOI: 10.31631/2073-3046-2020-19-6-48-55
- Mahmud S., Al Kanaani Z., Abu-Raddad L.J. Characterization of the hepatitis C virus epidemic in Pakistan. *BMC Infect. Dis.* 2019; 19(1): 1-11. DOI:10.1186/s12879-019-4403-7
- Gao Y., Yang J., Sun F., Zhan, S., Fang, Z., Liu, X. et al. Prevalence of Anti-HCV Antibody Among the General Population in Mainland China Between 1991 and 2015: A Systematic Review and Meta-analysis. *Open. Forum Infect. Dis.* 2019; 6(3): ofz040. DOI: 10.1093/ofid/ofz040
- Коноплева М.В., Борисова В.Н., Семенов Т.А., Крымский М.А. Проблемы современной стратегии вакцинации против гепатита В. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика* 2017; 16(4): 58–63. DOI: 10.31631/2073-3046-2017-16-4-58-63
- Konopleva M.V., Borisova V.N., Semenenko T.A., Krymskiy M.A. [Problems of the Current Vaccination Strategy against Hepatitis B]. *Epidemiology and Vaccinal Prevention.* 2017;16(4):58-63. (In Russ.). DOI: 10.31631/2073-3046-2017-16-4-58-63
- Чуланов В.П., Семенов Т.А., Карандашова И.В., Комарова С.В., Костюшев Д.С., Суслов А.П., Волчкова Е.В. Современный взгляд на проблему выбора вакцины против гепатита В. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика* 2017; 16(4): 65–72. DOI: 10.31631/2073-3046-2017-16-4-65-72
- Chulanov V.P., Semenenko T.A., Karandashova I.V., Komarova S.V., Kostyushev D.S., Suslov A.P., Volchkova E.V. Modern View on the Problem of Choosing a Vaccine against Hepatitis B. *Epidemiology and Vaccinal Prevention.* 2017; 16(4): 65–72. (In Russ.). DOI: 10.31631/2073-3046-2017-16-4-65-72
- Титаренко Р.В. Особенности наркоситуации и проблемы профилактики наркомании среди российских подростков. *Гуманитарные, социально-экономические и общественные науки* 2015; 1(11-1): 191–4.
- Titarenko R.V. [Features of the drug situation and the problems of drug abuse prevention among Russian teenagers]. *Humanities, social-economic and social sciences* 2015; 1(11-1): 191–4. (In Russ.).
- Эсауленко Е.В., Дземова А.А., Трифонова Г.Ф., Бушманова А.Д., Новак К.Е., Огурцова С.В. и др. Гепатит С в России и Северо-Западном федеральном округе: итоги первого этапа глобальной программы элиминации инфекции. *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии.* 2021; 13(3): 40–51. DOI: 10.22328/2077-9828-2021-13-3-40-51
- Esaulenko E.V., Dzemova A.A., Trifonova G.F., Bushmanova A.D., Novak K.E., Ogurtsova S.V. et al. [Hepatitis C in Russia and the Northwest federal region of Russia: results of the first stage the global programme of infection elimination]. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders.* 2021; 13(3): 40–51. (In Russ.). DOI: 10.22328/2077-9828-2021-13-3-40-51
- Кульчавеня Е.В. Внелегочный туберкулез во время пандемии COVID-19: особенности выявления

- и течения. *Consilium Medicum* 2021; (7): 585–9. DOI: 10.26442/20751753.2021.7.201134
- Kulchavenia E.V. Extrapulmonary tuberculosis during the COVID-19 pandemic: features of detection and course. *Consilium Medicum*. 2021; 23 (7): 585–9. (In Russ.). DOI: 10.26442/20751753.2021.7.201134
11. Filardo T.D., Feng P.J., Pratt R.H., Price S.F., Self J.L. Tuberculosis – United States, 2020. *Morb. Mortal. Wkly Rep.* 2021; 70: 409–14. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm7012a1>
12. Чернусь Н.Ю., Кедрова А.Г., Красильников С.Э., Иванинский О.И. Особенности оказания онкологической помощи в условиях пандемии COVID-19: взгляд юриста и клинициста. *Опухоли женской репродуктивной системы* 2020; 116(1): 85–90 DOI: 10.17650/1994-4098-2020-16-1-85-90
- Chernus N.Yu., Kedrova A.G., Krasilnikov S.E., Ivaninskiy O.I. Characteristics of oncological care in the reality of COVID-19 pandemic: views of a lawyer and a clinician. *Tumors of female reproductive system.* 2020; 16(1): 85–90. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2020-16-1-85-90

Поступила 25.06.2022

Received 25.06.2022

Принята в печать 11.10.2022

Accepted 11.10.2022

Сведения об авторах:

Базыкина Елена Анатольевна – научный сотрудник, Хабаровский НИИ эпидемиологии и микробиологии Роспотребнадзора, Хабаровск, Россия; alyonaf@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5695-6752>

Котова Валерия Олеговна – заведующая лабораторией профилактики вирусных гепатитов и СПИДа, Хабаровский НИИ эпидемиологии и микробиологии Роспотребнадзора, Хабаровск, Россия; adm@hniiem.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9824-7025>

Троценко Ольга Евгеньевна – д.м.н., директор, Хабаровский НИИ эпидемиологии и микробиологии Роспотребнадзора, Хабаровск, Россия; trotsenko_oe@hniiem.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3050-4472>

Балахонцева Людмила Анатольевна – руководитель, Дальневосточный окружной центр по профилактике и борьбе со СПИД Хабаровского НИИ эпидемиологии и микробиологии Роспотребнадзора, Хабаровск, Россия; adm@hniiem.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3209-7623>

Information about the authors:

Elena A. Bazykina, Researcher, Khabarovsk Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being, Khabarovsk, Russia; alyonaf@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5695-6752>

Valeria O. Kotova, Head, Laboratory for Prevention of Viral Hepatitis and AIDS, Khabarovsk Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being, Khabarovsk, Russia; adm@hniiem.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9824-7025>

Olga E. Trotsenko, MD, Director, Khabarovsk Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being, Khabarovsk, Russia; trotsenko_oe@hniiem.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3050-4472>

Lyudmila A. Balakhontseva, Head, MD, Far Eastern District Center for AIDS Prevention and Control, Khabarovsk Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being, Khabarovsk, Russia; adm@hniiem.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3209-7623>

Вклад авторов. Все авторы внесли эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Authors contributions. All the authors have made an equivalent contribution to the preparation of the publication.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Conflict of interest. The authors declare that there are no possible conflicts of interest.

© Коллектив авторов, 2023

DOI: 10.18565/epidem.2023.13.1.18–24

Н.Ф. ВАСИЛЕНКО¹, Д.А. ПРИСЛЕГИНА^{1,2}, Е.А. МАНИН¹, А.С. ВОЛЫНКИНА¹, Я.В. ЛИСИЦКАЯ¹,
Л.И. ШАПОШНИКОВА¹, У.М. АШИБЕКОВ¹, Т.В. ТАРАН¹, О.В. МАЛЕЦКАЯ¹, В.М. ДУБЯНСКИЙ^{1,2},
А.Е. ПЛАТОНОВ², А.Н. КУЛИЧЕНКО¹

АКТУАЛЬНЫЕ ПРИРОДНО-ОЧАГОВЫЕ ИНФЕКЦИИ В РЕГИОНЕ КАВКАЗСКИХ МИНЕРАЛЬНЫХ ВОД СТАВРОПОЛЬСКОГО КРАЯ

¹Ставропольский противочумный институт Роспотребнадзора, Ставрополь, Россия;

²Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия

Цель исследования. Анализ эпизоотолого-эпидемической ситуации по природно-очаговым инфекциям (ПОИ), актуальным для региона Кавказских Минеральных Вод (КМВ) Ставропольского края, в 2017–2021 гг.

Материалы и методы. Исследование клещей и мелких млекопитающих проводили молекулярно-генетическим, биологическим и серологическими методами. При анализе заболеваемости использованы карты эпидемиологического обследования очага инфекционного заболевания, предоставленные Управлением Роспотребнадзора по Ставропольскому краю. Статистический анализ данных проводили с использованием программы Microsoft Office Excel 2010.

Результаты. На территории региона КМВ Ставропольского края циркулируют возбудители ПОИ бактериальной (иксодовый клещевой боррелиоз, туляремия, гранулоцитарный анаплазмоз и моноцитарный эрлихиоз человека), риккетсиозной (лихорадка Ку, возбудители группы клещевых пятнистых лихорадок) и вирусной (Крымская геморрагическая лихорадка, геморрагическая лихорадка с почечным синдромом) этиологии. Большинство больных Лайм-боррелиозом, выявленных в Ставропольском крае, ежегодно регистрируют в регионе КМВ.

Заключение. Для стабилизации эпизоотолого-эпидемической обстановки в регионе КМВ требуется постоянный контроль над проведением профилактических мероприятий на основе результатов эпидемиологического прогноза.

Ключевые слова: регион Кавказских Минеральных Вод Ставропольского края, природно-очаговые инфекции, эпизоотолого-эпидемическая ситуация.

Финансирование. Часть исследования по построению «Прогностической» модели заболеваемости Крымской геморрагической лихорадкой выполнена А.Е. Платоновым, В.М. Дубянским, Д.А. Прислегиной за счет гранта Российского научного фонда (проект № 19-75-20088).

Для цитирования: Василенко Н.Ф., Прислегина Д.А., Манин Е.А., Волынкина А.С., Лисицкая Я.В., Шапошникова Л.И., Ашибеков У.М., Таран Т.В., Малецкая О.В., Дубянский В.М., Платонов А.Е., Куличенко А.Н. Актуальные природно-очаговые инфекции в регионе Кавказских Минеральных Вод Ставропольского края. Эпидемиол. инфекц. болезни. Актуал. вопр. 2023; 13(1): 18–24

DOI: 10.18565/epidem.2023.13.1.18–24

N.F. VASILENKO¹, D.A. PRISLEGINA^{1,2}, E.A. MANIN¹, A.S. VOLYNKINA¹, YA.V. LISITSKAYA¹, L.I. SHAPOSHNIKOVA¹,
U.M. ASHIBEKOV¹, T.V. TARAN¹, O.V. MALETSKAYA¹, V.M. DUBYANSKY^{1,2}, A.E. PLATONOV², A.N. KULICHENKO¹

CURRENT FERAL HERD INFECTIONS IN THE CAUCASIAN MINERAL WATERS REGION OF THE STAVROPOL TERRITORY

¹Stavropol Plague Control Research Institute, Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being, Stavropol, Russia;

²Central Research Institute of Epidemiology, Russian Federal Service for Supervision of Customer Rights Protection and Human Well-Being, Moscow, Russia

Objective. To analyze the epizootological and epidemic situation of feral herd infections (FHIs) that are relevant for the Caucasian Mineral Waters (CMW) Region of the Stavropol Territory in 2017–2021.

Materials and methods. Ticks and small mammals were examined by molecular genetic, biological, and serological methods. A morbidity analysis used the maps of an epidemiological survey of the focus of an infectious disease, which had been provided by the Directorate for the Stavropol Territory, Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being. The data were statistically analyzed using a Microsoft Office Excel 2010 program.

Results. The causative agents of bacterial FHIs (*Ixodes tick-borne borreliosis*, *tularemia*, *granulocytic anaplasmosis*, and *human monocytic ehrlichiosis*), *rickettsial (Q fever)*, *pathogens of the tick-borne spotted fever group*, and *viral*

(Crimean hemorrhagic fever (CHF), hemorrhagic fever with renal syndrome) infections circulate in the territory of the CMW Region of the Stavropol Territory. Most of the patients with Lyme borreliosis identified in the Stavropol Territory are annually registered in the CMW Region.

Conclusion. Constant monitoring of the implementation of preventive measures based on the results of epidemiological prediction is required to stabilize the epizootic and epidemic situation in the CMW Region.

Keywords: Caucasian Mineral Waters Region, Stavropol Territory, feral herd infections, epizootolog and epidemic situation.

Financing. A part of the study to construct a «Prognostic» model of the incidence of Crimean hemorrhagic fever was conducted by A.E. Platonov, V.M. Dubynsky, and D.A. Prislegina under a grant from the Russian Science Foundation (RSF) (Project No. 19-75-20088).

For citations: Vasilenko N.F., Prislegina D.A., Manin E.A., Volynkina A.S., Lisitskaya Ya.V., Shaposhnikova L.I., Ashibokov U.M., Taran T.V., Maletskaya O.V., Dubynsky V.M., Platonov A.E., Kulichenko A.N. Current feral herd infections in the Caucasian Mineral Waters Region of the Stavropol Territory. *Epidemiology and infectious diseases. Current items* 2023; 13(1): 18–24. (In Russ.).

DOI: 10.18565/epidem.2023.13.1.18–24

Особо охраняемый эколого-курортный регион – Кавказские Минеральные Воды (КМВ), один из старейших курортных регионов в России, расположен на территории 3 субъектов Российской Федерации: Ставропольского края (СК), Кабардино-Балкарской и Карачаево-Черкесской Республик (на долю СК приходится 58% всей площади КМВ). В состав региона входят 7 городов, в том числе города-курорты Пятигорск, Железноводск, Ессентуки, Кисловодск, Лермонтов, городские округа (г.о.) Георгиевский, Минераловодский (включая курорт Куматорск и курортную местность Нагута) и Предгорный муниципальный округ (м.о.). В регионе КМВ выделяются предгорную, низкогорную, среднегорную, равнинную и степную природные зоны [1, 2].

Природно-климатическими факторами в регионе КМВ сформированы условия, благоприятные для существования биоценотической структуры природных очагов таких опасных инфекционных болезней, как иксодовый клещевой боррелиоз (ИКБ), лихорадка Ку, туляремия и другие [3, 4]. Обилие на территории равнинного Георгиевского м. о. мест выпаса сельскохозяйственных животных обеспечивает развитие животноводства, что формирует условия для проявления зоонозных инфекций, а также способствует высокой численности иксодовых клещей, являющихся переносчиками возбудителей опасных инфекционных болезней. Увеличение в последние годы численности грызунов и разнообразие их видов являются одними из факторов поддержания природного очага туляремии и формирования природного очага геморрагической лихорадки с почечным синдромом (ГЛПС) [5–7].

Цель исследования – анализ эпизоотолого-эпидемиологической ситуации по природно-очаговым инфекциям, актуальным для региона КМВ на современном этапе (2017–2021 гг.).

Материалы и методы

Объектами исследования служили иксодовые клещи 10 видов: *Dermacentor marginatus*, *D. reticulatus*, *Boophilus annulatus*, *Haemaphysalis punctata*, *Hyalomma marginatum*, *H. scupense*, *Ixodes ricinus*, *I. redikorzevi*, *Rhipicephalus rossicus*, *R. sanguineus*; мелкие млекопитающие (ММ) 12 видов: белозубка малая *Crocidura suaveolens*, бурозубка Волнухина *Sorex volnuchini*, бурозубка обычно-

венная *Sorex araneus*, еж южный *Erinaceus roumanicus*, заяц-русак *Lepus europaeus*, мышь домовая *Mus musculus*, мышь малая лесная *Sylvaemus uralensis*, мышь полевая *Apodemus agrarius*, полевка обыкновенная *Microtus arvalis*, полевка общественная *Microtus socialis*, соня лесная *Dryomys nitedula*, хомячок серый *Cricetulus migratorius*. При проведении эпизоотологического обследования на туляремию исследовали объекты окружающей среды: воду, сено, погадки хищных птиц.

Для выявления маркеров возбудителей природно-очаговых инфекций применяли ПЦР, ИФА, серологические методы (РНГА, РНАт, РНАг), биологический метод. Использовали сертифицированные диагностические тест-системы отечественного производства.

При анализе заболеваемости пользовались сведениями карт эпизоотологического обследования очага инфекционного заболевания (Форма № 357/у). Статистический анализ данных проводили с использованием программы Microsoft Office Excel 2010. «Прогностическая» модель заболеваемости Крымской геморрагической лихорадкой (КГЛ) разработана на основе теоремы Байеса и последовательного статистического анализа Вальда^{1,2} с использованием климатических факторов из базы данных ОИ ЦКП «ИКИ-мониторинг» Института космических исследований РАН.

Результаты

Иксодовый клещевой боррелиоз. На наличие маркеров возбудителя ИКБ исследовано 3968 экз. (832 пула) иксодовых клещей 6 видов, собранных на территории 8 административных территорий региона КМВ. Методом ПЦР 16S рРНК *Borrelia burgdorferi* s.l. выявлена в 533 (21,0%) пулах клещей 3 видов. Преобладающее число положительных результатов показал лесной клещ *I. ricinus* – 524 пула, что составило 63,0% всего количества исследованных пулов и 98,3% числа исследованных *I. ricinus*. Территориально не обнаружены положительные пробы только в г. Минеральные Воды.

¹Гублер Е.В. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов. Л.: Медицина, 1978. 294 с.

²Гублер Е.В., Генкин А.А. Применение непараметрических критериев статистики в медико-биологических исследованиях. Л.: Медицина, 1973. 141 с.

Преобладающее число положительных проб выявлено в городах Кисловодске (41,5%) и Ессентуки (33,6%) (табл. 1).

Больных Лайм-боррелиозом (ЛБ) регистрируют в СК ежегодно, за последние 5 лет заболели 126 чел. При этом 61 (48,%) случай выявлен в регионе КМВ. Максимальное число больных отмечено в Кисловодске – 45 (73,8%), где ежегодно при эпизоотологическом мониторинге выявляют наибольшее количество положительных проб. В Пятигорске больные ЛБ составили 14,7%. Кроме того, 2 случая зарегистрировано в Ессентуках и 5 – в Минераловодском г.о.

Гранулоцитарный анаплазмоз человека (ГАЧ) и моноцитарный эрлихиоз человека (МЭЧ) – острые трансмиссивные природно-очаговые инфекционные заболевания, широко распространенные в России. Достоверно доказаны их экологические и эпидемиологические связи с клещами рода *Ixodes* [8–10].

На наличие маркеров возбудителей ГАЧ и МЭЧ исследованы иксодовые клещи *I. ricinus* (747 экз., 59 пулов) и *I. redikorzevi* (90 экз., 6 пулов), собранные на территории 8 административных образований региона КМВ. ДНК возбудителя ГАЧ выявлена в 59 (7,9%) пулах *I. ricinus*. Все пулы *I. redikorzevi* показали отрицательный результат. Основное число положительных проб получено от клещей, собранных в Предгорном м.о. (20) и Кисловодске (18), а кроме того – в Ессентуках (12), Пятигорске (6) и Георгиевском г.о. (3). ДНК возбудителя МЭЧ выявлена в 17 (2,3%) пулах *I. ricinus*, собранных в Кисловодске (13) и Ессентуках (4).

Туляремия. Эпизоотологический мониторинг возбудителя туляремии проводился на территории 9 административных образований региона КМВ. Лабораторными методами исследовано 1343 пробы полевого материала, в том числе 882 пула клещей, 380 проб органов ММ, 81 проба из объектов окружающей среды (вода, сено, погадки хищных птиц). ДНК *Francisella tularensis* выявлена у 4 видов клещей из 10 исследованных, причем 55,6% составили клещи *D. reticulatus*, 22,2% – *D. marginatus*, по 1 пулу – *Haem. punctata* и *H. scupense*. В Кисловодске получено 55,6% положительных проб, в Железноводске – 11,1%, в Предгорном м.о. – 33,3%. При исследовании серологическими методами (РНГА, РНАт, РНАг) проб органов ММ выявлено 34 (8,9%) положительные пробы.

Наибольшую эпизоотическую значимость представляют *M. socialis* и *S. uralensis*, от которых получено 26,5 и

8,3% положительных проб соответственно. Единичные положительные пробы получены от *M. musculus*, *A. agrarius* и *C. migratorius*. При исследовании биологическим методом возбудитель туляремии не выделен. Исследование объектов окружающей среды серологическим и биологическим методами положительных результатов не выявило. Циркуляция *F. tularensis* установлена на территории 6 административных образований: в Железноводске, Кисловодске и Ессентуках, в Предгорном, Георгиевском и Минераловодском округах. За последние 5 лет 1 случай туляремии был зарегистрирован в Минеральных Водах.

Лихорадка Ку. На наличие маркеров лихорадки Ку исследовано 5667 экз. (935 пулов) клещей 10 видов, собранных на территории 9 административных образований региона КМВ. Методом ПЦР исследовано 4701 экз. (855 пулов) клещей. ДНК *Coxiella burnetii* выявлена в 34 (4,0%) пулах 4 видов клещей: *I. ricinus* – 12, *D. reticulatus* – 11, *D. marginatus* – 7, *R. sanguineus* – 4. Методом ИФА исследовано 966 экз. (80 пулов) клещей 9 видов, собранных на территории 5 административных образований. Антиген *C. burnetii* обнаружен в 2 пулах *B. annulatus*, собранных в Георгиевском г.о. Маркеры возбудителя лихорадки Ку выявлены на территории 6 административных образований, преимущественно в Минераловодском г.о. (10) и Минеральных Водах (6), в целом – 47,1%. В Кисловодске и Пятигорске ДНК *C. burnetii* обнаружена у клещей *I. ricinus* (6) и *D. reticulatus* (3 пула).

Циркуляция возбудителя лихорадки Ку установлена во всех ландшафтно-географических зонах СК, однако случаи заболевания среди населения регистрируются в основном в степной и полупустынной зонах [11]. За последние 5 лет в регионе КМВ выявлено 5 больных: 4 в Кисловодске и 1 в Георгиевском г.о.

Риккетсиозы. В СК случаев заболевания клещевыми риккетсиозами не зарегистрировано, однако ежегодный эпизоотологический мониторинг свидетельствует о циркуляции возбудителей группы клещевых пятнистых лихорадок (КПЛ) [11]. Так, за последние 5 лет при исследовании методом ПЦР 4204 экз. (796 пулов) иксодовых клещей 10 видов маркеры возбудителей КПЛ в регионе КМВ выявлены в 158 пулах 7 видов с преобладающим числом рода *Dermacentor*: *D. reticulatus* (82 пула, 51,9%) и *D. marginatus* (35 пулов, 22,2%). На долю *I. ricinus* пришлось 16,5%, на другие виды – от 0,6 до 5,0%. Отрицательный результат получен от

Таблица 1. Зараженность полевого материала возбудителями ПОИ в регионе КМВ Ставропольского края (2017–2021 гг.)

Table 1. Infection of field material with FHI pathogens in the CMW Region of the Stavropol Territory (2017–2021)

Административная территория	Нозология															
	ИКБ		ГАЧ		МЭЧ		туляремия		лихорадка Ку		КПЛ		КГЛ		ГЛПС	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Кисловодск	221	41,5	18	30,5	13	76,5	5	55,6	5	13,9	23	14,6	29	44,6	0	0,0
Пятигорск	15	2,8	6	10,2	0	0	0	0	4	11,1	6	3,8	6	9,2	0	0,0
Железноводск	1	0,2	0	0,0	0	0	1	11,1	0	0	3	1,9	0	0	0	0,0
Ессентуки	179	33,6	12	20,3	4	23,5	0	0	3	8,3	16	10,1	8	12,3	1	20,0
Минеральные Воды	0	0	0	0,0	0	0	0	0	6	16,7	10	6,3	16	24,6	0	0,0
Минераловодский г.о.	6	1,1	0	0,0	0	0	0	0	10	27,8	23	14,6	1	1,5	0	0,0
Георгиевский г.о.	28	5,3	3	5,1	0	0	0	0	2	5,6	11	7	5	7,7	3	60,0
Предгорный м.о.	83	15,6	20	33,9	0	0	3	33,3	6	16,7	66	41,8	0	0	1	20,0
Всего	533		59		17		9		36		158		65		5	

I. redikorzevi, *H. marginatum* и *B. annulatus*. Циркуляция возбудителей группы КПЛ установлена на территории всех ландшафтно-географических зон с преобладанием в Предгорном м.о. (41,8%), Кисловодске и Минераловодском г.о. (по 14,6%).

КГЛ. Одной из наиболее значимых природно-очаговых инфекций в СК является КГЛ, активизация природного очага которой произошла в 1999 г. В течение последних 20 лет ежегодно на территории края регистрируют больных этой особо опасной инфекцией, при эпизоотологическом обследовании выявляют маркеры вируса Крымской геморрагической лихорадки (КГЛ) [12]. Не является исключением и регион КМВ.

В период с 2017 по 2021 г. эпизоотологический мониторинг возбудителя КГЛ проводили на территории 9 административных образований региона КМВ. Было собрано 4328 экз. иксодовых клещей и отловлено 159 особей ММ. Методом ПЦР РНК вируса КГЛ не выявлена. Методом ИФА антиген вируса КГЛ обнаружен в 65 (15,7%) пулах 8 видов клещей из 10 исследованных, из них 43,1% пришлось на *D. reticulatus*, на *I. ricinus* и *R. sanguineus* – 20,0 и 18,5% соответственно, на другие виды – от 1,5 до 6%. Методом ПЦР исследовали суспензии органов ММ, РНК вируса КГЛ не выявлена. Положительные пулы получены на территории 6 административных образований, причем наиболее высокая вирусофорность отмечена в Кисловодске – 44,6%, в 2 раза ниже – в Минеральных Водах, Ессентуках и Пятигорске – 12,3 и 9,2% соответственно. В 2019 г. в Минераловодском г.о. зарегистрирован больной КГЛ. Результаты эпизоотологического мониторинга свидетельствуют о том, что природный очаг КГЛ в регионе КМВ находится в активном состоянии.

ГЛПС. Местных случаев заражения возбудителем ГЛПС в СК не наблюдается. В 2019 г. выявлено 4 завозных случая заболевания. Однако при эпизоотологическом мониторинге ежегодно маркеры возбудителя ГЛПС выявляют у мышевидных грызунов, в том числе и на территории региона КМВ [11]. За последние 5 лет на территории 7 административных образований было отловлено 394 особи мышевидных грызунов, от которых методом ПЦР исследованы суспензии легкого и получено 5 (1,3%) положительных проб. РНК ортохантавирусов выявлена у 2 видов из 11 исследованных: *M. arvalis* – 57,1% и *S. uralensis* – 0,4% всех исследованных грызунов этих видов соответственно. Таким образом, основным природным резервуаром ортохантавирусов как в регионе КМВ, так и на территории всего СК является *M. arvalis* [13]. Впервые получены доказательства циркуляции в Ставропольском крае хантави-

руса «Тула», обладающего низким патогенным потенциалом для человека [14].

Сохранение напряженной эпизоотологической ситуации в регионе по природно-очаговым (особенно клещевым) инфекциям требует особого внимания к планированию неспецифических профилактических, в том числе акарицидных, мероприятий. Учитывая значительное число отдыхающих на курортах КМВ, также необходимо поддерживать достаточную готовность медицинского персонала для своевременного выявления больных, особенно на случай возникновения КГЛ – особо опасной инфекции. Для помощи в решении этих задач была создана риск-ориентированная методика прогнозирования по каждому административному району СК [15]. Для повышения точности получаемых результатов на ее основе проводится разработка «Прогностической» модели динамики заболеваемости КГЛ [16]. При проведении расчетов был расширен перечень используемых климатических факторов и увеличен временной диапазон для анализа их информативности [16]. С учетом результатов проверки модели на ретроспективных данных 2019–2020 гг., был составлен оперативный прогноз на 2021 г. (табл. 2). Ложноотрицательные результаты были получены только для 2 районов, не входящих в регион КМВ (Шаповского и Грачевского, где было выявлено по 1 больному), полное точное совпадение прогноза с фактическими данными – для 11 районов, что свидетельствует о перспективности и целесообразности дальнейшего продолжения исследований в этом направлении.

Обсуждение

Маркеры возбудителя ИКБ преимущественно выявляли в Кисловодске (41,5 %) и Ессентуках (33,6 %), но циркуляция возбудителя установлена на всей территории региона КМВ. Основным резервуаром и переносчиком *B. burgdorferi s.l.* является лесной клещ *I. ricinus*. Преобладающее число больных ЛБ выявлено в Кисловодске (73,8%), случаи ЛБ отмечены в Пятигорске, Ессентуках и в Минераловодском г.о. Большинство больных ЛБ ежегодно выявляют в регионе КМВ. Данные эпизоотологического мониторинга показали, что природный очаг ИКБ охватывает всю территорию региона и наиболее активно функционирует на территории Кисловодска, куда ежегодно приезжают более 1 млн отдыхающих. Это жители не только России, но и ближнего, и дальнего зарубежья.

Результаты проведенных исследований показали, что в активном состоянии находится природный

Таблица 2. Результаты проверки «Прогностической» модели динамики заболеваемости КГЛ (2019–2020 гг.) и апробации на 2021 г.

Table 2. Results of checking the «Prognostic» model for a trend in the incidence of CHF (2019–2020) and testing for 2021

Результат	Годы					
	2019		2020		2021	
	число районов	%	число районов	%	число районов	%
Полностью совпадающий	12	46,2	7	26,9	11	42,3
Ложноположительный	7	26,9	14	59,3	10	38,5
Ложноотрицательный	2	7,7	1	3,8	2	7,7
Завышенный	5	19,2	4	15,4	3	11,5

очаг туляремии. Наибольшую эпизоотическую значимость представляют *M. socialis* (25,6% зараженных проб) и клещи рода *Dermacentor* (77,8%). Периодически регистрируются единичные случаи заболевания туляремией людей.

На значительной части региона, включая города-курорты, установлена циркуляция возбудителей ГАЧ и МЭЧ, ДНК которых обнаружена у клещей *I. ricinus*, что не исключает возможности заболевания населения. Случаи проявления эпидемического процесса ГАЧ и МЭЧ в регионе КМВ не зарегистрированы, однако в 2015 г. у 2 жителей Ставрополя диагноз ГАЧ был подтвержден методом ИФА [11]. Заболевания ГАЧ и МЭЧ часто регистрируют под диагнозами других передаваемых иксодовыми клещами инфекций, что связано со схожестью отдельных клинических проявлений этих болезней, а также недостаточной базой для их лабораторной диагностики [10].

Зараженность клещей возбудителем лихорадки Ку преобладает в Минераловодском г.о. (47,1%), 80,0% больных зарегистрированы в Кисловодске. Основными переносчиками возбудителей клещевых риккетсиозов являются клещи рода *Dermacentor* (74,1%).

Циркуляция возбудителя КГЛ установлена на территории 6 административных образований из 9 обследованных, наиболее высокая вирусофорность отмечена в Кисловодске (44,6%). В 2019 г. в Минераловодском г.о. зарегистрирован больной КГЛ.

Установлено, что основным природным резервуаром ортохантавирусов в регионе КМВ является *M. arvalis*, содоминантом — *S. uralensis*.

Заключение

Проведенный анализ показал, что на территории региона КМВ СК циркулируют возбудители ПОИ бактериальной (ИКБ, туляремия, ГАЧ и МЭЧ), риккетсиозной (лихорадка Ку, возбудители группы КПЛ) и вирусной (КГЛ, ГЛПС) этиологии. Регистрируются случаи заболевания Лайм-боррелиозом, лихорадкой Ку, туляремией, КГЛ.

Полученные данные свидетельствуют о необходимости проведения ежегодного эпизоотологического мониторинга в регионе КМВ с усилением санитарно-эпидемиологического надзора за территорией региона, особенно в периоды сезонной активности носителей и переносчиков ПОИ. Для стабилизации эпизоотолого-эпидемической обстановки требуются постоянный контроль за проведением противоклещевых обработок скота, природных биотопов с последующим контролем качества работ компетентными специалистами (энтомологами), прогнозирование неблагоприятных тенденций, оптимизация мер своевременной профилактики с учетом различной степени риска заражения населения, а также совершенствование лабораторной диагностики. Особое внимание необходимо уделять организации подготовки медицинских работников для повышения настороженности в отношении ПОИ для обеспечения своевременного выявления больных и оказания им квалифицированной помощи.

Разрабатываемая авторами «Прогностическая» модель заболеваемости КГЛ позволит не только повысить точность эпидемиологического прогноза — основы для научно обоснованного планирования профилактических мероприятий в регионе КМВ, но и дополнить имеющиеся данные о влиянии климатических факторов на эпидемическую ситуацию по этой особо

опасной инфекции. Разработка подобных моделей в дальнейшем планируется для других актуальных для данной территории ПОИ.

Литература/References

1. Проскурин В.С. Ландшафтно-рекреационный потенциал территории Кавказских Минеральных Вод для развития туризма. Наука. Инновации. Технологии 2019; (2): 45–60.
Proskurin V.S. [Landscape and recreational capacity of the territory of Caucasus Mineralnye Vody region for tourism development]. Science. Innovation. Technologies 2019; (2): 45–60. (In Russ.). DOI: 10.37495/2308-4758-2019-2-45-60
2. Шальнев В.А., Олейникова Д.В. Ландшафты Северного Кавказа. Ставрополь: Изд-во Ставропольского государственного университета, 2010. 238 с.
Shalnev V.A., Oleinikova D.V. [Landscapes of the North Caucasus]. Stavropol: Publishing House of the Stavropol State University, 2010. 238 p. (In Russ.).
3. Василенко Н.Ф., Ермаков А.В., Малецкая О.В., Куличенко А.Н. Эпидемиологическая обстановка по трансмиссивным природно-очаговым инфекциям в регионе Кавказских Минеральных Вод. Проблемы особо опасных инфекций 2014; (3): 16–9.
Vasilenko N.F., Ermakov A.V., Maletskaya O.V., Kulichenko A.N. [Epidemiological situation on transmissible natural focal infections in the region of the Caucasian Mineral Waters]. Problems of Particularly Dangerous Infections 2014; (3): 16–9. (In Russ.).
4. Зайцева О.А., Гнусарева О.А., Васильева О.В., Волынкина А.С., Сирица Ю.В., Алехина Ю.А. и др. Результаты эпизоотологического мониторинга природных очагов бактериальных трансмиссивных инфекций в регионе Кавказских Минеральных Вод Ставропольского края в 2018–2020 гг. Проблемы особо опасных инфекций 2022; (1): 101–5. DOI: 10.21055/0370-1069-2022-1-101-105
Zaitseva O.A., Gnusareva O.A., Vasil'eva O.V., Volynkina A.S., Sirtsya Yu.V., Alekhina Yu.A. et al. [Results of epizootiological monitoring of natural foci for bacterial vector-borne infections in Caucasian Mineral Waters Region of the Stavropol Territory in 2018–2020]. Problems of Particularly Dangerous Infections 2022; (1): 101–5. (In Russ.) DOI: 10.21055/0370-1069-2022-1-101-105
5. Малецкая О.В., Таран Т.В., Прислегина Д.А., Платонов А.Е., Дубянский В.М., Волынкина А.С. и др. Природно-очаговые вирусные лихорадки на юге Европейской части России. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом. Проблемы особо опасных инфекций 2019; (4): 79–84. DOI: 10.21055/0370-1069-2019-4-79-84
Maletskaya O.V., Taran T.V., Prislegina D.A., Platonov A.E., Dubyanskiy V.M., Volynkina A.S., et al. [Natural focal viral fevers in the south of the european part of Russia. Hemorrhagic fever with renal syndrome]. Problems of Particularly Dangerous Infections 2019; (4): 79–84. (In Russ.). DOI: 10.21055/0370-1069-2019-4-79-84
6. Зайцев А.А., Агапитов Д.С., Гнусарева О.А., Остапович В.В., Сазонов А.В., Дубянский В.М. Анализ эпидемиологических рисков заражения людей туляремией в природном очаге степного типа на территории Ставропольского края в 2003–2018 гг. и пути их минимизации. Здоровье населения и среда обитания 2020; (3): 52–6. DOI: 10.35627/2219-5238/2020-324-3-52-56
Zaitsev A.A., Agapitov D.S., Gnusareva O.A., Ostapovich V.V., Sazonov A.V., Dubyanskiy V.M. [The Analysis of Epidemiologic Risks of Tularemia in the Natural Focus of a Steppe Type

- in the Stavropol Krai in 2003–2018 and Ways of Their Minimization]. *Public Health and Life Environment* 2020; (3): 52–6. (In Russ.). DOI: 10.35627/2219-5238/2020-324-3-52-56
7. Герасименко Е.В., Цапко Н.В., Гнусарева О.А., Шкарлет Г.П., Белова О.А. Эпизоотологический мониторинг природного очага туляремии в Ставропольском крае за 2010–2017 гг. *Проблемы особо опасных инфекций* 2019; (4): 109–12. Gerasimenko E.V., Tsapko N.V., Gnusareva O.A., Shkarlet G.P., Belova O.A. [Epizootologic Monitoring of Natural Focus of Tularemia in the Stavropol Region in 2010–2017]. *Problems of Particularly Dangerous Infections* 2019; (4): 109–12. (In Russ.). DOI: 10.21055/0370-1069-2019-4-109-112
 8. Проворова В.В., Краснова Е.И., Хохлова Н. И., Савельева М.А., Филимонова Е.С., Кузнецова В.Г. Старые и новые клещевые инфекции в России. *Инфекционные болезни: Новости. Мнения. Обучение* 2019; 8 (2): 102–112. DOI: 10.24411/2305-3496-2019-12013 Provorova V.V., Krasnova E.I., Khokhlova N.I., Savel'eva M.A., Filimonova E.S., Kuznetsova V.G. [Tissue infections in Russia. *Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie*]. *Infectious Diseases: News, Opinions, Training* 2019; 8 (2): 102–12. (In Russ.). DOI: 10.24411/2305-3496-2019-12013
 9. Рудаков Н.В. Анаплазмы и анаплазмозы: руководство для врачей. Омск: ООО ИЦ «Омский научный вестник», 2017. 100 с. Rudakov N.V. [Anaplasms and anaplasmoses: a guide for the physicians]. Омск: ООО ИЦ «Омский научный вестник», 2017. 100 p. (In Russ.).
 10. Тетерин В.Ю., Коренберг Э.И., Нefeldова В.В., Воробьева Н.Н., Сумливая О.Н., Окишев М.А., Семериков В.В. Особенности лабораторной диагностики моноцитарного эрлихиоза человека. *Нермский медицинский журнал* 2022; 39 (3): 73–82. DOI: 10.17816/pmj39373-82 Teterin V.Yu., Korenberg E.I., Nefedova V.V., Vorobyova N.N., Sumlivaya O.N., Okishev M.A., Semerikov V.V. [Features of human monocytic ehrlichiosis laboratory diagnostics]. *Perm Medical Journal* 2022; 39 (3): 73–82. (In Russ.).
 11. Куличенко А.Н., Малецкая О.В., Прислегина Д.А., Махова В.В., Таран Т.В., Василенко Н.Ф. и др. Эпидемиологическая обстановка по природно-очаговым инфекционным болезням в Южном и Северо-Кавказском федеральных округах в 2021 г. (Аналитический обзор). Ставрополь, 2022. 96 с. Kulichenko A.N., Maletskaya O.V., Prislegina D.A., Makhova V.V., Taran T.V., Vasilenko N.F. et al/ [Epidemiological situation of natural focal infectious diseases in the Southern and North Caucasian Federal Districts in 2021. Analytical review]. Stavropol, 2022. 96 p. (In Russ.).
 12. Онищенко Г.Г., Куличенко А.Н., ред. Крымская геморрагическая лихорадка. Воронеж: ООО «Фаворит», 2018. 288 с. Onishchenko G.G., Kulichenko A.N., eds. [Crimean hemorrhagic fever]. Voronezh: ООО «Favorit», 2018. 288 p. (In Russ.).
 13. Василенко Н.Ф., Прислегина Д.А., Цапко Н.В., Волюнкина А.С., Семенко О.В., Ашибок У.М. и др. Современное состояние популяций позвоночных животных и их роль в поддержании природных очагов зоонозов на территории Ставропольского края. *Проблемы особо опасных инфекций* 2021; (4): 54–61. DOI: 10.21055/0370-1069-2021-4- 54-61
 14. Василенко Н.Ф., Прислегина Д.А., Цапко Н.В., Волюнкина А.С., Семенко О.В., Ашибок У.М., et al. [The Current State of the Vertebrate Animals Populations and their Role in the Persistence of Natural Zoonoses Foci in the Stavropol Territory]. *Problems of Particularly Dangerous Infections* 2021; (4): 54–61. (In Russ.). DOI: 10.21055/0370-1069-2021-4-54-61
 15. Чекрыгина Е.В., Волюнкина А.С., Котенев Е.С., Лисицкая Я.В., Гнусарева О.А., Куличенко А.Н. Генетическое профилирование возбудителей природно-очаговых инфекций, циркулирующих на территории Ставропольского края. *Проблемы особо опасных инфекций* 2018; (4): 81–8. DOI: 10.21055/0370-1069-2018-4-81-88 Chekrygina E.V., Volynkina A.S., Kotenev E.S., Lisitskaya Y.V., Gnusareva O.A., Kulichenko A.N. [Genetic Profiling of the Causative Agents of Natural-Focal infections, Circulating in the Stavropol Territory]. *Problems of Particularly Dangerous Infections* 2018; (4): 81–8. (In Russ.). DOI: 10.21055/0370-1069-2018-4-81-88
 16. Дубянский В.М., Прислегина Д.А., Куличенко А.Н. Риск-ориентированная модель прогнозирования эпидемиологической ситуации по Крымской геморрагической лихорадке (на примере Ставропольского края). *Анализ риска здоровью* 2018; (1): 13–21. DOI: 10.21668/health.risk/2018.1.02 Dubyansky V.M., Prislegina D.A., Kulichenko A.N. [Risk-oriented model for predicting epidemiological situation with Crimean-Congo hemorrhagic fever (on the example of Stavropol region)]. *Analiz riska zdorov'yu* 2018; (1): 13–21. (In Russ.). DOI:10.21668/health.risk/2018.1.02
 17. Прислегина Д.А., Малецкая О.В., Дубянский В.М., Платонов А.Е. Крымская геморрагическая лихорадка в Северо-Кавказском федеральном округе: обзор эпидемиологической ситуации и совершенствование методики прогнозирования заболеваемости. *Инфекция и иммунитет* 2022; 12 (2): 357–65. DOI: 10.15789/2220-7619-CHF-1827 Prislegina D.A., Maletskaya O.V., Dubyanskiy V.M., Platonov A.E. [Crimean-Congo Hemorrhagic Fever in the North Caucasian Federal District: overview of the epidemiological situation and improvement of morbidity forecasting method]. *Russian Journal of Infection and Immunity* 2022; 12 (2): 357–65. (In Russ.). DOI: 10.15789/2220-7619-CHF-1827
- Поступила 30.09.2022
Received 30.09.2022
Принята в печать 16.12.2022
Accepted 16.12.2022

Сведения об авторах:

- Василенко Надежда Филипповна** – д.б.н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории эпидемиологии, Ставропольский противочумный институт Роспотребнадзора, Ставрополь, Россия; nfvasilenko@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0001-7054-1302>
- Прислегина Дарья Александровна** – к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории эпидемиологии, Ставропольский противочумный институт Роспотребнадзора, Ставрополь, Россия; член временного научного коллектива по выполнению гранта РНФ Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия; daria775@rambler.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9522-129X>
- Манин Евгений Анатольевич** – к.м.н., врач-эпидемиолог лаборатории эпидемиологии, Ставропольский противочумный институт Роспотребнадзора, Ставрополь,

Россия; stavnipchi@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8163-7844>

Вольнкина Анна Сергеевна – к.б.н., заведующая лабораторией диагностики вирусных инфекций, Ставропольский противочумный институт Роспотребнадзора, Ставрополь, Россия; stavnipchi@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0001-5554-5882>

Лисицкая Яна Владимировна – к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории диагностики вирусных инфекций, Ставропольский противочумный институт Роспотребнадзора, Ставрополь, Россия; stavnipchi@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0003-0025-1793>

Шапошникова Людмила Ивановна – к.б.н., заведующая лабораторией медицинской паразитологии, Ставропольский противочумный институт Роспотребнадзора, Ставрополь, Россия; stavnipchi@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3207-6742>

Ашибок Умар Мухамидович – к.б.н., биолог лаборатории медицинской зоологии, Ставропольский противочумный институт Роспотребнадзора, Ставрополь, Россия; stavnipchi@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-91-97-588>

Таран Татьяна Викторовна – д.м.н., заведующая лабораторией подготовки специалистов, Ставропольский противочумный институт Роспотребнадзора, Ставрополь, Россия; stavnipchi@mail.ru

Малецкая Ольга Викторовна – д.м.н., профессор, заместитель директора по научной и противоэпидемической работе, Ставропольский противочумный институт Роспотребнадзора, Ставрополь, Россия; stavnipchi@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3003-4952>

Дубянский Владимир Маркович – д.б.н., заведующий отделом эпизоотологического мониторинга и прогнозирования, Ставропольский противочумный институт Роспотребнадзора, Ставрополь, Россия; член временного научного коллектива по выполнению гранта РФЦ Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия; stavnipchi@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3817-2513>

Платонов Александр Евгеньевич – д.б.н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории эпидемиологии природно-очаговых инфекций, Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия; platonov@pcr.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7450-0081>

Куличенко Александр Николаевич – академик РАН, д.м.н., профессор, директор, Ставропольский противочумный институт Роспотребнадзора, Ставрополь, Россия; stavnipchi@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9362-3949>

Information about the authors:

Professor **Nadezhda F. Vasilenko**, BD, Chief Researcher, Laboratory of Epidemiology, Stavropol Plague Control Research Institute, Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being, Stavropol, Russia; nvasilenko@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0001-7054-1302>

Daria A. Prislegina, Cand. Med. Sci., Senior Researcher, Laboratory of Epidemiology, Stavropol Plague Control Research Institute, Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being, Stavropol, Russia; Member, Temporary Research Team for RSF Grant Implementation, Central Research Institute, Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being, Moscow, Russia; daria775@rambler.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9522-129X>

Evgeny A. Manin, Cand. Med. Sci., Epidemiologist, Laboratory of Epidemiology, Stavropol Plague Control Research Institute» Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being, Stavropol, Russia; stavnipchi@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8163-7844>

Anna S. Volynkina, Cand. Biol. Sci., Head, Laboratory for Diagnosis of Viral Infections, Stavropol Plague Control Research Institute, Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being, Stavropol, Russia; stavnipchi@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0001-5554-5882>

Yana V. Lisitskaya, Cand. Biol. Sci., Senior Researcher, Laboratory for Diagnosis of Viral Infections, Stavropol Plague Control Research Institute, Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being, Stavropol, Russia; stavnipchi@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0003-0025-1793>

Lyudmila I. Shaposhnikova, Cand. Biol. Sci., Head, Laboratory of Medical Parasitology, Stavropol Plague Control Research Institute, Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being, Stavropol, Russia; stavnipchi@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3207-6742>

Umar M. Ashibokov, Cand. Biol. Sci., Biologist, Laboratory of Medical Parasitology, Stavropol Plague Control Research Institute, Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being, Stavropol, Russia; stavnipchi@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-91-97-588>

Tatiana V. Taran, MD, Head, Department for Training Specialists, Stavropol Plague Control Research Institute, Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being, Stavropol, Russia; stavnipchi@mail.ru

Professor **Olga V. Maletskaya**, MD, Deputy Director for Research and Antiepidemic Work, Stavropol Plague Control Research Institute, Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being, Stavropol, Russia; stavnipchi@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3003-4952>

Vladimir M. Dubyansky, BD, Head, Department for Epizootological Monitoring and Forecasting, Stavropol Plague Control Research Institute, Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being, Stavropol, Russia; Member, Temporary Research Team for RSF Grant Implementation, Central Research Institute, Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being, Moscow, Russia; stavnipchi@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3817-2513>

Professor **Alexander E. Platonov**, BD, Chief Researcher, Laboratory for Epidemiology of Feral Herd Infections, Central Research Institute of Epidemiology, Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being, Moscow, Russia; platonov@pcr.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7450-0081>

Alexander N. Kulichenko, Academician of the Russian Academy of Sciences, BD, Director, Stavropol Plague Control Research Institute, Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being, Stavropol, Russia; stavnipchi@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9362-3949>

Вклад авторов. Все авторы внесли эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Authors contributions. All the authors have made an equivalent contribution to the preparation of the publication.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Conflict of interest. The authors declare that there are no possible conflicts of interest.

© Коллектив авторов, 2023

DOI: 10.18565/epidem.2023.13.1. 25–31

В.С. ЮДИНА¹, П.Д. ЛОПУХОВ¹, О.И. ТРУШИНА², С.В. МУХТАРУЛИНА², А.Д. КАПРИН², О.И. АПОЛИХИН², Н.И. БРИКО¹

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ ОРГАНОВ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ У ЛИЦ В ВОЗРАСТЕ ОТ 15 ДО 39 ЛЕТ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

¹Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва;

²Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии», Москва

Цель исследования. Анализ заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований (ЗНО) органов репродуктивной системы мужчин и женщин в возрасте от 15 до 39 лет в РФ в связи с тем, что улучшение демографических показателей является приоритетным направлением развития медицинской науки в России. **Материалы и методы.** Проанализированы данные официальной статистики онкологической службы России за 2008–2020 гг. В анализ включены отдельные ЗНО репродуктивных органов у лиц от 15 до 39 лет. Проведен расчет показателей заболеваемости и смертности от ЗНО репродуктивных органов в данной возрастной группе, представлены соответствующие доверительные интервалы.

Результаты. Выявлен рост заболеваемости и отсутствие снижения смертности от ЗНО органов репродуктивной системы среди молодых мужчин и женщин за период с 2008 по 2019 гг., с 2020 г. наблюдается снижение заболеваемости и смертности, что может быть связано с пандемией COVID-19. Наибольшие показатели выявлены в группе 30–39 лет. Показатели заболеваемости среди женщин в целом, выше, чем у мужчин, во всех возрастных группах.

Заключение. Подчеркнута необходимость разработки и оптимизации мер профилактики репродуктивно значимых онкологических заболеваний у подростков и взрослого населения.

Ключевые слова: подростки, молодые люди, злокачественные новообразования, репродуктивное здоровье, заболеваемость, смертность.

Для цитирования: Юдина В.С., Лопухов П.Д., Трушина О.И., Мухтарулина С.В., Каприн А.Д., Аполихин О.И., Брико Н.И. Эпидемиологическая характеристика злокачественных новообразований органов репродуктивной системы у лиц в возрасте от 15 до 39 лет в Российской Федерации. *Эпидемиол. инфекц. болезни. Актуал. вопр.* 2023; 13(1): 25–31
DOI: 10.18565/epidem.2023.13.1.25–31

V.S. YUDINA¹, P.D. LOPUKHOV¹, O.I. TRUSHINA², S.V. MUKHTARULINA², A.D. KAPRIN², O.I. APOLIKHIN², N.I. BRIKO¹

EPIDEMIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF MALIGNANT NEOPLASMS OF REPRODUCTIVE SYSTEM ORGANS IN PEOPLE AGED 15 TO 39 YEARS IN THE RUSSIAN FEDERATION

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia;

²P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute, Branch, National Medical Radiology Research Center, Moscow, Russia

Objective. To analyze morbidity and mortality from malignant neoplasms (MNs) of the reproductive system organs in men and women aged 15 to 39 years in the Russian Federation due to the fact that improving demographic indicators is a priority in the development of medical science in Russia.

Subjects and methods. The authors analyzed official cancer statistic data in Russia over 2008–2020. The analysis included individual MNs of the reproductive organs in people aged 15 to 39 years. Morbidity and mortality rates from MNs of the reproductive organs were calculated in this age group; the corresponding confidence intervals are presented.

Results. The investigation revealed an increase in morbidity and no decline in mortality from MNs of the reproductive system organs among young men and women from 2008 to 2019; since 2020 there has been a decrease in morbidity and mortality, which may be associated with the COVID-19 pandemic. The highest indicators were found in the group of 30–39 years. The incidence rates were in aggregate higher in the women than in the men of all age groups.

Conclusion. The study emphasizes the necessity of developing and optimizing measures to prevent reproductively significant cancers in the adolescent and adult populations.

Keywords: adolescents, young people, malignant neoplasms, reproductive health, morbidity, mortality.

For citations: Yudina V.S., Lopukhov P.D., Trushina O.I., Mukhtarulina S.V., Kaprin A.D., Apolikhin O.I., Briko N.I. Epidemiological characteristics of malignant neoplasms of reproductive system organs in people aged 15 to 39 years in the Russian Federation. *Epidemiology and infectious diseases. Current items* 2023; 13(1): 25–31 (In Russ.).
DOI: 10.18565/epidem.2023.13.1.25–31

Снижение репродуктивного потенциала населения — одна из главных проблем здравоохранения развитых стран. Изучение причин нарушения репродуктивного здоровья в настоящее время является одним из основных направлений развития медицинской науки в России. Концепция демографической политики Российской Федерации на период до 2025 г., утвержденная Указом Президента № 1351 от 9 октября 2007 г., определила укрепление репродуктивного здоровья и института семьи в качестве приоритетных направлений государственной политики, так как от них зависит не только уровень рождаемости, но и жизнеспособность следующих поколений¹. В связи с этим лица в возрасте от 15 до 39 лет — та социально значимая группа, состояние здоровья которой будет определять демографическую ситуацию в будущем.

Причины, оказывающие негативное влияние на репродуктивное здоровье населения, многообразны. К заболеваниям, приводящим к нарушению репродуктивного здоровья, относятся и злокачественные новообразования (ЗНО), которые занимают 2-е место в мире в общей структуре причин смертности, уступая только сердечно-сосудистым болезням [1]. Вероятность наступления беременности у пациенток, перенесших онкологическое заболевание, на 67% ниже, чем в общей популяции [2]. Репродуктивные проблемы после перенесенных онкологических заболеваний включают опасения не только по поводу фертильности, но и по поводу факторов, связанных с качеством жизни, возможностью воспитания детей, генетической предрасположенностью к раку у детей и т. д. [3].

Значимость таких заболеваний, с одной стороны, обусловлена увеличением числа пациентов, высоким риском летального исхода или развития нежелательных эффектов во время лечения; с другой — изучением новых методов диагностики и расширением возможности терапии, что позволяет сохранить жизнь и здоровье пациентов [4].

Несмотря на ежегодное увеличение количества исследований, посвященных изучению ЗНО у подростков и молодых взрослых, знаний о причинах и эпидемиологических тенденциях недостаточно [5]. Также следует подчеркнуть важность дифференциации показателей по полу и возрасту, поскольку распределение ЗНО среди подростков и молодых людей существенно отличается от такового у детей и пожилых лиц [6, 7].

Цель исследования — анализ заболеваемости и смертности от ЗНО органов репродуктивной системы мужчин и женщин в возрасте от 15 до 39 лет за 2008–2020 гг. в Российской Федерации.

Материалы и методы

В исследование были включены все зарегистрированные случаи ЗНО органов репродуктивной системы: рак молочной железы, предстательной железы, мочевого пузыря, вульвы, влагалища, шейки и тела матки, яичников, плаценты, полового члена и яичка, диагностированные у лиц от 15 до 39 лет за 2008–2020 гг. в Российской Федерации. Использовался диапазон от 15 до 39 лет, поскольку это рекомендованное определение возрастного диапазона лиц основного репродуктивно-

го возраста в онкологии [8]. Расчеты были проведены в соответствии с информацией специализированных форм государственной отчетности № 7 «Сведения о заболеваниях злокачественными новообразованиями» и № 35 «Сведения о больных со злокачественными новообразованиями», статистическими сведениями (половозрастной состав населения территорий) Федеральной службы государственной статистики. Оценивали следующие показатели, характеризующие эпидемическую ситуацию: заболеваемость и смертность с 95% доверительными интервалами (ДИ) и среднегодовой темп прироста по 11 видам рака, которые были включены в исследование. Интенсивные эпидемиологические показатели рассчитывали на 100 000 населения соответствующих возрастнo-половых групп. Анализ и обработка данных проведены с помощью программы Microsoft Office Excel 2010.

Результаты

В целом за 2008–2020 гг. в Российской Федерации было зарегистрировано 135 824 заболеваний и 27 776 смертей от ЗНО репродуктивных органов среди возрастной группы подростков и молодых людей. В 2021 г. зарегистрировано 556 036 новых случаев ЗНО, из которых 26 609 — у лиц в возрасте от 15 до 39 лет, среди них 10 643 (40%) случаев ЗНО органов репродуктивной системы [9].

Расчетный показатель заболеваемости ЗНО репродуктивных органов в РФ среди населения 15–39 лет обоих полов значительно увеличился с 15,5 (95% ДИ 15,2–15,8) на 100 тыс. населения в 2008 г. до 23,8 (95% ДИ 23,3–24,2) в 2019 г. (среднегодовой темп прироста +3,7%), в 2020 г. показатель снизился до 22,3 на 100 тыс. населения.

Данный показатель в Москве вырос с 12,6 до 18,8 на 100 тыс. населения в 2019 г. (среднегодовой темп прироста +3,7%) и снизился до 16,4 на 100 тыс. населения в 2020 г.

Наиболее интенсивно растет заболеваемость в возрастной подгруппе 30–39 лет, в которой показатель находился на уровне 37,4 (95% ДИ 36,6–38,2) на 100 000 тыс. населения, что составило 86,5% всех случаев в группе 15–39 лет в 2020 г., тогда как в группе 15–19 лет отмечен показатель 1,7 (95% ДИ 1,4–2,0) случая на 100 тыс. населения, его доля составила 1,1%. Рост заболеваемости отмечен во всех возрастных группах. Среднегодовой темп прироста с 2008 по 2020 г. среди лиц 15–19 лет составил +2,4%, 20–29 лет — +1,4%, 30–39 лет — +1,6% (рис. 1, а).

Показатель смертности сохраняется примерно на одном уровне, без выраженных тенденций к снижению или росту на протяжении всего изучаемого периода — 3,9 (95% ДИ 3,8–4,1) на 100 тыс. населения в 2008 г. и 4,3 (95% ДИ 4,1–4,5) в 2019 г. (среднегодовой темп прироста — +0,3%). В 2020 г. показатель составил 3,8 на 100 тыс. населения (рис. 1, б).

В РФ у женщин с выявленными ЗНО репродуктивных органов в возрасте от 15 до 19 лет преобладает рак яичников (1,5 на 100 тыс. в 2020 г.), в возрастной группе 20–29 лет лидирующую позицию занимают новообразования шейки матки (5,1 на 100 тыс. в 2020 г.), а в возрасте 30–39 лет на 1-е место совместно с новообразованиями шейки матки (14,5 на 100 тыс. в 2020 г.) выходят новообразования молочных желез (18,2 на 100 тыс. в 2020 г.). У мужчин на всем возрастном промежутке от 15 до 39 лет самым распространенным среди репродуктивных новообразований остается рак яичка (3,3 на 100 тыс. в 2020 г.) (рис. 2).

В структуре заболеваемости ЗНО репродуктивных органов лиц молодого возраста наибольшая доля при-

¹Указ Президента РФ от 09.10.2007 № 1351 (ред. от 01.07.2014) «Об утверждении Концепции демографической политики Российской Федерации на период до 2025 года». <https://base.garant.ru/191961/>

ходится на новообразования молочных желез (16,1%), шейки матки (12,8%) и яичников (4,1%).

Структура заболеваемости меняется в зависимости от возраста. Среди женщин 15–19 лет 1-е место занимает рак яичников (74%), 2-е – рак шейки матки (РШМ; 8,7%), 3-е – рак молочной железы (4,7%). У женщин в возрасте 20–29 лет 1-е место занимает РШМ (44,7%), далее следуют рак молочной железы (23,1%) и рак яичников (23,0%). Среди женщин 30–39 лет 1-е место занимает рак молочной железы (41,3%), 2-е – РШМ (39,7%) и 3-е – рак яичников.

Среди мужчин в возрасте 15–19 лет 1-е место занимает рак яичка (87,8%), 2-е – рак мочевого пузыря (9,4%), 3-е – рак предстательной железы (2,3%). В возрастной группе 20–29 лет 1-е место занимает рак яичка (85,5%), 2-е – рак мочевого пузыря (11,9%)

и 3-е – рак полового члена (1,3%). Среди мужчин 30–39 лет 1-е место занимает рак яичка (69%), 2-е – рак мочевого пузыря (23,9%), 3-е – рак полового члена (3,2%).

Показатели заболеваемости у женщин в целом выше, чем у мужчин, во всех возрастных группах за счет высокой заболеваемости РШМ и раком молочной железы. При распределении больных онкологическими заболеваниями репродуктивных органов в Российской Федерации в 2020 г. по полу женщин оказалось 9563 (89,9%), мужчин – 1080 (10,1), соотношение составило 8,9:1,0.

Обращает на себя внимание динамика изменения среднего возраста больных РШМ, в котором впервые в жизни установлен диагноз ЗНО. Так, если для всех ЗНО (в среднем) у женщин данный показатель с 2007 по 2020 г. постепенно возрастал с 62,5 до 64,0 года, то для РШМ он сни-

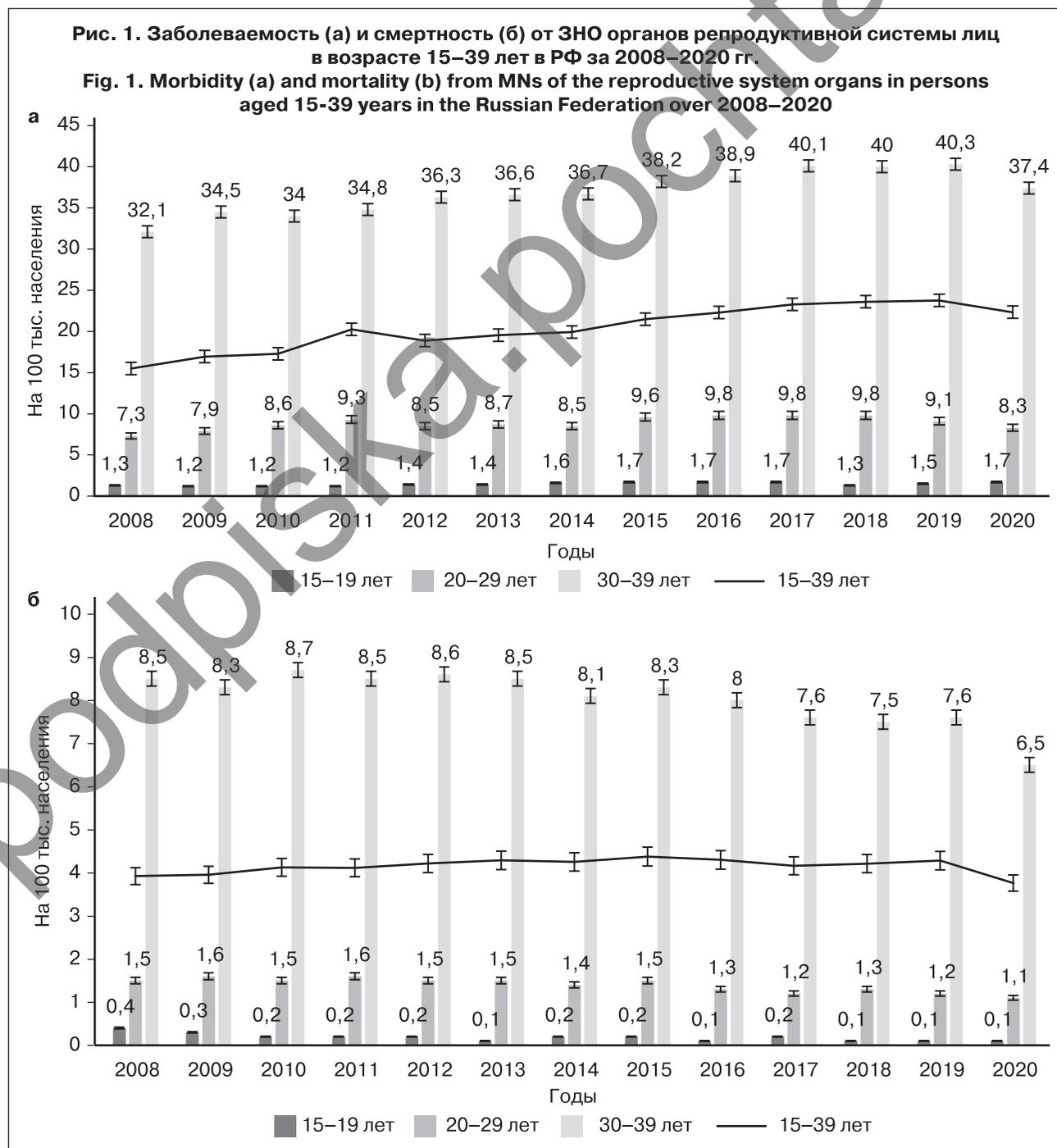


Рис. 2. Заболеваемость наиболее распространенными ЗНО репродуктивных органов в возрастных группах 15–39 лет в РФ за 2008–2020 гг.
Fig. 2. The incidence of the most common MNs of the reproductive organs in the age groups of 15–39 years in the Russian Federation over 2008–2020

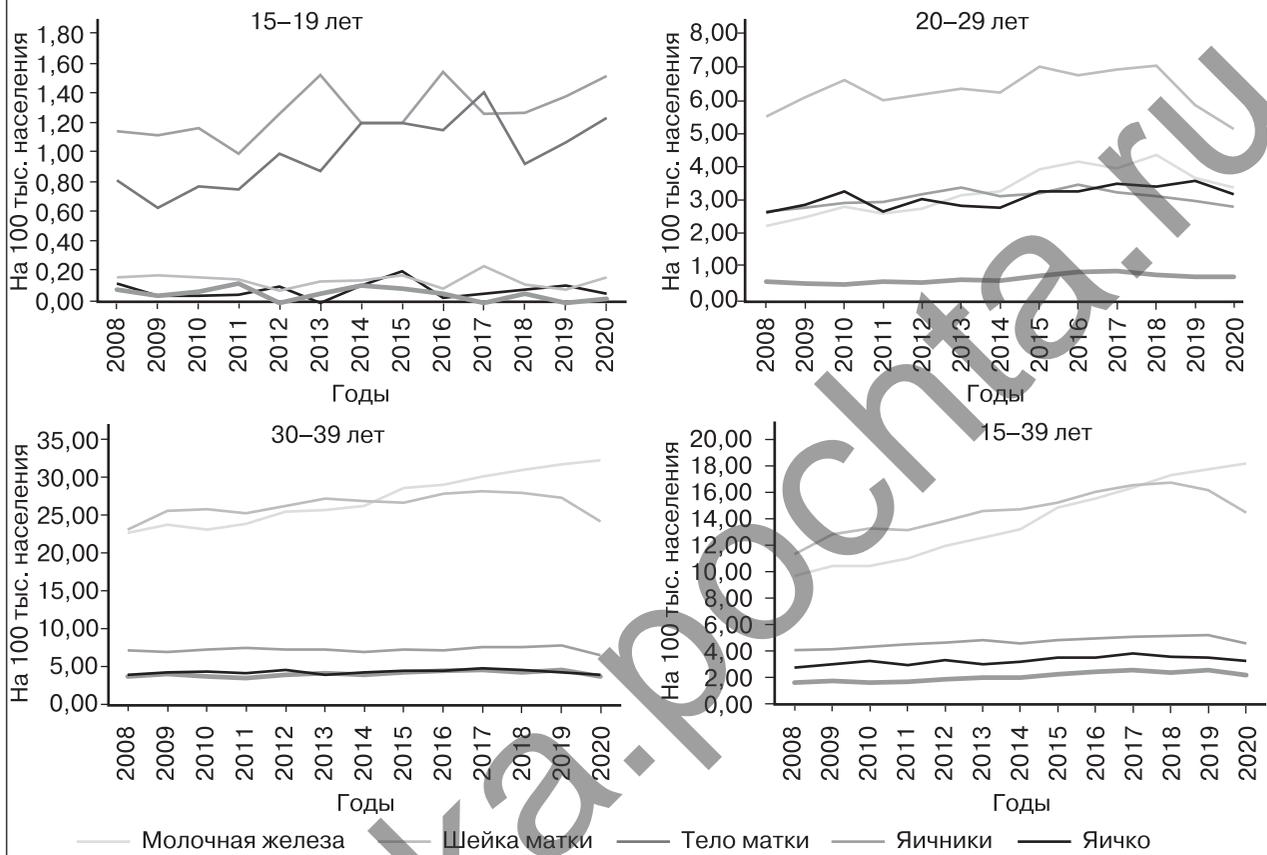


Таблица 1. Расчетное ежегодное число случаев заболеваний ВПЧ-ассоциированными новообразованиями репродуктивных органов в РФ и доля потенциально ВПЧ-ассоциированных случаев среди населения в возрасте от 15 до 39 лет

Table. The estimated annual number of cases of diseases in HPV-associated neoplasms of the reproductive organs in the Russian Federation and the proportion of potentially HPV-associated cases among the population aged 15 to 39 years

Заболевание	Среднегодовое число случаев	Доля потенциально ВПЧ-ассоциированных случаев, %	Расчетное число ВПЧ-ассоциированных случаев
Рак вульвы	4	25	1
Рак влагалища	20	78	16
Рак шейки матки	3817	100	3817
Рак полового члена	31	53	16
Всего	3872		3850

зидся на 5,5 года (с 57,5 года в 1993 г. до 52,5 года в 2020 г.) (рис. 3).

Таким образом, можно говорить о постепенном «омоложении» РШМ. РШМ выделяется на фоне других ЗНО у женщин возрастным распределением заболеваемости: если по всем ЗНО (в среднем) пик заболеваемости приходится на возраст 70–80 лет, то для РШМ он отмечается в 40–44 года.

Одной из главных причин заболеваемости ЗНО репродуктивных органов является высокая распространенность вируса папилломы человека (ВПЧ) среди молодого населения. Исходя из представленных данных по заболеваемости ЗНО в РФ за период 2011–2020 гг., на основании

данных по ассоциации ВПЧ с патологическими изменениями в тканях [10] рассчитан ежегодный обобщенный показатель заболеваемости ВПЧ-ассоциированными новообразованиями репродуктивных органов в РФ среди населения в возрасте от 15 до 39 лет (табл. 1).

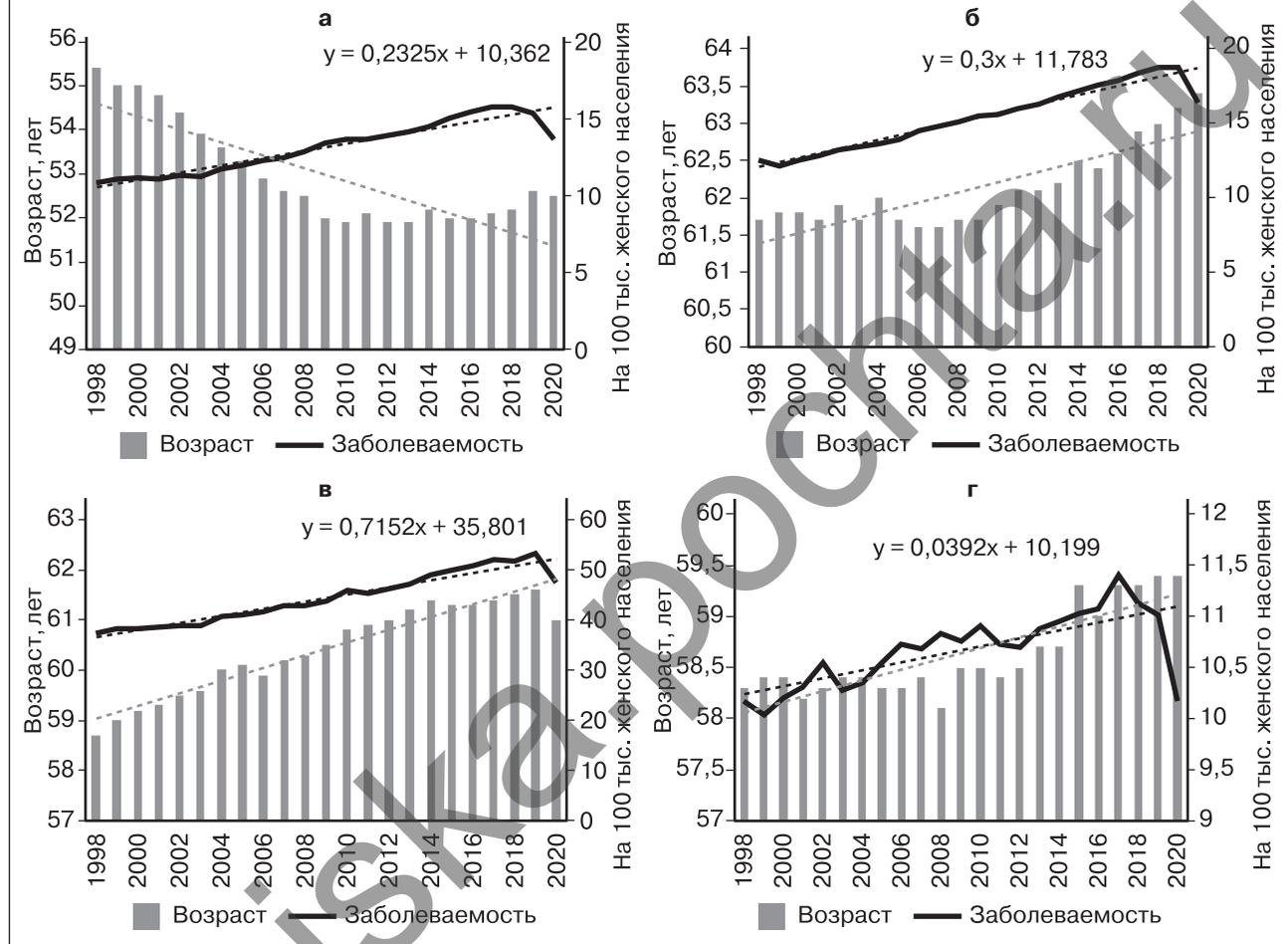
Обсуждение

Наблюдаемое в 2020 г. статистически достоверное снижение заболеваемости ЗНО по сравнению с 2019 г. может быть связано с пандемией COVID-19. Режим изоляции и «локдауны» препятствовали обращению к врачам граждан с неинфекционной патологией, снизились охват

Рис. 3. Динамика изменения среднего возраста, в котором впервые в жизни установлен диагноз ЗНО, и показателя заболеваемости в РФ в 1998–2020 гг.

Fig. 3. Time course of changes in the average age at which MN was diagnosed for the first time in life and the incidence rate in the Russian Federation in 1998–2020

a – cervical cancer; b – cancer of the corpus uteri; c – breast cancer; d – ovarian cancer.



населения профилактическими осмотрами в рамках диспансеризации, а также диагностика и выявляемость онкологических заболеваний. Подобная ситуация в дальнейшем может привести к более позднему выявлению онкологических заболеваний, преобладанию первичных больных с III–IV стадиями, а также росту заболеваемости и смертности от ЗНО в последующие годы [11].

Снижение онкологической заболеваемости, связанное с пандемией COVID-19, отмечено и в других странах. Например, в Нидерландах в начале 2020 г. подобная тенденция наблюдалась практически по всем формам ЗНО [12]. Вынужденная временная приостановка скрининга рака молочной железы привела к снижению заболеваемости, однако после восстановления скрининговых программ в середине 2020 г. показатели вернулись к прежним значениям [13].

Что касается группы подростков и молодых людей, то наибольшая заболеваемость новообразованиями репродуктивных органов была выявлена среди лиц 30–39 лет, что может быть обусловлено не только прогрессом в диагностике, но и увеличением вероятности иметь определенный гинекологический и урологический анамнез к данному возрасту, увеличением воздействия таких факторов риска, как сопутствующие заболевания, длительный стаж курения, неправильное питание. Возможно, име-

ются и другие генетические, экологические и биологические факторы, изучение которых требует дальнейших исследований в расширенном масштабе.

Преобладание женщин – особенность структуры ЗНО в возрастной группе от 15 до 39 лет. РШМ и рак молочной железы вносят наибольший вклад в заболеваемость среди женщин. Основная причина неблагоприятных исходов у молодых женщин с раком молочной железы заключается в большей вероятности иметь генетическую предрасположенность к данной патологии, чем у женщин более старшего возраста, и, кроме того, у значительной части из них обнаруживаются отдаленные метастазы на момент постановки диагноза. Эти характеристики следует учитывать при разработке мероприятий по борьбе с ЗНО. Расширенный генетический скрининг может стать важной мерой в ранней диагностике рака молочной железы и снизить показатели заболеваемости и смертности в данной возрастной группе [14, 15].

Препятствием к снижению заболеваемости РШМ является высокая распространенность ВПЧ среди молодого населения. Национальная гендерно-нейтральная программа вакцинации против ВПЧ людей, ранее не инфицированных, может иметь значительный эффект в снижении тенденций заболеваемости и смертности [16].

Для сохранения репродуктивного потенциала молодых женщин и с учетом высокой распространенности папилломавирусной инфекции, а также РШМ в Москве и Московской области вступил в силу приказ «Об утверждении регионального календаря профилактических прививок», согласно которому вакцинопрофилактика против папилломавирусной инфекции проводится девочкам-подросткам. Москва и Московская область стали одними из первых регионов Российской Федерации по проведению масштабного проекта по иммунизации против РШМ, где была принята областная программа «Вакцинопрофилактика онкологических заболеваний, вызываемых вирусом папилломы человека» [17].

Что касается наиболее частой патологии у мужчин, по данным Национального института рака (National Cancer Institute, NCI), показатели заболеваемости раком яичек растут во всем мире, что делает его наиболее распространенным злокачественным новообразованием у мужчин в возрасте от 15 до 40 лет. Нет известного способа профилактики рака яичек, в связи с этим медицинские работники должны повышать осведомленность населения и раннее выявление данной патологии [18, 19].

Повышение осведомленности об онкологических заболеваниях, продвижение современных скрининговых программ, увеличение охвата вакцинацией и снижение влияния других факторов риска имеют важное значение, учитывая, что значительную часть случаев рака среди подростков и молодых людей можно предотвратить [20].

Заключение

Тренды заболеваемости и смертности от ЗНО репродуктивных органов в разных возрастных группах 15–19, 20–29 и 30–39 лет позволили дать характеристику и оценку общей тенденции, которая показала рост заболеваемости, отсутствие снижения смертности до 2019 г. и снижение показателей в 2020 г. в связи с пандемией COVID-19. Также увеличилась заболеваемость и смертность в зависимости от возраста. Стратификация по возрастным группам позволила провести более подробную оценку возрастных тенденций в популяции молодых людей, что является преимуществом исследования. Полученные данные подчеркивают необходимость сосредоточить внимание на подростках и молодых людях при разработке программ борьбы с онкологическими заболеваниями. Эти действия будут иметь важное значение для улучшения демографических показателей в стране.

Литература/References

- Hepner A., Negrini D., Hase E.A., Exman P., Testa L., Trinconi A.F. et al. Cancer During Pregnancy: The Oncologist Overview. *World J. Oncol.* 2019; 10(1): 28–34. DOI: 10.14740/wjon1177
- Lambertini M., Del Mastro L., Pescio M.C., Andersen C.Y., Azim H.A.Jr., Peccatori F.A. et al. Cancer and fertility preservation: international recommendations from an expert meeting. *BMC Med.* 2016; 14:1. DOI: 10.1186/s12916-015-0545-7
- Ljungman L., Eriksson L.E., Flynn K.E., Gorman J.R., Ståhl O., Weinfurt K. et al. Sexual Dysfunction and Reproductive Concerns in Young Men Diagnosed With Testicular Cancer: An Observational Study. *J. Sex. Med.* 2019;16(7): 1049–59. DOI: 10.1016/j.jsxm.2019.05.005
- Петров Ю.А., Купина А.Д., Шаталов А.Е. Вероятность беременности и родов после онкологических заболеваний (обзор). *Кубанский научный медицинский вестник.* 2020; 27(5): 163–74. DOI: 10.25207/1608-6228-2020-27-5-163-174
- Petrov Yu.A., Kupina A.D., Shatalov A.E. [Probability of pregnancy and childbirth after oncological diseases (review)]. *Kuban Scientific Medical Bulletin.* 2020; 27(5): 163–74. (In Russ.). DOI:10.25207/1608-6228-2020-27-5-163-174.
- Scott A.R., Stoltzfus K.C., Tchelebi L.T., Trifiletti D.M., Lehrer E.J., Rao P. et al. Trends in Cancer Incidence in US Adolescents and Young Adults, 1973–2015. *JAMA Netw Open.* 2020; 3(12): e2027738 DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.27738
- Miller K.D., Fidler-Benaoudia M., Keegan T.H., Hipp H.S., Jemal A., Siegel R.L. Cancer statistics for adolescents and young adults, 2020. *CA Cancer J. Clin.* 2020;70(6): 443–59. DOI:10.3322/caac.21637.
- Close A.G., Dreyzin A., Miller K.D., Seyneve B.K.N., Rapkin L.B. Adolescent and young adult oncology—past, present, and future. *CA Cancer J. Clin.* 2019; 69(6): 485–96. DOI: 10.3322/caac.21585
- Ferrari A., Stark D., Peccatori F.A., Fern L., Laurence V., Gaspar N. et al. Adolescents and young adults (AYA) with cancer: a position paper from the AYA Working Group of the European Society for Medical Oncology (ESMO) and the European Society for Paediatric Oncology (SIOPE). *ESMO Open.* 2021; 6(2): 100096. DOI: 10.1016/j.esmoop.2021.100096
- Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. (ред.). Злокачественные новообразования в России в 2020 году (Заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2021.
- Kaprin A., Starinsky V., Shakhzadova A. (eds.). [Malignant neoplasms in Russia in 2020 (morbidity and mortality)]. Moscow, 2021. (In Russ.).
- de Martel C., Georges D., Bray F., Ferlay J., Clifford G.M. Global burden of cancer attributable to infections in 2018: a worldwide incidence analysis. *Lancet Glob. Health.* 2020; 8(2): e180–90. DOI: 10.1016/S2214-109X(19)30488-7
- Стилиди И.С., Заридзе Д.Г., Максимович Д.М., Дзитиев Д.М. Снижение заболеваемости злокачественными опухолями – еще одно последствие эпидемии COVID-19. *Общественное здоровье 2022;* 2(1): 5–14. DOI: 10.21045/2782-1676-2021-2-1-5-14
- Stilidi I., Zaridze D., Maksimovich D., Dzitiev D. [Reducing the incidence of malignant tumors is another consequence of the COVID-19 epidemic]. *Public Health.* 2022; 2(1): 5–14. (In Russ.). DOI: 10.21045/2782-1676-2021-2-1-5-14
- Dinmohamed A.G., Visser O., Verhoeven R. H.A., van Nederveen FH, Willems SM, Merckx MAW, et al. Fewer cancer diagnoses during the COVID-19 epidemic in the Netherlands. *Lancet Oncol.* 2020; 21(6): 750–1. DOI: 10.1016/S1473-2045(20)30265-5
- Dinmohamed A.G., Cellamare M., Visser O. et al. The impact of the temporary suspension of national cancer screening programmes due to the COVID-19 epidemic on the diagnosis of breast and colorectal cancer in the Netherlands. *J. Hematol. Oncol.* 2020; 13(147): 1–4. DOI: 10.1186/s13045-020-00984-1
- You L., Lv Z., Li C., Ye W., Zhou Y., Jin J. Worldwide cancer statistics of adolescents and young adults in 2019: a systematic analysis of the Global Burden of Disease Study 2019. *ESMO Open.* 2021; 6(5): 100255. DOI: 10.1016/j.esmoop.2021.100255
- Momenimovahed Z., Salehiniya H. Epidemiological characteristics of and risk factors for breast cancer in the world. *Breast Cancer (Dove Med Press)* 2019; (11): 151–64. DOI: 10.2147/BCTT.S176070
- Trama A., Botta L., Steliarova-Foucher E. Cancer Burden in Adolescents and Young Adults: A Review of Epidemiological

- Evidence. *Cancer J.* 2018; 24(6): 256–66. DOI: 10.1097/PPO.0000000000000346
17. Зароченцева Н.В., Беляя Ю.М. Гинекологическая заболеваемость девочек в Московской области в период проведения программы вакцинопрофилактики папилломавирусной инфекции. *Гинекология* 2021; 20(8): 23–7. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-8-23-27
Zarochentseva N., Belaya Yu. [Gynecological morbidity of girls in the Moscow region during the program of vaccination against human papillomavirus infection]. *Gynecology* 2021; 20(8): 23–7. (In Russ.). DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-8-23-27.
18. Roy R.K., Casson K. Attitudes Toward Testicular Cancer and Self-Examination Among Northern Irish Males. *Am. J. Mens. Health.* 2017; 11(2): 253–61. DOI: 10.1177/15579883166668131
19. Saab M.M., Davoren M., Murphy A., Murphy D., Cooke E. et al. Promoting men's awareness, self-examination, and help-seeking for testicular disorders: a systematic review of interventions. *HRB Open Res.* 2018; (1): 16. DOI: 10.12688/hrbopenres.12837.2.
20. Wen Y.F., Chen M.X., Yin G., Lin R., Zhong Y.J., Dong Q.Q. et al. The global, regional, and national burden of cancer among adolescents and young adults in 204 countries and territories, 1990–2019: a population-based study. *J. Hematol. Oncol.* 2021; 14(1): 89. DOI: 10.1186/s13045-021-01093-3

Поступила 27.09.2022

Received 27.09.2022

Принята в печать 16.12.2022

Accepted 16.12.2022

Сведения об авторах:

Юдина Виктория Сергеевна – аспирант, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) Минздрава России, Москва, Россия; viktoriayudina@bk.ru; <http://orcid.org/0000-0002-4925-5421>

Лопухов Платон Дмитриевич – к.м.н., доцент кафедры эпидемиологии и доказательной медицины, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) Минздрава России, Москва, Россия; pl2211@yandex.ru; <http://orcid.org/0000-0002-0872-2214>

Каприн Андрей Дмитриевич – академик РАН, заслуженный врач РФ, академик РАО, д.м.н., профессор, генеральный директор, НМИЦ радиологии Минздрава России, Москва, Россия; contact@nmicr.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>

Аполихин Олег Иванович – чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, директор, НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал НМИЦ радиологии Минздрава России, Москва, Россия; call@niuro.ru; <http://orcid.org/0000-0003-0206-043X>

Трушина Ольга Ивановна – д.м.н., старший научный сотрудник, НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал НМИЦ радиологии Минздрава России, Москва, Россия; o.trushina@list.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9101-180X>

Мухтарулина Светлана Валерьевна – д.м.н., заведующая отделением гинекологии с химиотерапией, НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал НМИЦ радиологии Минздрава России, Москва, Россия; svmukhtarulina@yandex.ru

Брико Николай Иванович – академик РАН, д.м.н., профессор, директор, Институт общественного здоровья им. Ф.Ф. Эрисмана; заведующий кафедрой эпидеми-

ологии и доказательной медицины, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия; briko_n_i@staff.sechenov.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6446-2744>

Information about the authors:

Viktoria S. Yudina, Postgraduate Student, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; viktoriayudina@bk.ru; <http://orcid.org/0000-0002-4925-5421>.

Platon D. Lopukhov, Cand. Med. Sci., Associate Professor, Department of Epidemiology and Evidence-Based Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; pl2211@yandex.ru; <http://orcid.org/0000-0002-0872-2214>.

Professor **Andrey D. Kaprin**, Academician of the Russian Academy of Sciences, MD, Honored Doctor of the Russian Federation; Academician of the Russian Academy of Education, MD, Professor, Director General, National Medical Radiology Research Center, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; contact@nmicr.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>.

Professor **Oleg I. Apolikhin**, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, MD, Director, N.A. Lopatkin Research Institute of Urology and Interventional Urology, Branch, National Medical Radiology Research Center, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; call@niuro.ru; <http://orcid.org/0000-0003-0206-043X>

Olga I. Trushina, MD, Senior Researcher, N.A. Lopatkin Research Institute of Urology and Interventional Urology, Branch, National Medical Radiology Research Center, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; o.trushina@list.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9101-180X>.

Svetlana V. Mukhtarulina, MD, Head, Department of Gynecology with Chemotherapy, N.A. Lopatkin Research Institute of Urology and Interventional Urology, Branch, National Medical Radiology Research Center, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; svmukhtarulina@yandex.ru

Professor **Nikolai I. Briko**, Academician of the Russian Academy of Sciences, MD, Director, F.F. Erisman Institute of Public Health; Head, Department of Epidemiology and Evidence-Based Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; briko_n_i@staff.sechenov.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6446-2744>.

Вклад авторов. Юдина В.С. – сбор и обработка материала, написание текста; Лопухов П.Д., Каприн А.Д., Аполихин О.И., Брико Н.И. – концепция и дизайн исследования, редактирование текста; Трушина О.И., Мухтарулина С.В. – сбор материала, редактирование текста.

Authors contributions. Yudina V.S. – material collection and processing, writing the text; Lopukhov P.D., Kaprin A.D., Apolikhin O.I., Briko N.I. – concept and design of the investigation, editing the text; Trushina O.I., Mukhtarulina S.V. – material collection, editing the text.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Conflict of interest. The authors declare that there are no possible conflicts of interest.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

© Коллектив авторов, 2023

DOI: 10.18565/epidem.2023.13.1.32–8

Е.В. СОКОЛОВА, Н.Н. ЛАДНАЯ, В.В. ПОКРОВСКИЙ

АНАЛИЗ СВЕДЕНИЙ О РЕЗУЛЬТАТАХ ИССЛЕДОВАНИЯ КРОВИ НА АНТИТЕЛА К ВИЧ
В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия

Цель исследования. Изучение динамики охвата тестированием на антитела к ВИЧ в Российской Федерации и изменение структуры обследуемых контингентов.

Материалы и методы. Анализировали данные формы № 4 федерального статистического наблюдения «Сведения о результатах исследования крови на антитела к ВИЧ», содержащие результаты тестирования на антитела к ВИЧ за период 2011–2021 гг.

Результаты. В последние 10 лет наблюдается ежегодное увеличение охвата тестированием на антитела к ВИЧ населения Российской Федерации с 17,3 до 27,8% среднегодовой численности постоянного населения страны. Число впервые выявленных случаев ВИЧ-инфекции колебалось от 332,1 на 100 тыс. населения в 2011 г. до 427,7 в 2015 г., а затем снизилось до 224,5 в 2021 г. При этом доля лиц, относящихся к уязвимым группам населения (потребители наркотиков; мужчины, имеющие секс с мужчинами; лица, находящиеся в местах лишения свободы; больные инфекциями, передаваемыми половым путем), снизилась с 6,5% в 2011 г. до 3,1% в 2021 г. В уязвимых группах ВИЧ-инфекцию выявляли в 10–27 раз чаще, чем в основной популяции. В 2021 г. было выявлено 91 169 положительных результатов при референс-исследовании в иммунном блоте или ПЦР у обследованных на ВИЧ, что на 3,4% больше, чем в 2020 г. В 2021 г. было протестировано на ВИЧ населения на 14,7% больше, чем за 2020 г., то есть в 2021 г. в России охват тестированием вернулся к показателям 2019 г. Женщины составляли 54,6% среди протестированных в 2021 г., однако ВИЧ-инфекцию почти в 2 раза чаще впервые выявляли у мужчин (302,7 ВИЧ-позитивных на 100 000. обследованных) по сравнению с женщинами (157,1).

Заключение. Охват тестированием на ВИЧ в РФ находится на высоком уровне, начиная с 2016 г. наметилась тенденция к снижению частоты выявления новых случаев ВИЧ-инфекции, которые регистрируют значительно чаще среди уязвимых групп, чем в основной популяции, но доля этих групп среди всех обследованных на ВИЧ незначительна и продолжает снижаться.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, тестирование, Российская Федерация.

Для цитирования: Соколова Е.В., Ладная Н.Н., Покровский В.В. Анализ сведений о результатах исследования крови на антитела к ВИЧ в Российской Федерации. Эпидемиол. инфекц. болезни. Актуал. вопр. 2023; 13(1): 32–8

DOI: 10.18565/epidem.2023.13.1.32–8

E.V. SOKOLOVA, N.N. LADNAIA, V.V. POKROVSKY

ANALYSIS OF INFORMATION ON THE RESULTS OF BLOOD TEST FOR HIV ANTIBODIES
IN THE RUSSIAN FEDERATIONCentral Research Institute of Epidemiology, Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being,
Moscow, Russia

Objective. To study the time course of changes in the coverage of testing for HIV antibodies in the Russian Federation and in the structure of the surveyed contingents.

Materials and methods. The authors analyzed the data of Form No. 4 of the Federal Statistical Observation «Information on the Results of Blood Test for HIV antibodies», which contained the results of testing for HIV antibodies for the period 2011–2021.

Results. In the last 10 years, there has been an annual increase in the coverage of testing for HIV antibodies in the resident population of the Russian Federation from 17.3 to 27.8% of the average annual population of the country. The number of new-onset HIV infection ranged from 332.1 per 100,000 population in 2011 to 427.7 in 2015, and then decreased to 224.5 in 2021. At the same time, the proportion of people belonging to vulnerable population groups (drug users; men who have sex with men; prisoners; patients with sexually transmitted infections) decreased from 6.5% in 2011 to 3.1% in 2021. HIV infection was detected 10–27 times more often in the vulnerable groups than in the general population. The reference study revealed 91,169 positive results in the immune blot or PCR in those tested for HIV, which was 3.4% more in 2021 than in 2020. The population was 14.7% more frequently tested for HIV in 2021 than in 2020, that is, the testing coverage rate in Russia in 2021 returned to that in 2019. The women accounted for

54.6% of those tested in 2021; however, HIV infection was almost 2 times more commonly detected for the first time in men (302.7 HIV-positive ones per 100,000 surveyed) than that in women (157.1).

Conclusion. The HIV testing coverage rate is high in the Russian Federation, since 2016 there has been a trend towards a decrease in the detection rate of new HIV infection cases that are registered much more frequently among the vulnerable groups than in the general population, but the proportion of these groups among all those tested for HIV is insignificant and continues to decline.

Keywords: HIV infection, testing, Russian Federation.

For citations: Sokolova E.V., Ladnaia N.N., Pokrovsky V.V. Analysis of information on the results of blood test for HIV antibodies in the Russian Federation. *Epidemiology and infectious diseases. Current items* 2023; 13(1): 32–8. (In Russ.).

DOI: 10.18565/epidem.2023.13.1.32–8

Одной из самых разрушительных пандемий в истории человечества по-прежнему остается пандемия ВИЧ-инфекции.

Общемировое число людей, живущих с вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), в 2020 г. достигло 37,7 (30,2–45,1) млн чел., причем число лиц, заразившихся ВИЧ с начала эпидемии, составило 79,3 (55,9–110) млн чел. Несмотря на успехи в противодействии эпидемии и расширении доступа к антиретровирусной терапии, эпидемия ВИЧ-инфекции по-прежнему продолжает опережать глобальные усилия по ее сдерживанию. Число новых случаев ВИЧ-инфекции в 2020 г. составило около 1,5 (1,0–2,0) млн, а 680 000 (480 000–1 000 000) чел. умерли от болезней, обусловленных СПИДом. С начала эпидемии число умерших составило 36,3 (27,2–47,8) млн чел. [1].

В Российской Федерации в последние 3 десятилетия наблюдается неблагоприятная ситуация по ВИЧ-инфекции. Общее число ВИЧ-позитивных граждан, зарегистрированных в Российской Федерации на 31 декабря 2021 г., достигло 1 562 570 чел. Из них умерли по разным причинам 424 974.

В 2021 г., согласно данным формы № 4 «Сведения о результатах исследования крови на антитела к ВИЧ», было выявлено 91 169 положительных результатов при референс-исследовании в иммунном блоте или ПЦР у обследованных на ВИЧ (включая анонимно или повторно обследованных) [2].

Цель исследования — изучение динамики охвата тестированием на антитела к ВИЧ в Российской Федерации и изменение структуры обследуемых контингентов.

Материалы и методы

Анализировали данные формы № 4 федерального статистического наблюдения «Сведения о результатах исследования крови на антитела к ВИЧ», содержащие результаты тестирования на антитела к ВИЧ за период 2011–2021 гг., сводные и в разрезе субъектов Российской Федерации.

Результаты

В течение 2011–2021 гг. наблюдалось ежегодное увеличение охвата тестированием на антитела к ВИЧ населения Российской Федерации (если в 2011 г. охват тестированием составлял 17,3% среднегодовой численности постоянного населения страны, то в 2021 г. уже 27,8%).

Как и в предшествующие годы, в 2021 г. охват населения тестированием на антитела к ВИЧ в разных

регионах был неравномерным. Уровень охвата равный и выше среднероссийского значения регистрировали в 29 субъектах РФ. Наибольшее число тестов было проведено в Москве (36,9 на каждые 100 чел. населения), Ямало-Ненецком автономном округе (35,0), Курской (33,2), Сахалинской (32,7), Липецкой (32,3) областях, Кабардино-Балкарской Республике (31,8), Омской (30,9), Иркутской (30,8), Челябинской (30,4), Оренбургской (30,4), Саратовской (30,2), Магаданской (30,1) областях, Республике Тыва (30,0), Краснодарском крае (30,0). В двух субъектах РФ охват населения тестированием составил менее 20%: в Калужской области (19,8 теста на ВИЧ на каждые 100 чел. населения) и Карачаево-Черкесской Республике (14,4).

В абсолютных цифрах число обследованных на антитела к ВИЧ граждан РФ составило 24 734 075 чел. в 2011 г., а в 2021 г. выросло до 40 602 776 чел. (рис. 1).

Как видно из рис. 1, число новых выявленных случаев ВИЧ-инфекции на 100 тыс. обследованных за период 2011–2015 гг. увеличивалось с 332,1 в 2011 г. до 427,7 в 2015 г., затем ежегодный показатель снизился до 224,5 в 2021 г.

В 2021 г. в 24 регионах России показатель впервые выявленных случаев ВИЧ-инфекции на 100 тыс. обследованных превысил среднероссийский уровень: Московской (673,7), Свердловской (411,6) областях, Красноярском крае (393,7), Томской (383,1), Иркутской (359,7) областях, Пермском крае (347,1), Курганской (340,2), Челябинской (333,3), Оренбургской (328,3), Тверской (304,4), Тюменской (302,1), Ульяновской (301,9), Кемеровской (283,6) областях, Алтайском крае (283,6), Новосибирской области (281,6), Удмуртской Республике (281,5), Нижегородской области (268,3), Чукотском автономном округе (254,5), г. Москве (252,0), Республиках Бурятия (251,7), Крым (234,7), Самарской области (230,6), Республике Хакасия (223,4), Мурманской области (221,8). В 22 субъектах РФ показатель впервые выявленных случаев ВИЧ-инфекции на 100 тыс. обследованных составил менее 100,0.

Данные о контингентах обследованных представлены в таблице.

Самую высокую частоту выявления ВИЧ-инфекции регистрировали среди мужчин, имеющих секс с мужчинами (МСМ). Если в 2011 г. показатель частоты выявления новых случаев в этой группе составлял 4368,6 на 100 000 протестированных образцов, то в 2018 г. — 23 106,4, а в 2021 г. снизился до 15 343,9. Приведенные данные свидетельствуют о быстром распространении ВИЧ-инфекции в этой уязвимой группе.

Таблица 1. Число новых выявленных серопозитивных к ВИЧ лиц среди обследованных на антитела к ВИЧ в Российской Федерации в 2011–2021 гг. (по данным формы № 4)
Table. The number of new-onset HIV seropositive patients among those tested for HIV antibodies in the Russian Federation in 2011–2021 (according to Form No. 4)

Контингент обследуемых	2011 г.		2012 г.		2013 г.		2014 г.		2015 г.		2016 г.							
	обсле- довано образцов	ВИЧ+ *	обсле- довано образцов	ВИЧ+ *	обсле- довано образцов	ВИЧ+ *	обсле- довано образцов	ВИЧ+ *	обсле- довано образцов	ВИЧ+ *	обсле- довано образцов	ВИЧ+ *						
Потребители психоактивных веществ	238613	9769	4094,1	245227	10542	4298,9	238885	11337	4745,8	240608	13171	5474,0	250207	12905	5157,7	263064	11370	4322,1
Гомо- и бисексуалы	3136	137	4368,6	2701	162	5997,8	2188	199	9095,1	2757	300	10881,4	3073	529	17214,4	5181	683	13182,8
Больные заболеваниями, передающимися половым путем	920408	4021	436,9	897260	4281	477,1	886168	4798	541,4	805995	5221	647,8	750880	5363	714,2	774941	5787	746,8
Доноры	3543072	1142	32,2	3446847	1126	32,7	3382246	1111	32,8	3344329	1202	35,9	3234542	1169	36,1	3236159	1075	33,2
Беременные	4922774	7056	143,3	5138303	7856	152,9	5223644	8136	155,8	5095971	8102	159,0	5094470	7965	156,3	4777448	7194	150,6
Лица, находившиеся в местах лишения свободы	436757	9162	2097,7	415707	10736	2582,6	398807	10781	2703,3	368251	11019	2992,3	417939	13027	3117,0	389341	11441	2938,6
Обследованные по клиническим показаниям	5495651	20381	370,9	5724621	23495	410,4	5914421	27229	460,4	5993684	30109	502,3	6220740	32069	515,5	7073337	34755	491,4
Медицинский персонал, работающий с больными ВИЧ-инфекцией или инфицированным материалом	373128	150	40,2	451312	194	43,0	455737	177	38,8	412376	164	39,8	439480	172	39,1	460275	188	40,8
Прочие	8672004	20738	239,1	9557200	23503	245,9	10147879	26363	259,8	11303508	30128	266,5	11723129	34847	297,2	13563737	39455	290,9
Обследованные при эпидемиологическом расследовании	128532	9583	7455,7	158141	10989	6948,9	176092	10549	5990,6	190606	11588	6079,6	202451	13154	6497,4	209345	13468	6433,4
Всего сообщено по Российской Федерации																		
Граждане Российской Федерации	24734075	82139	332,1	26037319	92884	356,7	26826067	100680	375,3	27758085	111004	399,9	28336911	121200	427,7	30752828	125416	407,8
Иностранцы граждане	1078392	1695	157,2	1248832	2122	169,9	1501247	2488	165,7	1881515	4413	234,5	2413636	4672	193,6	2102769	3285	156,2
Всего в Российской Федерации	25812467	83834	324,8	27286151	95006	348,2	28327314	103168	364,2	29639600	115417	389,4	30750547	125872	409,3	32855597	128701	391,7

Контингент обследуемых	2017 г.			2018 г.			2019 г.			2020 г.			2021 г.		
	обсле- довано образцов	ВИЧ+	*	обсле- довано образцов	ВИЧ+	*	обсле- довано образцов	ВИЧ+	*	обсле- довано образцов	ВИЧ+	*	обсле- довано образцов	ВИЧ+	*
Потребители психоактивных веществ	290994	10459	3594,2	343888	9010	2620,0	393241	7233	1839,3	316 915	4921	1552,8	361 569	4598	1271,7
Гомо- и бисексуалы	4614	871	18877,3	4172	964	23106,4	4993	785	15722,0	4 124	806	19544,1	4 190	619	14773,3
Больные заболеваниями, передающимися половым путем	806465	5376	666,6	811504	5190	639,6	874303	4761	544,5	669 587	3008	449,2	586616	2787	475,1
Доноры	3032114	930	30,7	3027832	789	26,1	3065813	752	24,5	2 699 388	581	21,5	2955842	535	18,1
Беременные	4417260	7336	166,1	4203642	6515	155,0	3925214	4711	120,0	3 637 004	3932	108,1	3475144	3833	110,3
Лица, находившиеся в местах лишения свободы	524272	10796	2059,2	385908	9940	2575,7	375398	8128	2165,2	298 373	6136	2056,5	348319	6703	1924,4
Обследованные по клиническим показаниям	8191899	35307	431,0	10258401	38420	374,5	11728595	36827	314,0	11 914 596	28591	240,0	15989638	33654	210,5
Медицинский персонал, работающий с больными ВИЧ-инфекцией или инфицированным материалом	448589	192	42,8	447800	156	34,8	455952	134	29,4	432 326	137	31,7	458318	129	28,1
Прочие	15916618	41956	263,6	18222529	42619	233,9	19536008	44364	227,1	15263414	30332	198,7	17570888	30179	171,8
Обследованные при эпидемиологическом расследовании	238025	13290	5583,4	234410	12985	5539,4	221071	11677	5282,0	174 146	9710	5575,8	176816	9972	5639,8
Всего сообщено по Российской Федерации															
Граждане Российской Федерации	33870850	126513	373,5	37940086	126588	333,7	40580588	119372	294,2	35409873	88154	249,0	41927340	93009	221,8
Иностранцы граждане	2574209	3160	122,8	2545160	2588	101,7	2550422	2407	94,4	1666696	1698	101,9	2590709	3094	119,4
Всего в Российской Федерации	36445059	129673	355,8	40485246	129176	319,1	43131010	121779	282,3	37076569	89852	242,3	44518049	96103	215,9

Примечание. *Число новых выявленных случаев серопозитивности на 100 000 обследованных образцов.
Note. * The number of new-onset seropositivity cases per 100,000 specimens examined

Рис. 1. Результаты тестирования на антитела к ВИЧ населения Российской Федерации в 2011–2021 гг.

Fig. 1. The results of testing for HIV antibodies in the population of the Russian Federation in 2011–2021



Доля положительных результатов среди обследованных при эпидемиологическом расследовании была значительной и колебалась в течение 2011–2021 гг. в пределах 7455,7–5282,0 на 100 тыс. обследованных.

Частота выявления ВИЧ-инфекции среди потребителей наркотиков увеличивалась с 4094,1 на 100 000 протестированных образцов в 2011 г. до 5157,7 в 2015 г., затем постепенно снижалась до 1275,8 в 2021 г.

Аналогичную динамику наблюдали среди лиц, находящихся в местах лишения свободы: рост показателя с 2097,7 в 2011 г. до 3117,0 в 2015 г., затем снижение до 1937,4 в 2021 г.

Среди больных инфекциями, передающимися половым путем, показатель выявления ВИЧ-инфекции возрастал с 436,9 на 100 тыс. обследованных в 2011 г. до 746,8 в 2016 г., затем постепенно снижался и составил в 2021 г. 466,8 на 100 000 протестированных образцов.

Среди других контингентов ВИЧ-инфекцию выявляли значительно реже. Например, в 2021 г. показатель частоты выявления новых случаев среди обследованных по клиническим показаниям составил 214,6 на 100 тыс. обследованных, среди прочих – 174,8, среди беременных – 111,1.

Таким образом, в период 2011–2021 гг. в уязвимых группах населения ВИЧ-инфекцию выявляли в 10–27 раз чаще, чем в основной популяции.

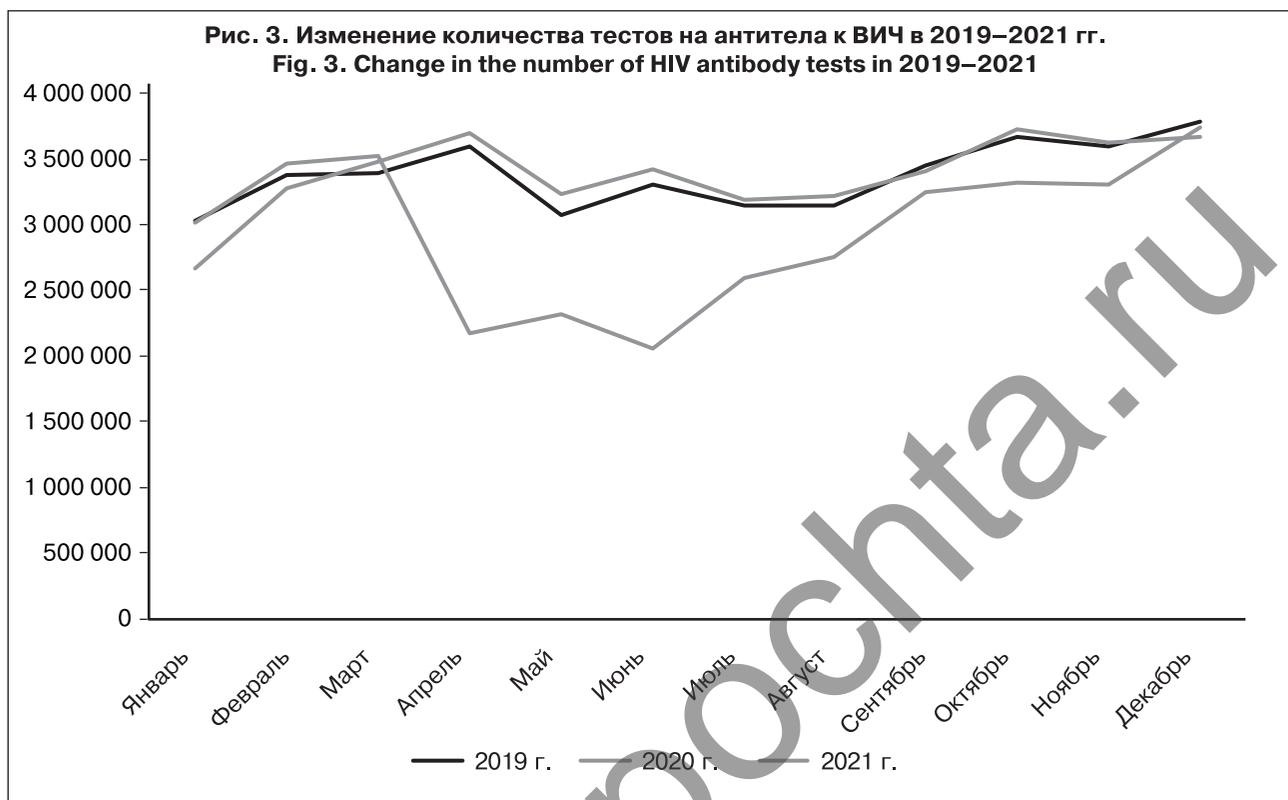
При анализе результатов тестирования необходимо обратить внимание на распределение обследуемых по группам тестирования (рис. 2, см. на вклейке).

Как следует из рис. 2, несмотря на увеличение общего числа обследуемых на антитела к ВИЧ, доля лиц, относящихся к уязвимым группам населения (потребители наркотиков; МСМ; лица, находящиеся в местах лишения свободы; больные инфекциями, передающимися половым путем), снизилась с 6,5% в 2011 г. до 3,1%

в 2021 г. Основной объем обследований в анализируемый период приходился на группы «прочие» (35,1% в 2011 г., 48,1% в 2019 г., 30,0% в 2021 г.) и «обследованные по клиническим показаниям» (22,2% в 2011 г., 38,0% в 2021 г.).

Согласно Приказу Росстата от 14 февраля 2020 № 66 «Об утверждении формы федерального статистического наблюдения с указаниями по ее заполнению для организации Федеральной службой по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека федерального статистического наблюдения за санитарно-эпидемиологической ситуацией по ВИЧ-инфекции в Российской Федерации», введена в действие новая редакция формы № 4. В ней, помимо внесения 7 новых кодов, добавилось деление по полу среди обследованного взрослого населения. Кроме того, добавлен раздел по исследованиям на ВИЧ с применением простых/быстрых тестов.

При анализе данных формы № 4 за 2021 г. необходимо отметить, что женщины составляли большинство среди протестированных на ВИЧ россиян в таких группах, как «медицинский и иной персонал, работающий с больными ВИЧ-инфекцией или инфицированным материалом» (81,8%), «обследованные добровольно по инициативе пациента» (55,5%), «лица, занимающиеся оказанием коммерческих сексуальных услуг» (66,7%), «больные с клиническими проявлениями ВИЧ-инфекции, СПИД-индикаторных заболеваний» (54,6%), «обследованные на ВИЧ при обращении за медицинской помощью» (54,3%), «прочие» (53,4%), «контактные лица, выявленные при проведении эпидемиологического расследования» (51,0%), «участники аварийной ситуации с попаданием крови и биологических жидкостей под кожу, на кожу и слизистые» (61,4%). Мужчины доминировали в группах «доноры»



(63,7%), «лица при призыве на военную службу, поступающие на военную службу по контракту, поступающие в военно-учебные заведения» (89,2%), «лица, употребляющие психоактивные вещества» (74,3%), «лица, находящиеся в местах лишения свободы» (87,1%), «лица с подозрением или подтвержденным диагнозом гепатита В или гепатита С» (54,3%), «иностранцы граждане и лица без гражданства» (80,5%).

ВИЧ-инфекцию в 2021 г. почти в 2 раза чаще впервые выявляли у мужчин (302,7 выявленных ВИЧ-позитивных на 100 тыс. обследованных) по сравнению с женщинами (157,1).

В 2021 г. было проведено 3 002 216 исследований на ВИЧ с применением простых/быстрых тестов, выявлено 18 180 (0,6%) положительных результатов.

Развитие в 2020–2021 гг. эпидемии, вызванной распространением вируса COVID-19 в России, отразилось на изменении ежемесячного объема исследований на ВИЧ (рис. 3).

В связи с проведением противоэпидемических мероприятий по COVID-19 в 2020 г. было протестировано на ВИЧ населения на 12,7% меньше по сравнению с «доковидным» 2019 г. Наиболее значительное снижение числа обследованных на ВИЧ (на 24,4–39,4% по сравнению с показателями 2019 г.) произошло в апреле–июне 2020 г., когда в России были введены ограничительные меры по COVID-19. Далее с июля 2020 г. по февраль 2021 г. тестировалось население на 3,4–16,4% меньше, но происходило плавное восстановление объемов тестирования до уровня 2019 г.

Обсуждение

Наметившаяся в Российской Федерации с 2016 г. тенденция к снижению числа впервые выявленных случаев ВИЧ-инфекции может быть связана как с

замедлением темпа распространения ВИЧ-инфекции среди россиян, так и с преимущественным обследованием низко пораженных ВИЧ контингентов, объемы тестирования которых значительно возросли в последние годы. Представители таких групп, как доноры, беременные, обследуются неоднократно в течение года, что также ведет к общему снижению показателя выявляемости. Даже среди уязвимых групп населения лица, выявленные ранее как ВИЧ-инфицированные, повторно не обследуются, поэтому число новых случаев может снижаться, несмотря на увеличение пораженности ВИЧ-инфекцией среди данного контингента.

Заключение

Охват тестированием на ВИЧ в РФ находится на высоком уровне, частота выявления новых случаев ВИЧ-инфекции с 2016 г. снижается.

Эпидемия ВИЧ-инфекции в стране сконцентрирована в уязвимых группах населения, но доля этих групп среди обследованных незначительна.

Необходимо увеличить охват и частоту тестирования на ВИЧ среди уязвимых групп населения, поскольку ВИЧ-инфекция продолжает активно распространяться в этих популяциях.

Новые случаи ВИЧ-инфекции выявляют значительно чаще в уязвимых группах, чем в основной популяции.

Литература/References

1. ЮНЭЙДС. Информационный бюллетень – Глобальная статистика по ВИЧ. <https://www.unaids.org/ru/resources/fact-sheet> [UNAIDS. Global HIV/AIDS statistic. Fact sheet]. (In Russ.). <https://www.unaids.org/ru/resources/fact-sheet>

2. ВИЧ-инфекция в Российской Федерации на 31 декабря 2021 г. <http://www.hivrussia.info/wp-content/uploads/2022/03/Spravka-VICH-v-Rossii-na-31.12.2021-g.pdf> [HIV infection in the Russian Federation as of December 31, 2021]. (In Russ.). <http://www.hivrussia.info/wp-content/uploads/2022/03/Spravka-VICH-v-Rossii-na-31.12.2021-g.pdf>

Поступила 08.07.2022

Received 08.07.2022

Принята в печать 23.09.2022

Accepted 23.09.2022

Сведения об авторах:

Соколова Екатерина Валерьевна – к.м.н., научный сотрудник специализированного научно-исследовательского отдела по профилактике и борьбе со СПИДом, Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия; ekaterinasokolova007@rambler.ru; <http://orcid.org/0000-0002-2001-8772>

Ладная Наталья Николаевна – к.б.н., старший научный сотрудник специализированного научно-исследовательского отдела по профилактике и борьбе со СПИДом, Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия; ladnaia@hotmail.com; <http://orcid.org/0000-0003-2994-151X>

Покровский Вадим Валентинович – академик РАН, д.м.н., профессор, руководитель специализированного научно-исследовательского отдела по профилактике и борьбе со СПИДом, Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия; pokrovsky.vad@yandex.ru; <http://orcid.org/0000-0002-9514-7288>; Scopus Author ID: 7202457043

Information about the authors:

Ekaterina V. Sokolova, Cand. Med. Sci., Researcher, Specialized Research Department for AIDS Prevention and Control, Central Research Institute of Epidemiology, Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being, Moscow, Russia; ekaterinasokolova007@rambler.ru; <http://orcid.org/0000-0002-2001-8772>

Natalia N. Ladnaia, Cand. Biol. Sci., Senior Researcher, Specialized Research Department for AIDS Prevention and Control, Central Research Institute of Epidemiology, Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being, Moscow, Russia; ladnaia@hotmail.com; <http://orcid.org/0000-0003-2994-151X>

Professor **Vadim V. Pokrovsky**, Academician of the Russian Academy of Sciences, MD, Head, Specialized Department for AIDS Prevention and Control, Central Research Institute of Epidemiology, Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being, Moscow, Russia; vad@yandex.ru; <http://orcid.org/0000-0002-9514-7288>; Scopus Author ID: 7202457043

Вклад авторов. Все авторы внесли эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Authors contributions. All the authors have made an equivalent contribution to the preparation of the publication.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Conflict of interest. The authors declare that there are no possible conflicts of interest.

© Коллектив авторов, 2023

DOI: 10.18565/epidem.2023.13.1.39–45

Н.В. КОЗЫРИНА¹, В.В. БЕЛЯЕВА¹, Е.В. СОКОЛОВА¹, С.Ю. СЕМИКОВА², Е.П. ЛЕБЕДЕВА², О.В. ГАВРИЛОВА²,
Н.И. ГАЛИУЛЛИН³, А.Т. БЕШИМОВ³, Е.А. ХОРАСЬКИНА³, А.Н. НАРКЕВИЧ⁴,
З.К. СУВОРОВА¹, О.Н. ХОХЛОВА¹

МЕСТО АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ В СТРАТЕГИЯХ ПОВЕДЕНИЯ, НАПРАВЛЕННОГО НА ПОДДЕРЖАНИЕ ЗДОРОВЬЯ И КАЧЕСТВО КОНСУЛЬТИРОВАНИЯ ЛЮДЕЙ, ЖИВУЩИХ С ВИЧ

¹Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия;

²ГКУЗ Ленинградской области «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями»,
Санкт-Петербург, Россия;

³Республиканский центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями Министерства здравоохранения
Республики Татарстан, Казань, Россия;

⁴Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России,
Красноярск, Россия

Цель исследования. Оценка места антиретровирусной терапии (АРТ) в структуре стратегий поведения, направленных на поддержание здоровья, а также удержание пациентами объема проводимого консультирования по вопросу приверженности наблюдению и лечению в условиях клинической практики.

Материалы и методы. В 2019–2020 гг. методом сплошной выборки во время планового визита диспансерного наблюдения было проведено анкетирование 331 пациента, инфицированного ВИЧ. 1-ю группу составили 165 респондентов, состоявших на диспансерном учете в Республиканском Центре по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями Министерства здравоохранения Республики Татарстан. В группе было 84 мужчины и 77 женщин, медиана (Ме) возраста составила 39,0 года [34; 45]. Ме продолжительности жизни с ВИЧ составила 9 лет [4; 16]. 93,13% респондентов получали АРТ. Во 2-ю группу вошли 166 респондентов – пациентов Ленинградского областного центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями: 91 мужчина и 75 женщин. Ме возраста составила 39,0 года [35; 45], Ме продолжительности жизни с ВИЧ – 8 лет. 89,76% респондентов получали АРТ.

Результаты. В 1-й группе респонденты предъявили 280 единиц контента, в среднем по 1,7 стратегии. Во 2-й группе – 370 стратегий заботы о здоровье, в среднем по 2,3 стратегии. Доля разных медицинских стратегий заботы о здоровье в 1-й группе составила 17,86%, во 2-й – 35,67% ($p < 0,05$), причем среди этой группы стратегий в обеих группах преобладали связанные с приемом АРТ. Во 2-й группе «прием терапии» был ведущей стратегией среди всех видов поддержания здоровья (23,78% всего контента стратегий), а в 1-й группе стратегии, связанные с АРТ, уступали (13,57%) физической активности (18,93%) и питанию (18,93%). Выделение АРТ среди стратегий поддержания здоровья говорит о высоком уровне осознания респондентами роли АРТ в сохранении здоровья, таких респондентов было 38 (23,75%) в 1-й группе и 88 (55,35%) – во 2-й. Заботу о здоровье посредством ведения здорового образа жизни декларировали 75,36 и 54,86% ($p < 0,05$) респондентов в группах соответственно. Не выявлено значимой разницы между долей стратегий, связанных с заботой о ментальном здоровье: таких стратегий заявлено в 1-й группе 2,86%, во 2-й – 5,95% ($p = 0,05$). Полный объем консультирования был удержан в памяти у 24,37% опрошенных в 1-й группе и 34,37% – во 2-й. Наиболее часто респонденты выделяли обсуждение побочных эффектов терапии, правила приема назначаемых лекарств, необходимость соблюдения врачебных рекомендаций, необходимость лечения. На обсуждение «причин нарушения приема лекарств» и «отношение к лечению» респонденты обеих групп указывали реже других опций.

Заключение. Большинство респондентов недооценивают роль АРТ в процессе поддержания здоровья, прием АРТ «встроен» в процесс поддержания здоровья лишь у четверти респондентов 1-й группы и у половины – 2-й группы. Основные дефициты консультирования в обеих группах состояли в недостаточной работе с выявлением и профилактикой причин неприверженного поведения. Включение в процесс коммуникаций работы с рисками нарушения приверженности может существенно повысить эффективность консультирования.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, антиретровирусная терапия, приверженность наблюдению и лечению, консультирование.

Для цитирования: Козырина Н.В., Беляева В.В., Соколова Е.В., Семикова С.Ю., Лебедева Е.П., Гаврилова О.В., Галиуллин Н.И., Бешимов А.Т., Хораськина Е.А., Наркевич А.Н., Суворова З.К., Хохлова О.Н. Место антиретровирусной терапии в стратегиях поведения, направленного на поддержание здоровья и качество консультирования людей, живущих с ВИЧ. Эпидемиол. инфекц. болезни. Актуал. вопр. 2023; 13(1): 39–45

DOI: 10.18565/epidem.2023.13.1.39–45

N.V. KOZYRINA¹, V.V. BELYAEVA¹, E.V. SOKOLOVA¹, S.YU. SEMIKOVA², E.P. LEBEDEVA², O.V. GAVRILOVA³,
N.I. GALIULLIN³, A.T. BESHIMOV³, E.A. KHORASKINA³, A.N. NARKEVICH⁴,
Z.K. SUVOROVA¹, O.N. KHOKHLOVA¹

THE PLACE OF ANTIRETROVIRAL THERAPY IN THE BEHAVIORAL STRATEGIES AIMED AT MAINTAINING THE HEALTH AND QUALITY OF COUNSELING OF PEOPLE LIVING WITH HIV

¹Central Research Institute of Epidemiology, Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being, Moscow, Russia;

²Leningrad Regional Center for Prevention and Control of AIDS and Communicable Diseases, Saint Petersburg, Russia;

³Republican Center for Prevention and Control of AIDS and Communicable Diseases, Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, Kazan, Russia;

⁴Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Krasnoyarsk, Russia

Objective. To assess the place of antiretroviral therapy (ART) in the structure of behavioral strategies aimed at maintaining the health of people and at their retaining the amount of counseling on follow-up and treatment adherence in clinical practice.

Subjects and methods. In 2019–2020, a total of 331 HIV-infected patients were surveyed by a continuous sampling method during a planned follow-up visit. Group 1 consisted of 165 respondents who were registered at the Republican Center for Prevention and Control of AIDS and Communicable Diseases, Ministry of Health of the Republic of Tatarstan. There were 84 men and 77 women in the group; the median (Me) age was 39.0 years [34; 45]. The Me life expectancy for patients with HIV was 9 years [4; 16]. ART was prescribed to 93.13% of the respondents. Group 2 included 166 respondents, the patients (91 men and 75 women) of the Leningrad Regional Center for Prevention and Control of AIDS and Communicable Diseases. The Me age was 39.0 years [35; 45]. The Me life expectancy for patients with HIV was 8 years. 89.76% of respondents received ART.

Results. Group 1 respondents presented 280 units of content, an average of 1.7 strategies. In Group 2, there were 370 health care strategies, an average of 2.3 strategies. The share of different medical strategies for health care was 17.86% in Group 1 and 35.67% in Group 2 ($p < 0,05$); moreover, among this group of strategies, both patient groups showed a preponderance of ART-related ones. In Group 2, “receiving therapy” was the leading strategy (23,78% of the total content of strategies) among all types of health maintenance, whereas in Group 1, ART-related strategies (13,57%) were inferior to physical activity (18,93%) and nutrition (18,93%). Singling out ART among the health maintenance strategies indicates a high level of awareness among the respondents about the role of ART in maintaining health; such respondents were 38 (23,75%) in Group 1 and 88 (55,35%) in Group 2. In these groups, health care by maintaining a healthy lifestyle was reported by 75,36 and 54,86% of the respondents, respectively ($p < 0,05$). There was no significant difference between the shares of strategies related to mental health care: these strategies were reported in Groups 1 (2,86%) and 2 (5,95%) ($p = 0,05$). The full volume of counseling was kept in memory by 24,37% of the respondents in Group 1 and by 34,37% in Group 2. The respondents most often identify the discussion of side effects of therapy, the rules to follow when taking prescribed drugs, and the need for meeting the medical guidelines, and that for for treatment. The respondents of both groups most infrequently indicated the «causes of inappropriate medication use» and «attitude to treatment» among the other options to be discussed.

Conclusion. The majority of the respondents underestimate the role of ART in the health maintenance process; «receiving ART» is built into the health maintenance process only in one quarter of the respondents in Group 1 and in half of those in Group 2. The main counseling errors in both groups were insufficient work with the identification and prevention of the causes of noncompliant behavior. Involvement of works with the risks of non-compliance in the communication process can substantially enhance the effectiveness of counseling.

Keywords: HIV infection, antiretroviral therapy, follow-up and treatment adherence, counseling.

For citations: Kozyrina N.V., Belyaeva V.V., Sokolova E.V., Semikova S.Yu., Lebedeva E.P., Gavrilova O.V., Galiullin N.I., Beshimov A.T., Khoraskina E.A., Narkevich A.N., Suvorova Z.K., Khokhlova O.N. The place of antiretroviral therapy in the behavioral strategies aimed at maintaining the health and quality of counseling of people living with HIV. *Epidemiology and infectious diseases. Current Current items 2023*; 13(1): 39–45. (In Russ.).

DOI: 10.18565/epidem.2023.13.1.39–45

В 2021 г. на совещании высокого уровня стран ООН была принята новая Политическая Декларация, призывающая «к 2030 году вывести мир на путь ликвидации СПИДа как угрозы общественному здоровью» [1]. Для обеспечения этой глобальной цели среди других интервенций подписавшие страны выразили решимость обеспечить всеобщий доступ к лечению

ВИЧ-инфекции. Однако для этого необходимы не только большие финансовые и человеческие ресурсы, эффективная логистика антиретровирусных препаратов, консультативных и медицинских услуг, но и существенные усилия самих людей, живущих с ВИЧ. При этом им приходится решать множество задач: ежедневно и длительно принимать антиретровирусную

терапию (АРТ), планировать визиты к врачам, справляться с зависимостями, высоким уровнем стресса, стигматизацией, лечить сопутствующие заболевания. Одним из базовых условий долгосрочного приверженного в отношении лечения ВИЧ-инфекции поведения считается приверженность сохранению собственного здоровья, так называемого «здоровьесберегающего», или саногенного, поведения. Однако люди, живущие с ВИЧ, могут быть более уязвимы, не иметь стандартных мотиваций к сохранению здоровья, проявлять различные формы девиантного поведения, употреблять психоактивные вещества, быть дезадаптированными в условиях стресса, подвергаться стигме и дискриминации. Формирование поведения, приверженного наблюдению и лечению заболевания, в том числе у мало мотивированных пациентов, представляет собой задачу, которая может быть эффективно реализована в рамках современного пациент-ориентированного диспансерного наблюдения¹ при помощи технологии консультирования [2]. Важным плюсом пациент-центрированного подхода является эффективная помощь в решении актуальных для пациента проблем, связанных с заболеванием, исходя из его реальных потребностей и ресурсов [3]. При таком подходе особенно важно мониторить качество проводимой работы, получать обратную связь от пациентов – получателей консультативных услуг².

Цель исследования – изучение места АРТ в структуре стратегий поведения, направленных на поддержание здоровья, и оценка в условиях клинической практики объема удержания информации после проведенного консультирования по вопросу приверженности наблюдению и лечению для коррекции консультативных вмешательств.

Материалы и методы

В 2019–2020 гг. методом сплошной выборки проведено анкетирование 331 пациента, инфицированного ВИЧ, обратившегося для проведения планового визита диспансерного наблюдения. 1-ю группу составили 165 респондентов, состоявших на диспансерном учете в Республиканском Центре по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями Министерства здравоохранения Республики Татарстан. В группе было 84 мужчины и 77 женщин, медиана (Ме) возраста составила 39,0 года [34; 45].

Высшее и незаконченное высшее образование имели 47,9% опрошенных, среднее специальное – 38,5%. Ме продолжительности жизни с ВИЧ составила 9 лет [4; 16]. Менее 5 лет с ВИЧ-инфекцией жили 47 (29,19%) респондентов, 5–10 лет – 48 (29,81%), более 10 лет – 66 (40,99%). АРТ получали 93,13% респондентов.

Респонденты 2-й группы ($n = 166$), инфицированные ВИЧ, находились на диспансерном наблюдении в Ленинградском областном центре по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями. Среди них был 91 мужчина и 75 женщин, Ме возраста составила 39,0 года [35; 45]. Высшее и незаконченное высшее образование имели 30,7% опрошенных, сред-

нее специальное – 42,3%. Продолжительность жизни с ВИЧ известна у 161 из 166 респондентов, Ме составила 8 лет. При этом менее 5 лет жили с ВИЧ-инфекцией 46 (28,57%) респондентов, 5–10 лет – 53 (32,95%), более 10 лет – 62 (38,51%). АРТ получали 89,76% респондентов.

Анализ способов заботы о здоровье проводили по объему совокупного контента, полученного при ответе на открытый вопрос-индикатор: «Как Вы заботитесь о своем здоровье?» Полученные результаты оценивали с использованием контент-анализа – формализованного метода изучения текстовой информации, который состоит в переводе изучаемой информации в количественные показатели и ее статистической обработке стандартными методами. В структуре контента мы выделили единицы анализа, в том числе прямо указывающие на прием АРТ и посещение врачей как способ заботы о здоровье.

Изучение качества консультирования по вопросу приверженности наблюдению и лечению проводили при помощи разработанного опросника, в котором респонденты отмечали факт проведения подобной беседы по вопросу приверженности, удовлетворенность временем консультации. Объем консультирования оценивали по удержанию в памяти респондентов следующих разделов беседы с медработником:

- обсуждение отношения к лечению;
- необходимость лечения ВИЧ-инфекции;
- необходимость регулярного посещения Центра СПИДа;
- необходимость соблюдения рекомендаций врача по приему лекарств;
- правила приема назначаемых лекарств;
- ожидаемые результаты лечения;
- возможные побочные действия лекарств;
- причины нарушения режима приема лекарств.

Полный объем консультирования констатировали в случае выбора респондентом всех предложенных пунктов.

Нормальность распределения количественных признаков оценивали с помощью критерия Шапиро–Уилка. В связи с тем что большинство количественных признаков не подчинялось закону нормального распределения, они представлены в виде Ме, 1-го и 3-го квартилей [Q^1 ; Q^3]. Статистическую значимость различий количественных признаков между группами оценивали с помощью критерия Манна–Уитни, качественных признаков – критерия χ^2 Пирсона и точного критерия Фишера.

Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Все участники опроса дали добровольное согласие на участие в анкетировании.

Результаты

Установлено, что в 1-й группе 160 ответивших на открытый вопрос респондентов предъявили 280 единиц контента, в большинстве случаев они указывали более 1 стратегии (в среднем по 1,7), ответ «никак» дали 5 опрошенных (3,1%), 3 пациента затруднились с ответом.

Во 2-й группе 159 респондентов предъявили 370 стратегий заботы о здоровье, в среднем по 2,3 стратегии. Трое (1,9%) дали ответ «никак», 1 пациент затруднился с ответом.

Доля разных медицинских стратегий заботы о здоровье в 1-й группе составила 17,86%, во 2-й – 35,67% ($p <$

¹Дегтярев А.А. Реабилитация наркозависимых как проблема теории и практики социально-психологической работы. Автореф. дис. ... канд. психол. наук. Ярославль, 2014.

²Кытманова Л.Ю. Совершенствование организационных технологий формирования приверженности диспансерному наблюдению больных ВИЧ-инфекцией Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2016.

0,05), причем среди этой группы стратегий в обеих группах преобладали связанные с приемом АРТ. Наиболее популярны среди респондентов были стратегии заботы о здоровье посредством ведения здорового образа жизни. Сообщили, что таким образом заботятся о здоровье 75,36 и 54,86% ($p < 0,05$) респондентов в группах соответственно. Не получено значимой разницы между долей стратегий, связанных с заботой о ментальном здоровье: всего таких стратегий заявлено в 1-й группе – 2,86%, во 2-й – 5,95% ($p = 0,052$), при этом во 2-й группе данная группа стратегий представлена более разнообразно (табл. 1).

Изучение качества консультирования по вопросам приверженности лечению ВИЧ-инфекции в 1-й группе показало, что 75 (46,9%) ответивших подтвердили проведение с ними бесед по поводу лечения ВИЧ-инфекции и медицинского наблюдения, 42 (26,25%) респондента дали отрицательный ответ, 43 (26,88%) затруднились с ответом. Однако на вопрос о содержании консультирования ответили 160 пациентов.

При этом 39 (24,4%) участников опроса отметили все предложенные опции в опроснике, что было расценено как полный объем консультирования по приверженности наблюдению и лечению (табл. 2).

Анализ удержания объема консультирования по вопросам приверженности лечению ВИЧ-инфекции в 1-й группе показал, что наиболее часто респонденты предъявляли опции:

- побочных эффектов;
- правил приема назначаемых лекарств;
- необходимости соблюдать рекомендации врачей.

О достаточном времени консультации сообщили 137 (86,16%) респондентов, недостаток времени отметили 3 (1,89%), затруднились с ответом 17 (10,69%). Опцию «другое» отметили 2 (1,26%) респондента, сообщивших, что времени «иногда не хватает».

Во 2-й группе факт проведения с ними бесед по поводу лечения ВИЧ-инфекции у подтвердил 151 (91,5%) респондент.

55 (34,37%) участников из 160 ответивших на вопросы об объеме консультирования во 2-й группе отметили, что получают консультирование по вопросам приверженности в полном объеме (отмечены все предложенные пункты).

Наиболее часто респонденты удерживали в памяти информацию о беседе по вопросам:

- необходимости лечения;
- необходимости соблюдать рекомендации врачей;
- правил приема назначаемых лекарств.

136 (88,38%) из 154 участников опроса, как и в 1-й группе, считали, что времени для консультирования было достаточно. Респонденты, выбравшие ответ «другое», ссылались на большие очереди и неудобство «ездить из области».

Таблица 1. Результаты контент-анализа ответов на вопрос о способах заботы о своем здоровье
Table. Results of content analysis of answers to the question about ways to take care of own health

Показатель	1-я группа		2-я группа		p
	абс.	%	абс.	%	
Медицинские стратегии:					
АРТ	38	13,57	88	23,78	0,001
своевременно обращаюсь к врачу, сдаю анализы	3	1,07	21	5,68	0,138
витамины, БАД	9	3,21	22	5,95	0,138
иммуномодуляторы	0	0	1	0,27	0,412
Стратегии ЗОЖ:					
ЗОЖ (БДУ)	32	11,43	32	8,65	0,163
питание	53	18,93	42	11,35	0,003
спорт/физическая активность	53	18,93	47	12,70	0,014
бросил вредные привычки	38	13,57	47	12,70	0,565
прогулки	19	6,79	15	4,05	0,088
гигиена	0	–	2	0,54	0,512
полноценный сон	7	2,5	0	–	0,002
режим	5	1,79	18	4,86	0,047
закаляюсь	3	1,07	0	–	0,072
отдыхаю	1	0,36	0	–	0,418
Ментальное здоровье:					
психологический настрой, положительные эмоции	8	2,86	10	2,70	0,420
стратегии совладания (копинг-стратегии)	0	–	7	1,89	0,045
хобби/чтение	0	–	5	1,35	0,078
Другие:					
народная медицина	0	–	9	2,43	0,012
отказ от приема «химии»	0	–	1	0,27	0,412
Формальные ответы:					
все	1	0,36	0	–	0,418
не занимаюсь самолечением	2	0,71	0	–	–
никак/ничего	5	1,79	3	0,81	0,545
затрудняюсь ответить	3	1,07	1	0,27	0,12

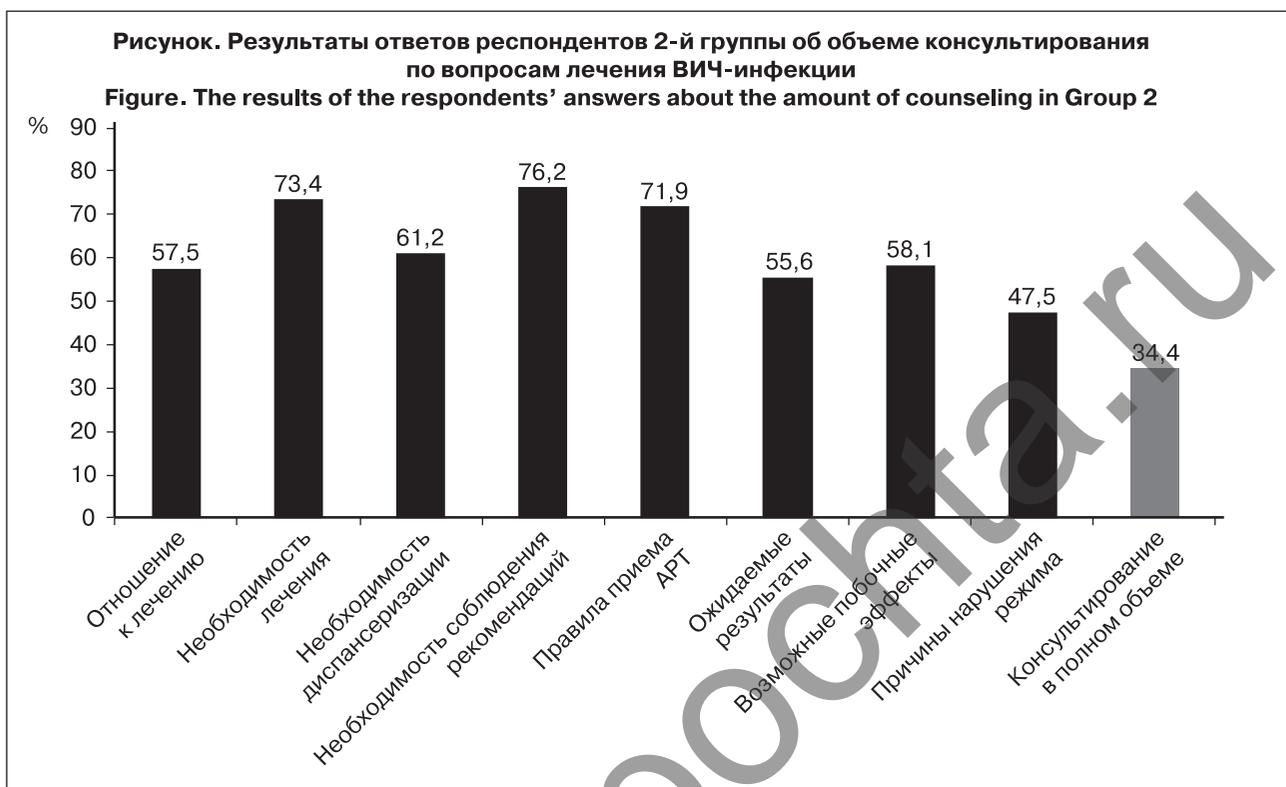


Таблица 2. Объем консультирования по вопросам приверженности лечению ВИЧ-инфекции (n = 160)
Table 2. Volume of counseling on HIV treatment adherence (n = 160)

№	Вариант ответа на вопрос-индикатор «Обсуждает ли с Вами врач либо другие медицинские работники следующие вопросы?»	Абс.	%
1	Ваше отношение к лечению	62	38,8
2	Необходимость лечения ВИЧ-инфекции	92	57,5
3	Необходимость регулярного посещения Центра СПИДа	99	61,9
4	Необходимость соблюдения рекомендаций врача по приему лекарств	113	70,6
5	Правила приема назначаемых лекарств	131	81,9
6	Ожидаемые результаты лечения	63	39,4
7	Возможные побочные действия лекарств	137	85,6
8	Причины нарушения режима приема лекарств	58	36,5

Обсуждение

Среди предъявленных респондентами стратегий заботы о здоровье лидировали связанные с ведением здорового образа жизни (ЗОЖ): респонденты указывали на соблюдение правил правильного питания, физическую активность, ЗОЖ (без дополнительной расшифровки этого понятия), сон, режим, закаливание. Причем в 1-й группе таких респондентов было статистически значимо больше (75,36 и 54,86% соответственно). Значительная доля респондентов описывала отказ от вредных привычек (алкоголь, курение, употребление психотропных препаратов) как способ заботы о здоровье. В нашей работе не был исследован опыт приема респондентами психоактивных веществ, однако 38 из 160 респондентов 1-й группы и 47 из

159 респондентов – 2-й сообщили, что воздерживаются от вредных привычек для поддержания здоровья.

Вероятно, высокая роль стратегий ЗОЖ отражает отчасти предпринимаемые усилия государства относительно пропаганды здоровья и здорового образа жизни³. Такие стратегии опираются на высокое базовое желание человека «иметь хорошее здоровье», однако у части людей оно может отсутствовать или быть снижено в силу различных причин (например, люди с зависимостями, тяжелыми хроническими заболеваниями, имеющие мнестико-интеллектуальные дефициты). В подобных случаях реализация планов по сохранению здоровья только через апелляцию к ЗОЖ может быть неэффективной, так как необходимо активное включение медицинских стратегий сохранения здоровья, которые в исследуемой когорте составили 17,86 и 35,67% всего контента стратегий. Среди медицинских стратегий непосредственно связанные с приемом АРТ («принимаю терапию», «принимаю АРТ без пропусков»), в 1-й группе составили 76%, во 2-й – 66,67%.

Однако следует подчеркнуть, что во 2-й группе «прием терапии» был ведущей стратегией среди всех

³Приказ МЗ РФ № 8 от 15.01.2020 «Об утверждении Стратегии формирования здорового образа жизни населения, профилактики и контроля неинфекционных заболеваний на период до 2025 года». docs.cntd.ru

видов поддержания здоровья (23,78% всего контента стратегий), а в 1-й группе стратегии, связанные с АРТ (13,57%), уступали физической активности (18,93%) и питанию (18,93%). Выделение АРТ среди стратегий поддержания здоровья может свидетельствовать о высоком уровне осознания респондентами роли АРТ в сохранении здоровья и служить индикатором приверженного поведения [4]. Таких респондентов было 38 (23,75%) в 1-й группе и 88 (55,35%) – во 2-й. Можно предположить, что они имеют низкий риск неприверженности лечению. Для доказательства связи с низким риском неприверженности требуются дальнейшее изучение данной когорты респондентов, сбор клинико-лабораторных данных и повторные опросы.

Получение специалистом информации о приеме БАДов, иммуномодуляторов, «народной медицины», об отказе от «приема химии» требуют дополнительных уточнений в процессе консультирования. Следует отметить, что респонденты 2-й группы чаще предъявляли такие стратегии (суммарно 3,21 и 8,92% в 1-й и 2-й группах соответственно), и это требует настороженности специалистов относительно целесообразности приема и взаимодействия препаратов БАД с АРТ.

Интересно, что стратегии, связанные с ментальным здоровьем, во 2-й группе предъявлялись несколько чаще и отличались большим разнообразием (суммарно 2,96 и 5,95% соответственно).

Изучение качества консультирования в процессе диспансерного наблюдения и лечения было вызвано необходимостью выявить существующие дефициты и скорректировать методику. Так, выявлено, что полный объем консультирования был удержан в памяти лишь у 24,37% опрошенных в 1-й группе и у 34,37% – во 2-й. Среди наиболее часто обсуждаемых вопросов респонденты выделяли побочные эффекты терапии, правила приема назначаемых лекарств, необходимость соблюдения врачебных рекомендаций, необходимость лечения. Обращает на себя внимание минимальное значение выбора опций «причины нарушения приема лекарств» и «отношение к лечению». Можно предположить, что технология работы с рисками нарушения приверженности в анализируемой группе используется недостаточно. Обнаруженные дефициты могли бы отчасти объясняться недостатком времени на обсуждение вопросов, связанных с причинами нарушений приверженного поведения у респондентов. Однако большинство участников опроса считали, что времени было достаточно (88,4 и 86,16%). Единичные респонденты ссылались на большие очереди и неудобство «ездить из области».

Заключение

Полученные данные показывают, что большинство респондентов недооценивают роль АРТ в процессе поддержания здоровья, прием АРТ «встроен» в процесс поддержания здоровья лишь у четверти респондентов 1-й группы и половины опрошенных 2-й группы. Основные дефициты консультирования в обеих группах состоят в недостаточной работе с выявлением и профилактикой причин неприверженного поведения. Включение в процесс консультирования работы с рисками нарушения приверженности может существенно повысить эффективность консультирования и, вероятно, роль АРТ в процессе поддержания здоровья.

Литература/References

1. Политическая декларация по ВИЧ и СПИДу. 74-е пленарное заседание Генеральной Ассамблеи ООН, 8 июня 2021 г. https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/2021_political-declaration-on-hiv-and-aids_ru.pdf [Political Declaration on HIV and AIDS 74th plenary meeting the General Assembly, 8 June 2021]. (In Russ.). https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/2021_political-declaration-on-hiv-and-aids_ru.pdf
2. Покровский В.В. Лекции по ВИЧ-инфекции. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. 848 с. Pокrovsky V.V. [Lectures on HIV infection]. Moscow: GEOTAR-Media, 2018. 848 p. (In Russ.).
3. Беляева В.В., Козырина Н.В., Соколова Е.В., Семикова С.Ю., Галиуллин Н.И., Бекболотов А.А. и др. Технология формирования приверженности лечению ВИЧ-инфекции: анализ коммуникаций в системе специалист–пациент. Эпидемиол. инфекц. болезни. Актуал. вопр. 2022; 12(1): 39–45. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/epidem.2022.12.1.39-45> Belyaeva V.V., Kozyrina N.V., Sokolova E.V., Semikova S.Yu., Galullin N.I., Bekbolotov A.A. et al. [Technology of commitment formation treatment of HIV infection: analysis of communications in the specialist-patient system]. Epidemiology and infectious diseases. Current items 2022; 12(1): 39–45. (In Russ.). DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/epidem.2022.12.1.39-45>
4. Беляева В.В., Дегтярева Л.Ю., Козырина Н.В., Саламов Г.Г., Дегтярев А.А., Орлова М.О. и др. Прием антиретровирусных препаратов в структуре поведения, направленного на поддержание здоровья: результаты опроса пациентов, инфицированных ВИЧ. Санкт-Петербургский форум по ВИЧ-инфекции: современные аспекты профилактики, диагностики и лечения. СПб., 2017. 139 с. Belyaeva V.V., Degtyareva L.Yu., Kozyrina N.V., Salamov G.G., Degtyarev A.A., Orlova M.O. et al. [Taking antiretroviral drugs in the structure of behavior aimed at maintaining health: results of a survey of patients infected with HIV. St. Petersburg Forum on HIV Infection: modern aspects of prevention, diagnosis and treatment]. St. Petersburg, 2017. 139 p. (In Russ.).

Поступила 01.07.2022

Received 01.07.2022

Принята в печать 11.10.2022

Accepted 11.10.2022

Сведения об авторах:

Козырина Надежда Владимировна – к.м.н., старший научный сотрудник специализированного научно-исследовательского отдела эпидемиологии и профилактики СПИДа, Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия; nad-kozyrina@yandex.ru; <http://orcid.org/0000-0001-5134-0054>

Беляева Валентина Владимировна – д.м.н., ведущий научный сотрудник специализированного научно-исследовательского отдела эпидемиологии и профилактики СПИДа, Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия; laboga-et-ora@yandex.ru; <http://orcid.org/0000-0002-4621-7892>

Соколова Екатерина Валерьевна – к.м.н., научный сотрудник специализированного научно-исследовательского отдела эпидемиологии и профилактики СПИДа, Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора,

Москва, Россия; e-mail: ekaterinasokolova007@rambler.ru;
<http://orcid.org/0000-0002-2001-8772>

Галиуллин Нияз Ильясович — к.м.н., главный врач, Республиканский центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями Министерства здравоохранения Республики Татарстан, Казань, Республика Татарстан; centre.spid@tatar.ru

Семикова Светлана Юрьевна — заместитель главного врача, Центр СПИД, Санкт-Петербург, Россия; semsvet@list.ru

Бешимов Айрат Тальгатович — заместитель главного врача по поликлинической работе, Республиканский центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями Министерства здравоохранения Республики Татарстан, Казань, Россия; ; Beshimov@rambler.ru

Лебедева Елена Павловна — медицинский психолог, Центр СПИД, Санкт-Петербург, Россия; elenalebedeva@list.ru

Хораскина Елена Александровна — врач поликлиники, Республиканский центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями Министерства здравоохранения Республики Татарстан, Казань, Россия; Al_horaskina@mail.ru

Наркевич Артем Николаевич — д.м.н., доцент, заведующий кафедрой медицинской кибернетики и информатики; заведующий лабораторией медицинской кибернетики и управления в здравоохранении, Красноярский ГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, Красноярск, Россия; narkevichart@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0002-1489-5058>

Гаврилова Ольга Викторовна — специалист по социальной работе, ГКУЗ Ленинградской области «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями», Санкт-Петербург, Россия; olga7519@bk.ru

Суворова Зоя Константиновна — к.б.н., старший научный сотрудник специализированного научно-исследовательского отдела эпидемиологии и профилактики СПИДа, Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия; zksu@inbox.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4055-289X>

Хохлова Ольга Николаевна — к.м.н., старший научный сотрудник специализированного научно-исследовательского отдела эпидемиологии и профилактики СПИДа, Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия; x.olia79@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9736-4043>

Information about the authors:

Nadezhda V. Kozyrina, Cand. Med. Sci., Senior Researcher, Specialized Research Department for AIDS Epidemiology and Prevention, Central Research Institute of Epidemiology, Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being, Moscow, Russia; nad-kozyrina@yandex.ru; <http://orcid.org/0000-0001-5134-0054>

Valentina V. Belyaeva, MD, Leading Researcher, Specialized Research Department for AIDS Epidemiology and Prevention, Central Research Institute of Epidemiology,

Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being, Moscow, Russia; labora-et-ora@yandex.ru; <http://orcid.org/0000-0002-4621-7892>

Ekaterina V. Sokolova, Cand. Med. Sci., Researcher, Specialized Research Department for AIDS Epidemiology and Prevention, Central Research Institute of Epidemiology, Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being, Moscow, Russia; ekaterinasokolova007@rambler.ru; <http://orcid.org/0000-0002-2001-8772>

Niyaz I. Galiullin, Cand. Med. Sci., Head Physician, Republican Center for Prevention and Control of AIDS and Communicable Diseases, Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, Kazan, Republic of Tatarstan; Russia; centre.spid@tatar.ru

Svetlana Yu. Semikova, Deputy Head Physician, AIDS Center, Saint Petersburg, Russia; semsvet@list.ru

Airat T. Beshimov, Cand. Med. Sci., Deputy Head Physician for Outpatient Work, Republican Center for Prevention and Control of AIDS and Communicable Diseases, Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, Kazan, Republic of Tatarstan; Russia; Beshimov@rambler.ru

Elena P. Lebedeva, Medical Psychologist, AIDS Center, Saint Petersburg, Russia; elenalebedeva@list.ru

Elena A. Khoraskina, Polyclinic Physician, Republican Center for Prevention and Control of AIDS and Communicable Diseases, Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, Kazan, Russia; Al_horaskina@mail.ru

Artem N. Narkevich, MD, Associate Professor, Head, Department of Medical Cybernetics and Informatics; Head, Laboratory of Medical Cybernetics and Health Management, Prof. V.F. Voyno-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Krasnoyarsk, Russia; narkevichart@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0002-1489-5058>

Olga V. Gavrilova, Social Work Specialist, AIDS Center, Saint Petersburg, Russia; olga7519@bk.ru

Zoya K. Suvorova, Cand. Biol. Sci., Senior Researcher, Specialized Research Department of AIDS Epidemiology and Prevention, Central Research Institute of Epidemiology, Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being, Moscow, Russia; zksu@inbox.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4055-289X>

Olga N. Khokhlova, Cand. Med. Sci., Senior Researcher, Specialized Research Department for AIDS Epidemiology and Prevention, Central Research Institute of Epidemiology, Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being, Moscow, Russia; x.olia79@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9736-4043>

Вклад авторов. Все авторы внесли эквивалентный вклад в подготовку публикации

Authors contributions. All the authors have made an equivalent contribution to the preparation of the publication.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare that there are no possible conflicts of interest.

© Коллектив авторов, 2023

DOI: 10.18565/epidem.2023.13.1.46–54

В.И. ШАХГИЛЬДЯН¹, М.С. ЯДРИХИНСКАЯ², Э.А. ДОМОНОВА¹, А.А. ОРЛОВСКИЙ³,
О.А. ТИШКЕВИЧ⁴, Е.Б. ЯРОВАЯ³**НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ЭТИОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКЕ ПОРАЖЕНИЙ
ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ**¹Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия;²Московский городской Центр по профилактике и борьбе со СПИДом, Москва, Россия;³Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия;⁴Клиническая инфекционная больница № 2 Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия

Цель исследования. Установление спектра поражений ЦНС с определением частоты выявления и количественных характеристик ДНК возбудителей нейроинфекций, РНК вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) в спинномозговой жидкости (СМЖ) у госпитализированных больных ВИЧ-инфекцией.

Материалы и методы. Проведены клиническое наблюдение и анализ историй болезни 5485 стационарных больных ВИЧ-инфекцией. Из них 3333 пациента находились на стадиях 4Б (СПИД) – 4В (СПИД), 1310 больных имели поражение ЦНС. Пациентам проводили МРТ головного мозга с контрастированием, диагностическую люмбальную пункцию. Исследовано 1667 образцов СМЖ методом ПЦР-РВ (ОТ-ПЦР-РВ) с качественным или количественным определением ДНК возбудителей вторичных заболеваний и РНК ВИЧ. Используются наборы реагентов производства ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора. Применяли пакеты статистических программ Statistica v. 10.0 и SPSS v. 20, язык программирования R. Исследование взаимосвязей проведено с помощью анализа таблиц сопряженности с применением критерия χ^2 Пирсона. Уровень значимости для проверяемых статистических гипотез принимали равным 0,05.

Результаты. Представлены количественные показатели РНК ВИЧ в крови и СМЖ. Выявлены статистически значимые связи между количеством РНК ВИЧ в крови и ликворе. Поражения ЦНС в форме энцефалита, менингоэнцефалита или менингита диагностированы у 1310 больных ВИЧ-инфекцией (23,8% из общего числа стационарных пациентов, 39,3% из числа больных на стадии 4В (СПИД), 62,7% среди умерших пациентов). Отмечена значительная доля энцефалитов неясной этиологии (53,7%) среди больных с поражением ЦНС. Показана высокая диагностическая чувствительность наличия в СМЖ ДНК возбудителей нейроинфекций и РНК ВИЧ и возможность исключения этиологической роли патогена при отсутствии его ДНК в ликворе. Показана высокая диагностическая специфичность качественного определения ДНК *T. gondii*, *M. tuberculosis*, *S. neoformans*, *Human polyomavirus 2 (JCPyV)*. Напротив, факт обнаружения ДНК цитомегаловируса, ДНК вируса Эпштейна–Барр, ДНК ВГЧ-6 А/В типа, грибов рода *Candida*, а также РНК ВИЧ не является достаточным для подтверждения этиологической роли данных патогенов в поражении головного мозга. Установлен широкий диапазон концентраций указанных возбудителей в СМЖ у больных ВИЧ-инфекцией.

Заключение. Отсутствие в СМЖ ДНК возбудителей нейроинфекций и РНК ВИЧ исключает соответствующую этиологию поражения головного мозга. Выявление в СМЖ ДНК *T. gondii*, *M. tuberculosis*, *S. neoformans* или *JCPyV* подтверждает природу энцефалита. При исследовании СМЖ на наличие ДНК ВЭБ, ЦМВ, ВГЧ-6А/В, грибов рода *Candida* и РНК ВИЧ необходимо использовать количественное определение.

Ключевые слова: ЦНС, РНК ВИЧ, ДНК МБТ, ДНК токсоплазмы, ДНК ЦМВ.

Для цитирования: Шахгильдян В.И., Ядрихинская М.С., Домонова Э.А., Орловский А.А., Тишкевич О.А., Яровая Е.Б. Новые подходы к этиологической диагностике поражений центральной нервной системы у больных ВИЧ-инфекцией. Эпидемиол. инфекц. болезни. Актуал. вопр. 2023; 13(1): 46–54

DOI: 10.18565/epidem.2023.13.1.46–54

V.I. SHAKHGILDYAN¹, M.S. YADRIKHINSKAYA², E.A. DOMONOVA¹, A.A. ORLOVSKY³,
O.A. TISHKEVICH⁴, E.B. YAROVAYA³**NOVEL APPROACHES TO ETIOLOGICAL DIAGNOSIS OF CENTRAL NERVOUS SYSTEM
LESIONS IN PATIENTS WITH HIV**¹Central Research Institute of Epidemiology, Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being, Moscow, Russia;²Moscow City Center for AIDS Prevention and Control, Moscow, Russia;³M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia;⁴Clinical Infectious Diseases Hospital Two, Moscow, Russia

Objective. To identify the spectrum of central nervous system (CNS) lesions, by determining the detection rate and quantitative characteristics of the DNA of the causative agents of neuroinfections and RNA of the human immunodeficiency virus (HIV) in the cerebrospinal fluid (CSF) of inpatients with HIV infection.

Subjects and methods. Clinical observations were conducted in 5485 inpatients with HIV infection and their case histories were analyzed. Of these, 3333 patients had Stage 4B AIDS; 1310 patients had CNS lesions. The patients underwent contrast-enhanced brain MRI and diagnostic lumbar puncture. A total of 1667 CSF samples were studied using real time RT-PCR with the qualitative or quantitative determination of secondary disease pathogen DNA and HIV RNA. The reagent kits made by the Central Research Institute of Epidemiology, Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being, were used. The authors applied Statistica version 10.0 and SPSS version 20 statistical software packages, R was a programming language. Associations were examined by making a contingency table analysis using Pearson's χ^2 test. The significance level for the tested statistical hypotheses was taken equal to 0.05.

Results. The paper presents the quantitative measures of blood and CSF HIV RNA. Statistically significant associations were found between the blood and CSF HIV RNA levels. CNS lesions as encephalitis, meningoencephalitis, or meningitis were diagnosed in 1310 patients with HIV infection (23.8% of the total number of inpatients, 39.3% of those having Stage 4B AIDS, and 62.7% among the deceased). Among the patients with CNS lesions, there was a significant proportion (53.7%) of cases having encephalitis of unclear etiology. The presence of CSF neuroinfection pathogen DNA and HIV RNA were shown to have a high diagnostic sensitivity and the etiological role of the pathogen could be excluded in the absence of CSF. The qualitative detection of the DNAs of *T. gondii*, *M. tuberculosis*, *C. neoformans*, and human polyomavirus 2 (JCPyV) was shown to have a high diagnostic specificity. On the contrary, the fact of detecting the DNAs of cytomegalovirus, Epstein-Barr virus, human herpes virus type 6 (HHV-6 A/B type), fungi of the genus *Candida*, and HIV RNA was insufficient to confirm the etiological role of these pathogens in brain lesions. A wide CSF concentration range of these pathogens was established in HIV-infected patients.

Conclusion. The absence of neuroinfection pathogen DNA and HIV RNA in the CSF excludes the corresponding etiology of brain damage. Detection of CSF *T. gondii*, *M. tuberculosis*, *C. neoformans*, or JCPyV DNAs confirms the nature of encephalitis. Quantitative determination should be used when examining CSF for EBV, CMV, HHV-6A/B, and *Candida* fungi DNAs and HIV RNA,

Keywords: CNS, HIV RNA, MTB DNA, toxoplasma DNA, CMV DNA.

For citations: Shakhgildyan V.I., Yadrikhinskaya M.S., Domonova E.A., Orlovsky A.A., Tishkevich O.A., Yarovaya E.B. Novel approaches to etiological diagnosis of central nervous system lesions in patients with HIV. *Epidemiology and infectious diseases. Current items* 2023; 13(1): 46–54. (In Russ.).

DOI: 10.18565/epidem.2023.13.1.46–54

В настоящее время проблема тяжелых вторичных заболеваний, протекающих с поражением центральной нервной системы (ЦНС), и неврологической патологии, вызванной самим вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), сохраняет свою актуальность. Это обусловлено сохраняющимся в России значительным количеством случаев позднего выявления ВИЧ-инфекции (около 25–30% из числа новых случаев), недостаточно высокой долей ВИЧ-инфицированных лиц, находящихся под постоянным диспансерным наблюдением (68,6% из числа россиян, живущих с ВИЧ), и неполным охватом антиретровирусной терапией (АРТ) (56,4% ВИЧ-инфицированных лиц и 82,2% находящихся под диспансерным наблюдением) [1, 2].

Существенно выросло число больных ВИЧ-инфекцией, нуждающихся в стационарном лечении в связи с наличием оппортунистической патологии [1]. Если в 2004 г. в Инфекционную клиническую больницу (ИКБ) № 2 Департамента здравоохранения города Москвы были госпитализированы 1500 пациентов с ВИЧ-инфекцией (12% от общего числа стационарных больных за год), то в 2017 г. этот показатель насчитывал 7781 (27,1%) чел. Около половины госпитализированных больных находились на стадиях вторичных заболеваний 4Б (СПИД) – 4В (СПИД), которые у 25–35% были обусловлены поражением ЦНС различной этиологии [3]. Не менее чем у половины умерших больных ВИЧ-инфекцией летальный исход связан со вторичными заболеваниями, нередко протекающими с неврологической патологией центрального генеза [1, 3].

Поражение ЦНС при ВИЧ-инфекции является частым и наиболее сложным для этиологической расшифровки [4–6]. По данным научной литературы [7–9], до 90% умерших больных имеют разной степени выраженности патологические изменения в головном мозге, при этом этиология до 50% случаев менингоэнцефалита/энцефалита оставалась неизвестной даже посмертно. Так, в отделении интенсивной терапии ИКБ № 2 наблюдался 331 больной с поражением ЦНС, из них у 68% причина патологии прижизненно осталась неустановленной [10]. Летальность у пациентов с энцефалитом неясной этиологии составила 81%. В 14% случаев природа поражения головного мозга не была определена даже посмертно [10].

Нередко у больных с неврологической или психоневрологической симптоматикой диагнозы формулируются как «СПИД-деменция», «энцефалопатия на фоне основного заболевания», «энцефалит неясной этиологии», «полиорганная недостаточность», не давая представления о природе патологии головного мозга, этиологическом спектре неврологических поражений и, соответственно, о первоочередности внедрения диагностических процедур и лекарственного обеспечения госпитализированных больных ВИЧ-инфекцией с поражением ЦНС [6, 11, 12].

Следовательно, анализ спектра поражений ЦНС и определение роли молекулярных методов в расшифровке причин неврологической патологии у ВИЧ-инфицированных пациентов является актуальной научной и практической задачей.

Цель исследования – установление спектра поражений ЦНС с определением частоты выявления и количественных характеристик ДНК возбудителей нейротрофических инфекций в спинномозговой жидкости (СМЖ) у госпитализированных больных ВИЧ-инфекцией.

Материалы и методы

Проведены клиническое наблюдение и анализ историй болезни 5485 больных ВИЧ-инфекцией, находившихся на лечении в ИКБ № 2, за 4-летний период. Медиана (Ме) возраста пациентов составила 33 года (19–72 года). Мужчин было 3998 (72,9%), женщин – 1487 (27,1%). АРТ получали лишь 17% пациентов. Умерли 593 (10,8%) чел. Поражение ЦНС диагностировано у 1310 больных.

Концентрацию РНК ВИЧ в плазме крови определяли методом ОТ-ПЦР-РВ с использованием набора реагентов с аналитической чувствительностью 40 копий/мл; показатели системы иммунитета определяли методом проточной цитофлуориметрии с использованием моноклональных антител. Для диагностики вторичных заболеваний, протекающих с поражением ЦНС, помимо стандартных лабораторных и инструментальных исследований, проводили МРТ головного мозга с контрастированием, диагностическую люмбальную пункцию. СМЖ и другие образцы биологического материала исследовали методами микроскопии, люминесцентной микроскопии, микробиологическим (культуральным), молекулярно-биологическим методами на наличие возбудителей вторичных заболеваний с количественной оценкой их содержания.

Для качественного или количественного определения нуклеиновых кислот (НК) возбудителей вторичных заболеваний, протекающих с поражением ЦНС, и ВИЧ в образцах СМЖ ($n = 1667$) использовали ПЦР-РВ, ОТ-ПЦР-РВ. Экстракцию НК проводили с помощью комплекта реагентов «РИБО-преп» (Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора – далее ЦНИИЭ), постановку ПЦР-РВ, ОТ-ПЦР-РВ – с использованием наборов реагентов производства того же производителя на приборе с системой детекции флуоресцентного сигнала в режиме реального времени Rotor-Gene Q (Qiagen GmbH, Германия) в соответствии с инструкцией производителя. Секционные исследования осуществляли в патологоанатомическом отделении ИКБ № 2.

Для статистической обработки полученных результатов применены пакеты статистических программ Statistica v. 10.0 и SPSS v. 20. Проверку исследуемых признаков на нормальность проводили с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. При отсутствии нормальной распределенности признака для представления данных использовали медиану (Ме) и интерквартильный размах (25-й, 75-й процентиля). Для выявления статистически значимых различий в распределениях признака в двух независимых группах использовали непараметрический критерий Манна–Уитни. При изучении распределений признаков в нескольких независимых группах использовали критерий Краскела–Уоллиса с последующим применением критерия Данна для множественных сравнений. Взаимосвязи исследовали с помощью анализа таблиц сопряженности с применением критерия χ^2 Пирсона. Уровень значимости для проверяемых статистических гипотез принимался равным 0,05.

Результаты и обсуждение

В исследуемой когорте больных ВИЧ-инфекцией стадию 3 (субклиническую) имели 554 (10,1%) чел., стадии вторичных заболеваний в фазе прогрессирования: 4А – 673 (12,3%), 4Б – 925 (16,9%), 4Б (СПИД) – 448 (8,2%), 4В (СПИД) – 2885 (52,6%).

Вирусная нагрузка (ВН) определена у 4457 пациентов. Ее величина колебалась от 0 до 22 794 770 копий/мл. Ме и интерквартильный размах составили 143 203 [14 643–608 946] копий/мл. 55,7% стационарных пациентов имели критически высокую ВН – $> 100 000$ копий РНК ВИЧ в 1 мл плазмы. Причем у 26,6% из них показатель превышал 1 000 000 копий/мл, что свидетельствовало о высоком риске развития оппортунистических заболеваний, протекающих с поражением ЦНС.

ВН в СМЖ определена у 97 пациентов. Ее величина находилась в пределах от 0 до 5 501 576 копий/мл. Ме и интерквартильный размах составили 10 108 [735–63864] копий/мл. Распределение больных по концентрации РНК ВИЧ в СМЖ, согласно выбранным группам, было следующим: РНК ВИЧ в СМЖ отсутствовала в 13,4% случаев (13 пациентов), составляла от 20 до 999 копий/мл в 22,7% (22), 1000–10 000 копий/мл – 20,6% (20), 10 001–100 000 копий/мл – 24,7% (24), 100 001–1 000 000 копий/мл – 15,5% (15), $> 1 000 000$ копий/мл – 3,1% (3).

Случаев обнаружения РНК ВИЧ в СМЖ при отсутствии вируса в крови не зафиксировано. При наличии и увеличении концентрации РНК ВИЧ в плазме возрастала частота определения и количество вируса в СМЖ. Так, при количестве РНК ВИЧ в крови до 1000 копий/мл ($n = 9$) РНК вируса в ликворе присутствовала в 66,7% случаев и у большинства в минимальной концентрации; при ВН в плазме до 10 000 копий/мл ($n = 10$) вирус присутствовал в ликворе в 80%, причем у 25% – в количестве более 10 000, но не более 100 000 копий/мл; при содержании РНК ВИЧ в крови до 100 000 копий/мл ($n = 10$) РНК вируса в СМЖ выявлена у всех больных и в 30% случаев – в количестве более 100 000 копий/мл. ВН в плазме превышала ВН в СМЖ у 75,3% ($n = 70$) больных, показатели были равны в 17,2% ($n = 16$) случаев, но у 7,5% ($n = 7$) пациентов количество РНК ВИЧ в СМЖ превышало в 10 раз и более концентрацию РНК ВИЧ в плазме, что является весомым аргументом для исследования СМЖ на количественное определение РНК ВИЧ при наличии показаний и подтверждает необходимость назначения больным антиретровирусных препаратов (АРВП) с высоким индексом проникновения через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ).

При оценке сопряженности показателей ВН в плазме и СМЖ, распределенных согласно выбранным группам, у больных, не получающих ($n = 79$ из 94) и получающих АРТ ($n = 15$), выявлено, что при отсутствии лечения значимые связи между ВН в крови и СМЖ подобны описанным выше. В группе больных, получающих АРТ менее 6 мес., в большинстве случаев отсутствию или низкому содержанию РНК ВИЧ в плазме соответствовали отсутствие РНК ВИЧ или низкие показатели ВН в СМЖ. Однако у 1 больного на фоне АРТ длительностью менее 3 мес. при концентрации РНК ВИЧ в плазме 164 копии/мл количество вируса в СМЖ составило 14 038 копий/мл, у 2 больных со сроком лечения более 6 мес. при минимальной концентрации РНК ВИЧ в крови (20 и 45 копий/мл) количество РНК ВИЧ было 492 и 865 копий/мл соответ-

венно. Таким образом, в большинстве случаев на фоне приема АРВП имеет место эффективное подавление репликации ВИЧ как в крови, так и СМЖ. Но следует обратить внимание на указанные, пусть и редкие, случаи сохранения вируса в СМЖ на фоне уже достаточно длительной терапии, возможно, связанные с первоначально высокой его концентрацией в биологических жидкостях, неполной приверженностью лечению или недостаточно высоким индексом проникновения через ГЭБ принимаемых АРВП.

Количество CD4⁺-лимфоцитов у 4646 стационарных больных находилось в пределах от 1 до 2346 клеток/мкл. Ме и интерквартильный размах составили 128 [36–325] клеток/мкл. 43,5% пациентов имели крайне низкое количество CD4⁺-лимфоцитов (< 100 клеток/мкл), из них в 69% случаев – < 50 клеток/мл, что свидетельствовало о высоком риске развития или наличии тяжелой вторичной патологии, часто протекающей с поражением ЦНС. В то же время в анализируемой группе у части пациентов оппортунистические заболевания с вовлечением ЦНС зафиксированы при отсутствии глубокой иммуносупрессии. При количестве CD4⁺-лимфоцитов > 200 клеток/мкл ВИЧ-энцефалит имел место в 18,5% (n = 10) всех диагностированных случаев болезни, лимфома головного мозга – в 16,7% (n = 3), прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия (ПМЛ) – в 9,5% (n = 2), церебральный токсоплазмоз – в 6,9% (n = 19), манифестная цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ) – в 6,8% (n = 31), энцефалит, вызванный вирусом варицелла-зостер (ВВЗ), – в 50% случаев (n = 5). В указанной группе число CD4⁺-лимфоцитов превышало 350 клеток/мкл у 10 больных ЦМВИ, 9 – церебральном токсоплазмозом, 3 – ВИЧ-энцефалитом, 2 – ВВЗ-энцефалитом, 1 – лимфомой головного мозга. В 236 (24,2%) случаях больных туберкулезом число CD4⁺-лимфоцитов было > 200 клеток/мкл, из них в 119 – выше 350 клеток/мкл.

Поражение ЦНС было диагностировано у 1310 госпитализированных больных ВИЧ-инфекцией [23,8% от

общего числа больных, 39,3% от числа пациентов на стадии вторичных заболеваний, 4В (СПИД)]. Умерли 372 (28,4%) из числа больных с поражением ЦНС, 62,7% среди умерших.

Спектр и частота заболеваний, протекающих с поражением ЦНС, среди 5485 стационарных больных ВИЧ-инфекцией показаны на рис. 1.

Как следует из представленных данных, спектр неврологических патологий у больных ВИЧ-инфекцией достаточно широк и включает не только классические оппортунистические заболевания, но и энцефалиты, вызванные ВВЗ, вирусом герпеса человека 6-го типа (ВГЧ-6), вторичные гнойные и серозные менингиты, нейросифилис.

Спектр и частота заболеваний, протекающих с поражением ЦНС, среди 3333 больных ВИЧ-инфекцией на стадии СПИДа представлены на рис. 2.

Среди пациентов на стадии вторичных заболеваний 4В (СПИД) более трети имели поражение ЦНС, обусловленное прежде всего церебральным токсоплазмозом, туберкулезным или криптококковым менингитами, реже – энцефалитами, вызванными ВИЧ или ЦМВ.

Спектр и частота заболеваний, протекающих с патологией нервной системы центрального генеза, среди больных ВИЧ-инфекцией с поражением ЦНС показаны на рис. 3.

В структуре заболеваний, протекающих с неврологической симптоматикой центрального генеза у 1310 больных ВИЧ-инфекцией, церебральный токсоплазмоз занимал лидирующую позицию, будучи диагностированным в 275 (12,1%) случаев, что предполагает незамедлительное начало терапии бисептолом в соответствующей лечебной дозе при наличии клинических признаков патологии ЦНС, тем более очагового характера поражения головного мозга по данным МРТ (рис. 3).

Иные заболевания, протекавшие с образованием очагов в головном мозге, встречались с существенно

Рис. 1. Спектр и частота заболеваний, протекающих с поражением ЦНС, среди 5485 больных с различными стадиями ВИЧ-инфекции
Fig. 1. The spectrum and frequency of diseases occurring with CNS damage in 5485 patients with different stages of HIV infection

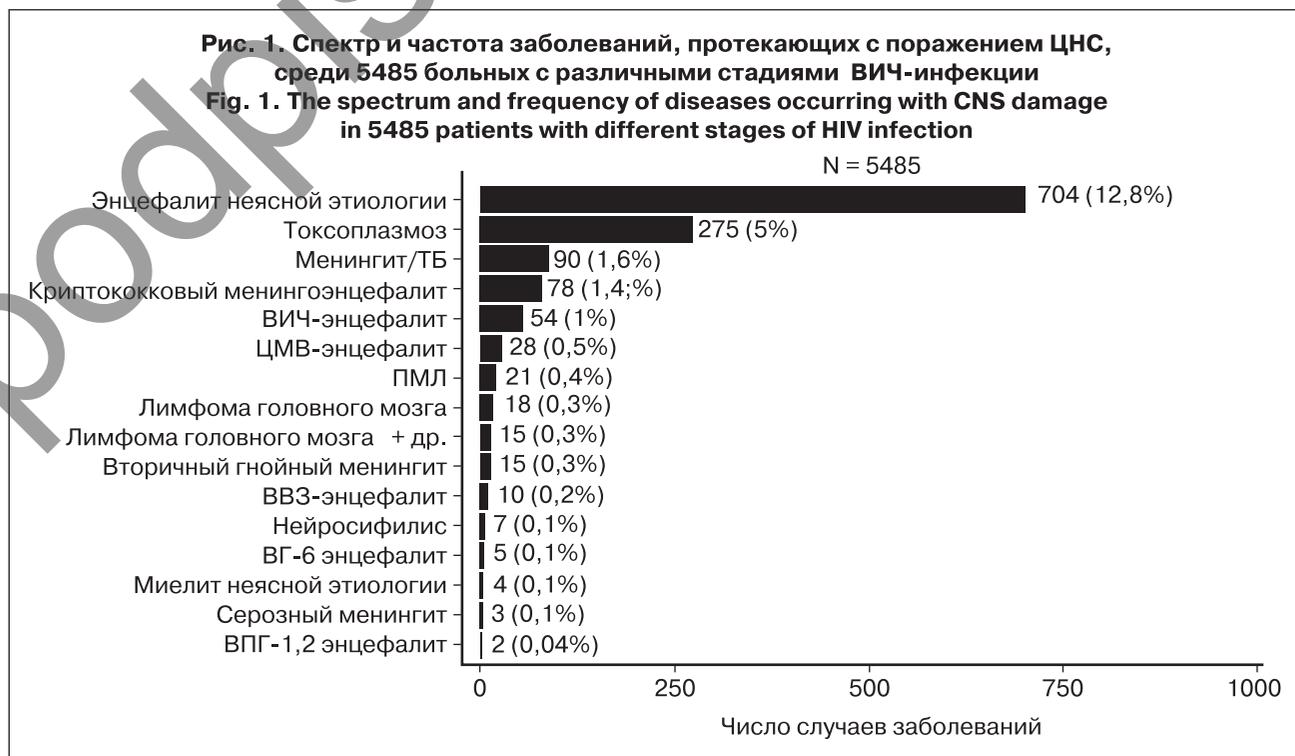


Рис. 2. Спектр и частота заболеваний, протекающих с поражением ЦНС, среди 3333 больных ВИЧ-инфекцией со стадией 4В (СПИД)

Fig. 2. The spectrum and frequency of diseases occurring with CNS damage among 3333 patients with Stage 4B HIV infection (AIDS)

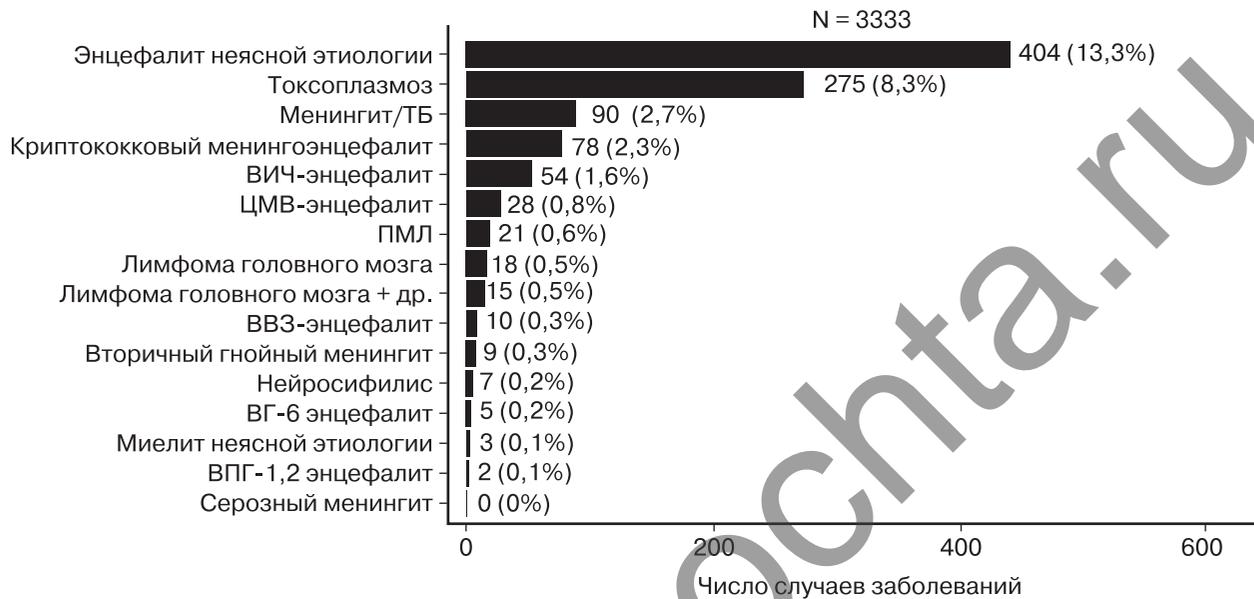
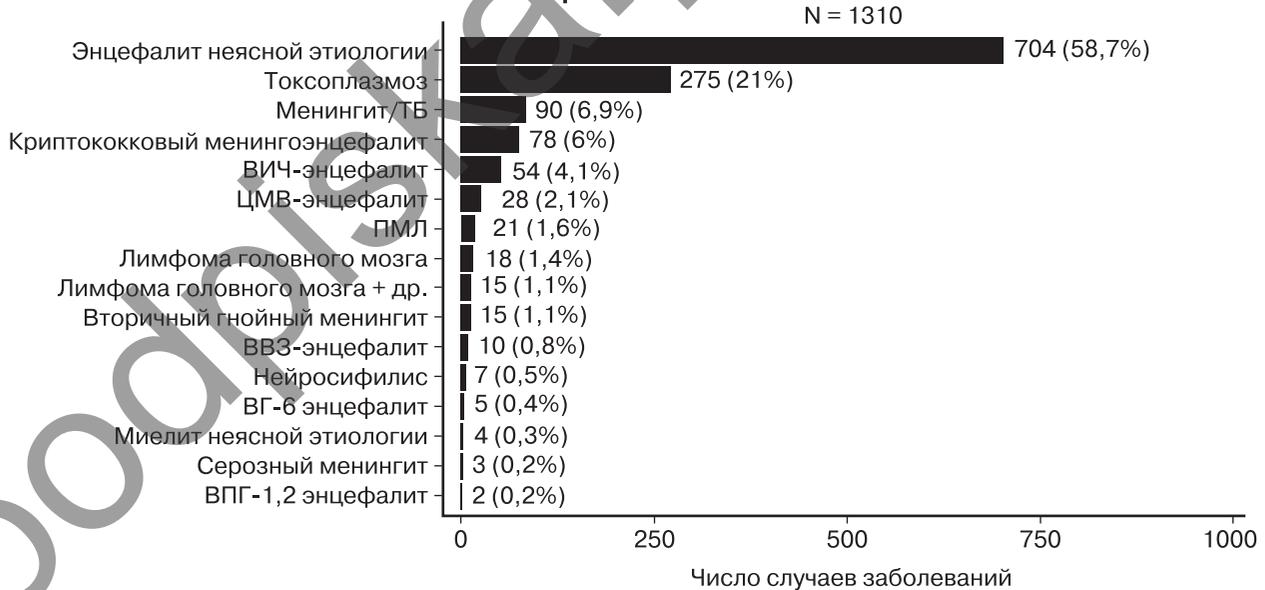


Рис. 3. Спектр и частота заболеваний, протекающих с патологией нервной системы центрального генеза, среди 1310 больных ВИЧ-инфекцией с поражением ЦНС

Fig. 3. The spectrum and frequency of diseases occurring with CNS disease among HIV-infected patients with CNS lesion



меньшей частотой: лимфома ЦНС – в 33 (2,5%) случаях, энцефалит ВВЗ-этиологии – в 10 (0,8%), герпетический энцефалит – в 2 (0,2%). Наличие у большого ВИЧ-инфекцией выраженных нейрокогнитивных нарушений было обусловлено ВИЧ-энцефалитом – 54 (4,1%) случая, ЦМВ-энцефаловентрикулитом – 28 (2,1%) или ПМЛ, вызванной JCpV – 21 (2%). Клиническая картина воспаления мозговых оболочек была связана с развитием туберкулезного менингита у 90 (6,9%) больных, криптококкового менингита или менингоэнцефалита – у 78 (6%), реже – кандидозного менингита – у 15 (1,1%) или вторичного гнойного менингита – у 15

(1,1%). Следует помнить и о более редких инфекциях ЦНС, таких как нейросифилис [7 (0,5%) случаев] или энцефалит ВГЧ-6А/В этиологии [5 (0,4%) случаев]. С сожалением отметим, что у 704 (53,7%) пациентов природа поражения головного мозга не была установлена, что могло быть связано с крайне тяжелым состоянием больного, быстрым наступлением летального исхода, непроведением МРТ головного мозга и исследованием СМЖ на наличие ДНК возбудителей нейровирусных инфекций или РНК ВИЧ, а также, в случае наступления летального исхода, – с отсутствием патологоанатомического исследования и анализа аутопсийного

материала на наличие и количество ДНК патогенов «классических» и «неклассических» (ВЭБ, ВГЧ-6А/В, ВГЧ-7) нейроинфекций, РНК ВИЧ.

Частота выявления в СМЖ ДНК различных возбудителей инфекций, протекающих с поражением ЦНС, была следующей: ВЭБ – 26,7% случаев, *T. gondii* – 11,7%, ЦМВ – 8,7%, *C. neoformans* – 4,6%, JC-вируса – 3,7%, ДНК *M. tuberculosis* (МБТ) – 3%, вируса простого герпеса 1-го типа (ВПГ-1) – 2,4%, ВГЧ-6А/В – 1,5%, ВВЗ – 1,2%, *C. albicans* – 1,9%, *C. glabrata* – 1,4%, *C. krusei* – 1,0%. РНК ВИЧ выявлена в СМЖ в 86,6% случаев.

Частота специфического поражения ЦНС в случаях обнаружения или отсутствия ДНК того или иного возбудителя, РНК ВИЧ в СМЖ у больных ВИЧ-инфекцией показана в табл. 1.

Согласно представленным результатам и учитывая очень высокую чувствительность молекулярно-биологических методов [13], отсутствие ДНК возбудителя в СМЖ в подавляющем большинстве случаев исключает его этиологическую роль в развитии энцефалита или менингита. Так, отсутствие в СМЖ ДНК ЦМВ, ВЭБ, ВГЧ-6А/В, грибов рода *Candida*, JСРyV, ВВЗ, РНК ВИЧ исключало

наличие поражения ЦНС указанной этиологии с вероятностью 99,2–100%, ДНК МБТ *M. tuberculosis* – 98,1% и ДНК *T. gondii* – 95,4% (см. табл. 1).

Оценивая диагностическую специфичность самого факта обнаружения в СМЖ ДНК того или иного возбудителя и РНК ВИЧ, исходя из данных, представленных в табл. 1, можно сделать вывод, что наличие ДНК *T. gondii*, ДНК МБТ, ДНК *C. neoformans*, ДНК JСРyV со 100% вероятностью подтверждает природу поражения ЦНС и диктует необходимость незамедлительного начала этиотропного лечения. С другой стороны, диагностическая специфичность присутствия в СМЖ ДНК ВЭБ составила лишь 2,4%, *C. albicans* – 12,5%, *C. krusei* – 12,5%, *C. albicans* – 15%, ЦМВ – 15,2%, ВГЧ-6 А/В – 25%, РНК ВИЧ – 21,4%. Следовательно, для данных возбудителей диагностическая специфичность их качественного определения в СМЖ является низкой и свидетельствует о необходимости количественного определения ДНК перечисленных возбудителей с целью подтверждения этиологического диагноза и обоснования назначения специфической терапии.

Таблица 1. Частота специфического поражения ЦНС в случаях обнаружения или отсутствия ДНК возбудителей нейроинфекций, РНК ВИЧ в СМЖ больных ВИЧ-инфекцией
Table 1. The frequency of specific CNS lesion if neuroinfection pathogen DNA and HIV DNA are detected or are absent in the CSF of HIV-infected patients

Аналит	Наличие в СМЖ	Поражение ЦНС данной этиологии				Всего	p
		нет		есть			
		абс.	%	абс.	%		
ДНК ЦМВ	отсутствует	1519	99,8	3	0,2	1522	< 0,001
	обнаружена	123	84,8	22	15,2	145	
ДНК ВЭБ	отсутствует	1228	99,8	2	0,2	1230	< 0,001
	обнаружена	366	97,6	9	2,4	375	
ДНК ВГЧ-6 А/В	отсутствует	1593	99,9	1	0,1	1594	< 0,001
	обнаружена	12	75	5	25	16	
РНК ВИЧ	отсутствует	13	100	0	0	13	0,016
	обнаружена	66	78,6	18	21,4	84	
ДНК <i>C. albicans</i>	отсутствует	1574	99,3	11	0,7	1585	< 0,001
	обнаружена	21	87,5	4	12,5	24	
ДНК <i>C. glabrata</i>	отсутствует	1585	99,3	12	0,7	1597	0,04
	обнаружена	11	85	2	15	13	
ДНК <i>C. krusei</i>	отсутствует	1587	99,2	13	0,8	1600	0,056
	обнаружена	7	87,5	1	12,5	8	
ДНК <i>C. neoformans</i>	отсутствует	1540	99,3	10	0,7	1550	< 0,001
	обнаружена	0	0	59	100	59	
ДНК <i>M. tuberculosis</i>	отсутствует	1534	98,1	29	1,9	1563	< 0,001
	обнаружена	0	0	48	100	48	
ДНК <i>T. gondii</i>	отсутствует	1358	95,4	65	4,6	1423	< 0,001
	обнаружена	0	0	188	100	188	
JC-вирус ДНК JСРyV	отсутствует	388	100	0	0	388	< 0,001
	обнаружена	0	0	15	100	15	
ДНК ВВЗ	отсутствует	1590	100	0	0	0	< 0,001
	обнаружена	10	50	10	50	20	

Абсолютное число и количественные характеристики выявления ДНК возбудителей вторичных инфекций, РНК ВИЧ в СМЖ представлены в табл. 2.

Как видно из представленных данных, диапазон количественных характеристик присутствия ДНК возбудителей чрезвычайно высок, например, для ДНК ВЭБ – от 11 до 1 636 500 копий/мл, ДНК ЦМВ – от 400 до 4 373 385 копий/мл, *S. glabrata* – от 2 до 1 132 992 копии/мл. В связи с чем предстоит с помощью соответствующих статистических методов, прежде всего ROC-анализа, определить ту концентрацию ДНК каждого возбудителя, которая будет характеризоваться максимальной диагностической специфичностью и, соответственно, подтверждать этиологическую роль патогена в имеющейся неврологической патологии.

Так, в наших предыдущих исследованиях были установлены концентрации ДНК ЦМВ в бронхоальвеолярном лаваже, равные 9000 и 90 000 копий/мл, в биоптатах бронхов – 3500 и 10 000 копий/мл, мокроте – 20 000 и 45 000 копий/мл, с 95% и 99% специфичностью подтверждающие ЦМВ-природу поражения легких у больных ВИЧ-инфекцией [14]. Выявление ДНК ЦМВ в лейкоцитах крови в концентрации 2,95 Ig/10⁵ клеток крови или в плазме в концентрации 9000 копий/мл с 95% специфичностью, а в концентрациях 3,95 Ig/10⁵ клеток крови и 90 000 копий/мл соответственно с 99% специфичностью подтверждает наличие манифестной ЦМВИ, протекающей с поражением легких, а у ряда больных – и с поражением нервной системы [14].

Для инфекции, вызванной *S. neoformans*, при которой сам факт выявления ДНК возбудителя в СМЖ подтверждает диагноз криптококкового менингита или менингоэнцефалита, был отмечен крайне широкий диапазон концентраций ДНК криптококка в ликворе – от 89 до 10 259 500 копий/мл, клиническое значение которых еще только предстоит установить.

Прижизненная и своевременная расшифровка этиологии поражения головного мозга у больных ВИЧ-инфекцией, позволяющая в короткие сроки начать этиотропную терапию, по-прежнему является актуальной проблемой, решение которой во многих случаях сохранит человеку жизнь и предотвратит наступление тяжелой инвалидности. Дальнейшее понимание клинического значения количественного содержания в СМЖ ДНК возбудителей вторичных заболеваний, протекающих с поражением ЦНС, внесет существенный вклад в построение диагностических алгоритмов при патологии нервной системы центрального генеза не только при ВИЧ-инфекции, но и у больных с неврологической патологией в целом.

Выводы:

Представленные результаты исследования демонстрируют высокую долю госпитализированных пациентов с ВИЧ-инфекцией, находящихся на поздних стадиях болезни, часто имеющих крайне высокие показатели ВН, полное истощение клеточного звена иммунитета и, как следствие, целый спектр тяжелых вторичных заболеваний, протекающих, в частности, с поражением ЦНС и требующих применения самых современных инструментальных и лабораторных диагностических методов, а также длительной дорогостоящей этиотропной терапии. Основная причина подобного положения – неполучение АРТ большинством ВИЧ-инфицированных до момента их госпитализации.

Показана корреляционная связь между частотой выявления и концентрацией РНК ВИЧ в крови и СМЖ, при этом продемонстрирован ряд случаев более высокой ВН в ликворе по сравнению с плазмой, в том числе у больных, получающих АРТ, что подчеркивает необходимость назначения АРВП с высоким индексом проникновения через ГЭБ пациентам на поздних стадиях заболевания, при высокой ВН в плазме и СМЖ и/или с клинической картиной поражения ЦНС.

У больных ВИЧ-инфекцией поражение ЦНС является частым и сложным для этиологической расшифровки. Патология ЦНС в форме энцефалита, менингоэнцефалита или менингита имела место у 1310 пациентов (23,8% от общего числа госпитализированных больных, 39,3% от числа больных на стадии СПИДа). Из них умерли 372 чел. (28,4% больных с поражением ЦНС, 62,7% среди умерших).

Ведущей причиной неврологической патологии центрального генеза у больных ВИЧ-инфекцией остается церебральный токсоплазмоз, наиболее частая причина менингита – туберкулез, реже – криптококковая инфекция. В случае развития нейрокогнитивных расстройств прежде всего следует думать о ЦМВ-энцефаловентрикулите, ВИЧ-энцефалите, ПМЛ. Увеличивается частота лимфом головного мозга. Клинически не охарактеризованы поражения головного мозга, вызванные ВЭБ (помимо первичной лимфомы ЦНС), ВГЧ-6. Остается значительной доля энцефалитов неясной этиологии (53,7% случаев) среди больных с поражением ЦНС.

Учитывая высокую чувствительность метода на основе ПЦР, отсутствие ДНК возбудителя той или иной нейроинфекции и РНК ВИЧ в СМЖ в подавляющем большинстве случаев исключает их роль в развитии патологии ЦНС у больных ВИЧ-инфекцией.

Таблица 2. Количественные показатели наличия ДНК возбудителей оппортунистических заболеваний и РНК ВИЧ в СМЖ

Table 2. Quantitative indicators of opportunistic disease pathogen DNA and HIV RNA in the CSF

Аналит	n	Me, копий/мл	Min, копий/мл	Max, копий/мл	Нижний квартиль, копий/мл	Верхний квартиль, копий/мл
ДНК ЭБВ	375	700	11	1 636 500	200	2200
ДНК ЦМВ	145	400	47	4 373 385	200	1400
РНК ВИЧ	84	10 108	20	5 501 576	735	63 864
ДНК <i>S. neoformans</i>	59	22 300	89	10 259 500	1000	217 400
ДНК <i>S. albicans</i>	24	12	2	20 000 000	3	106
ДНК ВГЧ-6А/В	16	900	100	480 000	200	9850
ДНК <i>S. glabrata</i>	13	5	2	1 132 992	3	50
ДНК <i>S. krusei</i>	8	4	2	60	3,5	4

Наличие в СМЖ ДНК *T. gondii*, ДНК МБТ, ДНК *C. neoformans*, ДНК JCpV имеет 100% диагностическую специфичность. Выявление ДНК этих возбудителей в СМЖ подтверждает соответствующую этиологию энцефалита/менингоэнцефалита у больных ВИЧ-инфекцией.

Качественное обнаружение ДНК ЦМВ, ДНК ВЭБ, ДНК ВГЧ-6, грибов рода *Candida*, а также РНК ВИЧ не является достаточным для подтверждения этиологической роли данных патогенов в поражении головного мозга. Установлен широкий диапазон концентраций указанных возбудителей в СМЖ у больных ВИЧ-инфекцией. Определение клинического значения количественных характеристик данных возбудителей в СМЖ пациентов с ВИЧ-инфекцией является целью следующего исследования.

Литература/References

1. Покровский В.В., ред. ВИЧ-инфекция и СПИД: национальное руководство. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021. 512 с.
Pokrovsky V.V., ed. [HIV infection and AIDS: national guidelines]. 2nd ed., reprint. and add. Moscow: GEOTAR-Media, 2021. 512 p. (In Russ.).
2. Ладная Н.Н., Покровский В.В., Соколова Е.В., Чекрыжова Л.Г., Киржанова В.В. Распространение инфекции, вызываемой вирусом иммунодефицита человека, на территориях Российской Федерации в 2021 г. Эпидемиол. инфекц. болезни. Актуал. вопр. 2022; 12(3): 12–8. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/epidem.2022.12.3.12-8>
Ladnaia N.N., Pokrovsky V.V., Sokolova E.V., Chekryzhova L.G., Kirzhanova V.V. [Prevalence of human immune deficiency virus infection in the territories of the Russian Federation in 2021]. Epidemiology and infectious diseases. Current items 2022; 12(3): 12–8 (In Russ.). DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/epidem.2022.12.3.12-8>
3. Перегудова А.Б., Ермак Т.Н., Шахгильдян В.И., Шипулина О.Ю., Гончаров Д.Б. Церебральный токсоплазмоз в структуре поражения центральной нервной системы у больных ВИЧ-инфекцией. Эпидемиол. инфекц. болезни. Актуал. вопр. 2013; (1): 26–30.
Peregudova A.B., Ermak T.N., Shakhgildyan V.I., Shipulina O.Y., Goncharov D.B. [Cerebral toxoplasmosis in the structure of central nervous system lesions in patients with HIV infection]. Epidemiology and infectious diseases. Current items 2013; (1): 26–30. (In Russ.).
4. Langford T.D., Letendre S.L., Larrea G.J., Masliah E. Changing patterns in the neuropathogenesis of HIV during the HAART era. Brain Pathology. 2003; 13(2): 195–210. DOI: [10.1111/j.1750-3639.20.03.tb00019](https://doi.org/10.1111/j.1750-3639.20.03.tb00019)
5. Jellinger K., Setinek U., Drlicek M., Böhm G., Steurer A., Lintner F. et al. Neuropathology and general autopsy findings in AIDS during the last 15 years. Acta Neuropathol. 2000; 100: 213–20. <https://doi.org/10.1007/s004010000245>
6. Беляков Н.А., Рассохин В.В. Коморбидные состояния при ВИЧ-инфекции. Часть 1. Основы проблемы. СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2018. 184 с.
Belyakov N.A., Rassokhin V.V. [Comorbid conditions in HIV infection. Part 1. The basics of the problem]. St. Petersburg: Baltic Medical Educational Center, 2018. 184 p. (In Russ.).
7. Макаров А.Ю., Чикова Р.С., Улюкин И.М., Помников В.Г. Неврологические синдромы при ВИЧ-инфекции. Неврологический журнал 2004; (5): 45–52.
Makarov A.Yu., Chikova R.S., Ulyukin I.M., Pomnikov V.G. [Neurological syndromes in HIV infection]. Neurological Journal 2004; (5): 45–52. (In Russ.).
8. Tauber S.C., Staszewski O., Prinz M., Wies J., Nolte K., Bunkowski A. et al. HIV encephalopathy: glial activation and hippocampal neuronal apoptosis, but limited neural repair. HIV Med. 2016; 17(2): 143–51. doi:10.1111/hiv.12288
9. Masliah E., DeTeresa R.M., Mallory M.E., Hansen L.A. Changes in pathological findings at autopsy in AIDS cases for the last 15 years. AIDS 2000; 14: 69–74.
10. Вознесенский С.Л., Шахгильдян В.И., Петрова Е.В., Кожевникова Г.М., Ермак Т.Н., Тишкевич О.А. и др. Энцефалиты неясной этиологии у больных ВИЧ-инфекцией: клиническая и патологоанатомическая расшифровка. Терапевтический архив 2021; 93(11): 1278–82. <https://doi.org/10.2644/00403660.2021.11.201197>
Voznesenskiy S.L., Shakhgildyan V.I., Petrova E.V., Kozhevnikova G.M., Ermak T.N., Tishkevich O.A. et al. [Unspecified Encephalitis in HIV-Infected Patients: Clinical and Post Mortem Evaluation]. Therapeutic archive 2021; 93(11): 1278–82. (In Russ.). <https://doi.org/10.2644/00403660.2021.11.201197>
11. Кравченко А.В., Ладная Н.Н., Козырина Н.В., Покровский В.В., Юрин О.Г., Соколова Е.В., Дементьева Л.А. Причины летальных исходов среди лиц, инфицированных ВИЧ, в Российской Федерации в 2008–2018 гг. Эпидемиол. инфекц. болезни. Актуал. вопр. 2020; 10(3): 63–9. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/epidem.2020.10.3.63-9>
Kravchenko A.V., Ladnaia N.N., Kozyrina N.V., Pokrovsky V.V., Yurin O.G., Sokolova E.V. et al. [Causes of deaths among people infected with HIV in the Russian Federation in 2008–2018]. Epidemiology and infectious diseases. Current items 2020; 10(3): 63–9. (In Russ.). DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/epidem.2020.10.3.63-9>
12. Шахгильдян В.И., Соколова Е.А., Юрин О.Г., Ладная Н.Н., Канестри В.Г. Определение случая СПИДа и причины летальных исходов у больных ВИЧ-инфекцией. Эпидемиол. инфекц. болезни. Актуал. вопр. 2020; 10(3): 70–8. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/epidem.2020.10.3.70-8>
Shakhgildyan V.I., Sokolova E.A., Yurin O.G., Ladnaia N.N., Kanestri V.G. [Case definition of AIDS and causes of death in patients with HIV infection]. Epidemiology and infectious diseases. Current items 2020; 10(3): 70–8. (In Russ.). DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/epidem.2020.10.3.70-8>
13. Акимкин В.Г., Творогова М.Г. (ред.). Лабораторная диагностика инфекционных болезней. М., 2020. 480 с.
Akimkin V.G., Tvorogova M.G. (eds.). [Laboratory diagnosis of infectious diseases]. Moscow, 2020. 480 p. (In Russ.).
14. Шахгильдян В.И., Ядрихинская М.С., Орловский А.А., Шипулина О.Ю., Домонова Э.А., Тишкевич О.А. и др. Концентрация ДНК ЦМВ в биологических материалах – ключ к диагностике цитомегаловирусной пневмонии у больных ВИЧ-инфекцией. Журнал инфектологии 2019; 11(3, приложение 1): 109–17. <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2019-11-3S1>
Shakhgildyan V.I., Yandrikhinskaya M.S., Orlovsky A.A., Shipulina O.Y., Domonova E.A., Tishkevich O.A. et al. [Quantity of CMV DNA in biological samples – a key to CMV pneumonia diagnosis in HIV patients]. Journal Infectology 2019; 11(3, Suppl. 1): 109–17. (In Russ.). <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2019-11-3S1>

Поступила 08.07.2022

Received 08.07.2022

Принята в печать 11.10.2022

Accepted 11.10.2022

Сведения об авторах:

Шахгильдян Василий Иосифович – к.м.н., старший научный сотрудник, Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия; vishakh@yandex.ru; <http://orcid.org/0000-0002-8686-0487>

Ядрихинская Марина Сергеевна – врач-ординатор, Московский городской центр по профилактике и борьбе со СПИДом Департамента здравоохранения города Москвы Москва, Россия; rusalo4ka_88@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-9649-8522>

Домонова Эльвира Алексеевна – к.б.н., руководитель научной группы разработки новых методов диагностики оппортунистических и папилломавирусных инфекций, отдел молекулярной диагностики и эпидемиологии, Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия; elvira.domonova@pcr.ms; <http://orcid.org/0000-0001-8262-3938>

Орловский Алексей Александрович – лаборант-исследователь, лаборатория мониторинга программ по снижению смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, НМИЦ кардиологии Минздрава России, Москва, Россия; leha-ori@yandex.by; <http://orcid.org/0000-0002-0794-4683>

Тишкевич Олег Александрович – врач-патологоанатом, ИКБ № 2 Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия; tishol@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0789-7709>

Яровая Елена Борисовна – д.ф.-м.н., профессор кафедры теории вероятностей, механико-математический факультет, МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия; yarovaya@mech.math.msu.su; <http://orcid.org/0000-0002-6615-43157129>

Information about the authors:

Vasily I. Shakhgildyan, Cand. Med. Sci., Senior Researcher, Central Research Institute of Epidemiology, Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being, Moscow, Russia; vishakh@yandex.ru; <http://orcid.org/0000-0002-8686-0487>.

Marina S. Yadrikhinskaya, Resident, Moscow City Center for AIDS Prevention and Control, Moscow City Healthcare Department, Moscow, Russia; rusalo4ka_88@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-9649-8522>.

Elvira A. Domonova, Cand. Biol. Sci. Head, Scientific Group for Development of New Methods for Diagnosing Opportunistic

and Papillomavirus Infections, Department for Molecular Diagnosis and Epidemiology, Central Research Institute of Epidemiology, Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being, Moscow, Russia; elvira.domonova@pcr.ms; <http://orcid.org/0000-0001-8262-3938>.

Aleksey A. Orlovsky, Laboratory Researcher, Laboratory for Monitoring Programs for Reduction of Mortality from Cardiovascular Diseases, National Medical Research Center of Cardiology, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; leha-ori@yandex.by; <http://orcid.org/0000-0002-0794-4683>.

Oleg A. Tishkevich, Pathologist, Clinical Infectious Diseases Hospital Two, Moscow City Healthcare Department, Moscow, Russia; tishol@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0789-7709>.

Elena B. Yarovaya, Phys. Math. D., Professor, Department of Probability Theory, Faculty of Mechanics and Mathematics, M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia; yarovaya@mech.math.msu.su; <http://orcid.org/0000-0002-6615-43157129>

Вклад авторов. Шахгильдян В.И. – организация исследования, обследование больных, создание базы данных, анализ результатов, написание статьи; Ядрихинская М.С. – ведение больных, создание базы данных, анализ результатов; Орловский А.А. – статистический анализ данных, создание иллюстративного материала, написание статьи; Домонова Э.А. – организация и проведение лабораторных исследований, анализ результатов; Тишкевич О.А. – патологоанатомические исследования; Яровая Е.Б. – статистический анализ данных, написание статьи.

Author contributions. Shakhgildyan V.I. – organization of the investigation; patient examination; database creation; analysis of the results; writing the article; Yadrikhinskaya M.S. – patient management; database creation; analysis of the results; Orlovsky A.A. – statistical data analysis; creation of illustrative material; writing the article; Domonova E.A. – organization and conduction of laboratory studies; analysis of the results. Tishkevich O.A. – postmortem examination; Yarovaya E.B. – statistical data analysis; writing the article.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Conflict of interest. The authors declare that there are no possible conflicts of interest.

© Коллектив авторов, 2023

DOI: 10.18565/epidem.2023.13.1.55–9

Р.Г. ТУАЕВА¹, О.К. ЛОСЕВА¹, А.И. МАЗУС², М.В. НАГИБИНА², Т.П. БЕССАРАБ²,
Ю.Я. ВЕНГЕРОВ³

КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ПАТОЛОГИЯ ПРИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

¹Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия;

²Московский городской центр профилактики и борьбы со СПИД Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия;

³Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва, Россия

Цель исследования. Изучение сердечно-сосудистой патологии у пациентов с 3-й и 4-й стадиями ВИЧ-инфекции.

Материалы и методы. Обследованы 50 пациентов, 37 мужчин и 13 женщин. 78% из них были в возрасте от 30 до 50 лет. У 14 больных установлена 3-я стадия ВИЧ-инфекции (латентная), у 36 – 4-я стадия (вторичных заболеваний). Анализировали анамнез, возраст, пол, данные объективного и лабораторного обследований, коморбидную патологию, результаты электрокардиографии, эхокардиографии, ультразвуковой доплерографии брахиоцефальных артерий, режимы антиретровирусной терапии (АРТ) и исходы болезни.

Результаты. Кардиологическая патология (КП) выявлена у 29 (58%) пациентов. Чаще других диагностировали инфекционный эндокардит с поражением трикуспидального клапана (65,5%). Сопоставление с приемом АРТ показало, что из 21 пациента, не принимавшего АРТ, патология выявлена у 1; из 6 пациентов, принимавших АРТ своевременно и регулярно, КП выявлена у троих.

Заключение. У пациентов с 3-й стадией ВИЧ-инфекции КП выявляли в половине случаев, с 4-й стадией – в 61% случаев. Она имела место как у лиц, не получавших АРТ, так и на фоне регулярного приема АРТ.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, патология сердечно-сосудистой системы, АРТ.

Для цитирования: Туаева Р.Г., Лосева О.К., Мазус А.И., Нагибина М.В., Бессараб Т.П., Венгеров Ю.Я. Кардиоваскулярная патология при ВИЧ-инфекции. Эпидемиол. инфекц. болезни. Актуал. вопр. 2023;13(1): 55–9
DOI: 10.18565/epidem.2023.13.1.55–9

R.G. TUAEVA¹, O.K. LOSEVA¹, A.I. MAZUS², M.V. NAGIBINA², T.P. BESSARAB²,
Yu.Ya. VENGEROV³

CARDIOVASCULAR DISEASE IN HIV INFECTION

¹Moscow Research and Practical Center for Dermatovenereology and Cosmetology, Moscow City Healthcare Department, Moscow, Russia;

²Moscow City Center for AIDS Prevention and Control, Moscow City Healthcare Department, Moscow, Russia; Moscow, Russia;

³A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

Objective. To study cardiovascular disease in patients with Stages 3 and 4 HIV infection.

Subjects and methods. Fifty patients (37 men and 13 women) were examined. 78% of them were aged 30 to 50 years. Fourteen patients were found to have Stage 3 (latent) HIV infection; 36 had Stage 4 (secondary diseases). The authors analyzed medical records, age, gender, the data of physical examination and laboratory studies, comorbidities, the results of electrocardiography, echocardiography, Doppler ultrasound of the brachiocephalic arteries, assisted reproductive technology (ART) regimens, and disease outcomes.

Results. Cardiac disease (CD) was detected in 29 (58%) patients. Tricuspid valve infective endocarditis (65.5%) was diagnosed more often than others. Comparing with the patients receiving ART showed that 14 of the 21 patients who did not have ART were found to have the disease. Three of the patients who received ART timely and regularly were diagnosed with CD.

Conclusion. CD was detected in half of the patients with Stage 3 HIV infection and in 61% of those with Stage 4. CD occurred in both the patients who did not receive ART and in those who had ART regularly.

Keywords: HIV infection, cardiovascular system disease, ART.

For citations: Tuaeava R.G., Loseva O.K., Mazus A.I., Nagibina M.V., Bessarab T.P., Vengerov Yu.Ya. Cardiovascular disease in HIV infection. Epidemiology and infectious diseases. Current items 2023; 13(1): 55–9. (In Russ.).
DOI: 10.18565/epidem.2023.13.1.55–9

В литературе имеются указания на увеличение частоты развития сердечно-сосудистой патологии у больных ВИЧ-инфекцией в сравнении с популяционными данными и более высокий уровень летальности от сердечно-сосудистых заболеваний. Летальность в связи с кардиологическими заболеваниями в процессе наблюдения в динамике с 1995 по 2004 гг. повысилась в несколько раз [1].

В качестве факторов, способствующих развитию сердечно-сосудистой патологии у больных ВИЧ-инфекцией, обсуждаются «традиционные» (гипертоническая болезнь, атеросклероз, метаболический синдром), а также иммуносупрессия, прямое воздействие ВИЧ и роль антиретровирусной терапии (АРТ) [2]. ВИЧ-инфекция расценивается как независимый фактор риска развития сердечно-сосудистой патологии, поскольку оказывает прямое влияние на сосудистую стенку, так как вызывает эндотелиальную дисфункцию, активизирует провоспалительные факторы [С-реактивный белок (СРБ), фактор некроза опухоли альфа (ФНО- α), интерлейкин-6 (ИЛ-6)] и влияет на гемостаз [2]. Установлено, что ВИЧ-инфекция является также независимым фактором риска развития раннего атеросклероза. Кроме того, среди ВИЧ-позитивных пациентов распространены «традиционные» факторы риска (курение, дислипидемия, высокий индекс массы тела) в сравнении с ВИЧ-негативными лицами [3]. Выявлена взаимосвязь между уровнем снижения CD4⁺-лимфоцитов и риском ишемической болезни сердца и инфаркта миокарда у больных ВИЧ-инфекцией [4].

В литературе имеются сообщения, что при ВИЧ-инфекции прямое воздействие вируса может вызывать эндокардит, перикардит, миокардит. У больных ВИЧ-инфекцией диагностируют также дилатационную кардиомиопатию, легочную гипертензию (ЛГ). Неопластическим изменениям может подвергаться и сердечная мышца (саркома Капоши, лимфомы) [5–7].

Изучали данные о возможном влиянии АРТ на функциональное состояние сердечно-сосудистой системы (ССС), рассматривали такие факторы, как уровень CD4⁺-лимфоцитов и сопутствующие ВИЧ-инфекции гепатиты В и С¹. Исследовали изменения в проводящей системе сердца при инфекционном эндокардите (ИЭ) у пациентов с ВИЧ-инфекцией и наркоманией [8].

Все сказанное подчеркивает актуальность изучения кардиоваскулярной патологии (КП) у пациентов с поздними стадиями ВИЧ-инфекции.

Цель исследования – выявление КП у пациентов при 3-й и 4-й стадиях ВИЧ-инфекции.

Материалы и методы

Под наблюдением находились 50 больных ВИЧ-инфекцией: 37 мужчин и 13 женщин в возрасте от 29 до 67 лет (средний возраст $40,7 \pm 7,4$ года). Из них 78% были в возрасте от 30 до 50 лет. 3-я стадия (латентная) установлена у 14 пациентов, 4-я (стадия вторичных заболеваний) – у 36: 4А – у 6, 4Б – у 14, 4В – у 16

Всем пациентам проведены рутинные клинические, параклинические исследования, эхо-кардиография

(ЭхоКГ), ультразвуковая доплерография брахиоцефальных артерий (УЗДГ БЦА) с последующей консультацией кардиолога в случае выявления каких-либо отклонений от нормы.

Результаты

В группе пациентов с 3-й (латентной) стадией ВИЧ-инфекции было 7 мужчин в возрасте от 27 до 54 лет и столько же женщин в возрасте от 31 до 56 лет.

Поскольку, согласно данным литературы, прием АРТ может оказывать влияние на развитие КП, были изучены сведения о получении АРТ – возможной отсрочке ее начала после подтверждения положительного ВИЧ-статуса пациента, регулярности и длительности приема препаратов. Установлено, что не получали АРТ до кардиологического обследования 7 из 14 пациентов, причем с момента установления диагноза ВИЧ-инфекции прошло от 2 до 14 лет; у 4 пациентов начало приема АРТ произошло со значительной задержкой после установления диагноза, составившей от 1 года до 14 лет. При этом 1 из пациентов, который начал получать АРТ с задержкой 2 года после установления диагноза, принимал препараты менее 6 мес. до кардиологического обследования. Прием менее 6 мес. не принимается во внимание как действующий фактор из-за кратковременности. Только 3 пациента начали прием АРТ в пределах 3 мес. после установления диагноза и получали ее регулярно.

По результатам кардиологического обследования патология была выявлена у 7 пациентов с 3-й стадией ВИЧ-инфекции, у остальных отклонений от нормы не выявлено. В 5 случаях был диагностирован ИЭ с поражением трикуспидального клапана (ТК). На ЭхоКГ – дополнительные наложения на створках ТК, недостаточность ТК 2–4-й степени. Этому сопутствовали умеренная ЛГ и/или слабо выраженные признаки перикардита (незначительное количество жидкости в полости перикарда); у одного пациента был выраженный отечный синдром с асцитом и варикозным расширением вен пищевода, а у другого – умеренная ЛГ. Приводим клинический пример.

Клинический пример № 1.

Пациентка З., 1986 г.р. (34 года). Госпитализирована в ИКБ № 2 21.11.2020 в состоянии средней тяжести по СМП с жалобами на боли в животе, частый кашель с мокротой, субфебрильную температуру до 37,6 °С. Пациентка сообщила, что боли в животе появились на фоне запойного приема алкоголя в течение 2 нед.

Из анамнеза: ВИЧ-инфекция с 2015 г., у врача не наблюдается, АРТ не принимает. Употребляет в/в психоактивные вещества (ПАВ) с 2014 г., последний прием был 3 нед. назад.

УЗИ органов брюшной полости от 23.11.2020: увеличение и диффузные изменения в паренхиме печени, селезенки. Диффузные изменения в паренхиме поджелудочной железы. Патологических изменений почек и мочевого пузыря не выявлено.

РМП (реакция микропреципитации) и РПГА (реакция пассивной гемагглютинации) на сифилис отр., а-НСV – обнаружено 23.11.2020.

Общий анализ крови (ОАК) 01.12.2020: . Нв–111 г/л, остальные показатели в пределах нормы.

БАК от 01.12.2020 : выявлено снижение уровня альбумина до 27,4 г/л (N 35,0–52,0), повышение уровней общего билирубина до 26,8 мкмоль/л (N 5,0–1,0) и прямого – до

¹Черноусова А.Р. Структурно-функциональное состояние сердечно-сосудистой системы ВИЧ-инфицированных пациентов на фоне высокоактивной антиретровирусной терапии. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2007. https://rusneb.ru/catalog/000199_000009_003176207/?ysclid=ldls443cil762134991

8,1 мкмоль/л ($N 0,0-3,4$), повышение ЩФ до 139,2 Ед/л ($N 30,0-120,0$) и СРБ до 5,86 мг/л ($N 0,00-5,00$).

Иммунный статус от 02.12.2020: $CD4^+$ – 235 мкл⁻¹ (20%), $CD8^+$ – 794 мкл⁻¹ (67%), $CD4^+/CD8^+$ – 0,30. ПЦР РНК ВИЧ – 22 136 копий/мл.

ЭхоКГ от 01.12.2020: полости сердца не расширены. Сократительная способность миокарда удовлетворительная. Незначительное количество свободной жидкости в полости перикарда. Трикуспидальная регургитация (ТР) 2 степени. Эхо-признаки наложений на створке ТК.

Р-графия органов грудной клетки от 02.12.2020: усиленные легочного рисунка.

ЭКГ от 03.12.2020: ритм синусовый, правильный с ЧСС 90 в минуту. Вертикальная ЭОС. Неполная блокада правой ножки пучка Гиса. Снижение вольтажа зубцов в грудных отведениях. Диффузные изменения миокарда (больше ЛЖ).

Диагноз: Подострый ИЭ с поражением ТК. Сопутствующий диагноз: ВИЧ-инфекция (ИБ+, 2016 г.), стадия 3, фаза прогрессирования вне АРТ. ХГС. Синдром зависимости от опиоидов. Хронический бронхит, обострение. Язва желудка острая, без кровотечения или прободения. Эрозивный бульбит.

В связи с обострением хронического бронхита назначены амоксициллин и сульбактам соответственно по 1000 мг и 500 мг × 2 раза в сутки в сочетании с кларитромицином по 500 мг × 2 раза в сутки. в/в капельно, инфузионная симптоматическая терапия в течение 10 дней.

ЭхоКГ от 06.12.2020: умеренное расширение правого желудочка. Уплотнение стенок аорты, створок клапанов. Утолщение створок ТК. Сократительная способность миокарда удовлетворительная. Незначительное количество свободной жидкости в полости перикарда. ТР – 2 степени Визуализируются дополнительные наложения на створке ТК.

ОАК 07.12.2020: Нб 111 г/л, лейкоциты $4,0 \times 10^9$, лимфоциты $1,03 \times 10^9$, тромбоциты 142×10^9 , остальные показатели в пределах нормы.

БАК от 07.12.2020 г., отмечено повышение уровня АСТ до 41 Ед/л ($N 5,0-34,0$), альбумин оставался сниженным – 27 г/л, остальные показатели в норме.

Консультация кардиолога 08.12.2020: ИЭ с поражением ТК. НК (недостаточность кровообращения) 2 степени.

На фоне проведенного лечения в состоянии пациентки отмечена положительная динамика. Боли в животе исчезли, уменьшилась слабость, кашель стал редким, сухим.

Комментарии. В приведенном примере у пациентки, при отсутствии оппортунистических заболеваний и относительно сохранном иммунном статусе вне АРТ, ВИЧ-инфекция в латентной стадии и на данный момент является сопутствующим диагнозом. Наблюдаемое поражение сердца, диагностированное кардиологом на основании данных ЭКГ и ЭхоКГ как ИЭ с поражением ТК, является основным диагнозом. Вероятной причиной КП в данном случае является длительное внутривенное употребление ПАВ.

В группе пациентов с 4-й стадией ВИЧ-инфекции было 30 мужчин в возрасте от 29 до 67 лет (средний возраст $42,2 \pm 10,3$ года) и 6 женщин в возрасте от 29 до 48 лет (средний возраст $37,3 \pm 6,6$ года). При кардиологическом обследовании патология была выявлена у 22 пациентов. В 14 случаях из 22 был диагностирован ИЭ с поражением трикуспидального, а в 2 – также митрального и аортального клапанов. В посевах крови обнаружены *S. aureus* и *S. saprophyticus*. У 4 пациен-

тов выявлены ЛГ умеренной степени и/или перикардит (умеренное количество жидкости в перикарде), у 2 – снижение сократительной функции миокарда. Наиболее тяжелая патология обнаружена у 2 пациентов со стадией 4В: у мужчины 44 лет – отечно-асцитический синдром на фоне токсической кардиомиопатии со снижением фракции выброса (ФВ) до 49%, у другого мужчины 41 года – дилатационная кардиомиопатия со снижением ФВ до 21%, асцит, гидроперикард, умеренная ЛГ. Приводим пример.

Клинический пример № 2.

Пациент Г., 1980 г. р. Жалуется на боль давящего характера в грудной клетке, одышку в покое до 26 в минуту, кашель, периодически – с отделением сгустков крови, повышенную потливость, слабость, отеки ног. Считает себя больным с 23.12.2020, в течение недели состояние постепенно ухудшалось. 30.12 госпитализирован в ИКБ № 2 по СМП в состоянии средней тяжести.

Из анамнеза: ВИЧ-инфекция с 2015 г., больной наблюдается в МГЦ СПИД, АРТ принимает регулярно с 2019 г.

ЭКГ от 30.12.2020: синусовая тахикардия. Снижен вольтаж.

Р-графия легких от 31.12: двусторонние инфильтративные полисегментарные изменения в легких, увеличение внутригрудных лимфоузлов.

ЭхоКГ от 02.01.2021: дилатация всех полостей сердца. Сократительная способность миокарда значительно снижена (ФВ 29%). Митральная регургитация 2 степени, трикуспидальная регургитация 1–2 степени, легочная регургитация 2 степени. Уплотнение аорты, створок клапанов. Умеренное количество жидкости в полости перикарда. Незначительная степень ЛГ (среднее давление 24 мм рт. ст.). Убедительных данных о наличии дополнительных наложений не выявлено.

Консультация кардиолога от 12.01: дилатационная кардиомиопатия. Недостаточность кровообращения 3 степени. Асцит. Гидроперикард.

ЭКГ от 13.01: ритм синусовый, правильный, ЧСС 112 в минуту. Синусовая тахикардия. Отклонение электрической оси сердца (ЭОС) влево. Одиночные желудочковые экстрасистолы. Признаки перегрузки ЛП. Низкий вольтаж зубцов R в правых грудных отведениях. Гипертрофия ЛЖ. Выраженные изменения миокарда, больше в переднеперегородочной области.

ОАК от 31.12.2020: Нб 92 г/л, лейкоциты $14,0 \times 10^9$, лимфоциты $1,13 \times 10^9$, тромбоциты 136×10^9 , остальные показатели в пределах нормы.

БАК от 01.02.2021: АСТ 161,0 Ед/л, АЛТ 126 Ед/л, билирубин общий 20,3 мкмоль/л, холестерин 2,69 мкмоль/л, ЩФ 134,0 Ед/л, креатинин 164 мкмоль/л, мочевины 15,6 ммоль/л, СРБ 30,7 мг/л, глюкоза 4,18 ммоль/л.

Основной диагноз: ВИЧ-инфекция, стадия 4В (ИБ+, 2015 г.), фаза прогрессирования на фоне АРТ: двусторонняя полисегментарная пневмония смешанной этиологии (*Candida spp.* + *K. pneumoniae* по данным посева мокроты от 31.12.2020). Основной диагноз: Хроническая болезнь почек. Дилатационная кардиомиопатия неуточненная. ХИБС. Осложнения: ХСН, декомпенсация. Асцит. Гидроперикард. Гидроторакс. Сопутствующие заболевания: ХГС. Энцефалопатия. Полинейропатия неуточненная. В анамнезе – частые пневмонии (3 раза в год).

Лечение: левофлоксацин 500 мг × 2 раза в день в/в, цефтазидим 4 г в день в/в, флуконазол 150 мг в день, дезинтоксикационная, диуретическая и симптоматическая терапия с положительным эффектом. Боль в грудной клетке

при дыхании прошла, кашель уменьшился, однако сохранялись выраженная одышка до 28 в минуту и отеки ног.

ЭхоКГ от 15.01: резкое снижение сократительной способности миокарда ЛЖ (ФВ 21%). Расширение всех полостей сердца (УЗИ-признаки наиболее типичны для дилатационной кардиомиопатии). МР 3 степени, ТР 2 степени, ЛГ 2 степени. Аорта уплотнена. Уплотнение створок аортального и митрального клапанов. Умеренная ЛГ (33 мм рт. ст.). Незначительное количество свободной жидкости в полости перикарда. Убедительных данных о наличии дополнительных наложений не получено.

Скрининг на сифилис: ИФА от 04.02. (IgM = IgG) отр.

Иммунный статус от 01.02: CD4⁺ – 355 мкл⁻¹ (30%), CD8⁺ – 654 мкл⁻¹ (55 %), CD4⁺/CD8⁺ – 0,55. ПЦР РНК ВИЧ – 59 копий/мл.

ОАК от 01.02: Нб 94,0 г/л, тромбоциты 141 × 10⁹, остальные показатели в пределах нормы.

БАК от 01.02: АСТ 106,0 Ед/л, АЛТ 68 Ед/л, билирубин общий 10,3 мкмоль/л, холестерин 2,88 мкмоль/л, ЩФ 121,0 Ед/л, креатинин 120 мкмоль/л, мочевины 12,8 ммоль/л, СРБ 20,6 мг/л, глюкоза 3,60 ммоль/л.

Таким образом, сохранялись анемия, относительная тромбоцитопения, повышенные уровни АСТ, креатинина, мочевины и СРБ, что соответствует установленным диагнозам.

Комментарии. У пациента активного возраста (41 год), с поздней (4В) стадией ВИЧ-инфекции, отягощенной поражением органов дыхания и почек, развилась тяжелая КП со значительным снижением сократительной способности миокарда, расширением всех полостей сердца и выраженной сердечной недостаточностью. Иммунный статус при этом сохранялся относительно благополучным на фоне приема АРТ. Можно предполагать, что в этом случае на состояние ССС оказывала негативное влияние прогрессирующая патология других органов (легких, почек).

Таким образом, патология ССС при обследовании пациентов с разными стадиями ВИЧ-инфекции была выявлена в значительном числе случаев: у половины больных с 3-й стадией и 61% – с 4-й. В 65,5% случаев КП диагностировали ИЭ с поражением ТК. Установлено, что в/в употребление ПАВ имеет прямое отношение к развитию ИЭ. Из 50 обследованных больных приверженностью к ПАВ страдали 22 (44%). Из 29 пациентов с КП наркозависимость отмечена у 20 (69%). Из 19 пациентов с ИЭ 16 употребляли ПАВ.

Сопоставление регулярности приема АРТ и возникновения КП мы рассматривали, считая пациентов с 3-й и 4-й стадиями ВИЧ-инфекции единой группой. Из 21 больного, не получавшего АРТ от момента выявления ВИЧ-инфекции до кардиологического обследования (этот интервал был длительным, в пределах от 1 до 23 лет), КП имели 14 (67%) чел. В эту же группу с патологией ССС вошли еще 4 пациента, принимавших АРТ кратковременно – менее 6 мес. Из 16 больных, у которых АРТ была отсрочена на длительный период, КП выявлена у 7 (44%). Из 6 пациентов, которые начали получать АРТ сразу после установления диагноза и принимали препараты регулярно, КП имели 3. Из 3 пациентов, принимавших АРТ нерегулярно или прекративших прием самовольно, патология выявлена у 1. Наиболее наглядным было бы сравнение частоты КП в группах пациентов, не получавших АРТ и получавших АРТ своевременно и регулярно. Однако провести это сравнение на нашем материале не представилось возможным из-за малочисленности группы больных, регулярно получавших АРТ. Предлагаемые

материалы не претендуют на исчерпывающий характер, должны уточняться, корректироваться и дополняться в дальнейших исследованиях.

Выводы:

1. В рамках проведенного исследования у пациентов с различными стадиями ВИЧ-инфекции патология ССС была выявлена в 58% случаев (с 3-й стадией – в 50%, с 4-й стадией – в 61%).

2. Наиболее частым видом сердечно-сосудистой патологии был ИЭ с поражением ТК (65,5%). В 84,2% случаев это можно было связать с наркотической зависимостью.

3. Сердечно-сосудистую патологию выявляли у лиц, как регулярно получающих, так и не получающих АРТ.

Литература/References

- French A.L., Gaweel S.H., Hershov R., Benning L., Hessel N.A., Levine A.M. et al. Trends in mortality and causes of death among women with HIV in the United States: a 10-year study. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 2009; 51(4): 339–406.
- Knobel H., Jerico C., Montero M. et al. Global cardiovascular risk in patients with HIV infection: concordance and differences in estimates according to three risk equations. *Framingham SCORE and PROCAM. AIDS Patient Care.* 2007; 21(7): 452–7.
- Savès M., Chêne G., Ducimetière P., Leport C., Le Moal G. Risk Factors for Coronary Heart Disease in Patients Treated for Human Immunodeficiency Virus Infection Compared with the General Population. *Clin. Infect. Dis.* 2003; 37(2): 292–8.
- Klein D., Leyden W., Xu L. Contribution of immunodeficiency to CHD: cohort study of HIV+ and HIV- Kaiser Permanente members. 18th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Boston. 2011. Abstract 810.
- Мудрицкая Т.Н., Турна Э.Ю., Захарова М.А., Григоренко Е.И. Поражение сердечно-сосудистой системы при ВИЧ-инфекции. *Крымский терапевтический журнал* 2014; (2): 82–8. Mudritskaya T.N., Turna E.Yu., Zakharova M.A., Grigorenko E.I. [Damage to the cardiovascular system in HIV infection]. *Crimean therapeutic journal* 2014; (2): 82–8. (In Russ.)
- Якушин С.С., Филиппов Е.В. ВИЧ-инфекция и сердечно-сосудистые осложнения. *Клиницист* 2011; (2): 6–12. Yakushin S.S., Filippov E.V. [HIV infection and cardiovascular complications]. *Clinician* 2011; (2): 6–12. (In Russ.)
- Матиевская Н.В., Токунова И.О., Снежицкий В.А. ВИЧ-инфекция и патология сердечно-сосудистой системы. *Медицинские новости. Минск* 2015; 249 (6): 6–12. Matievskaya N.V., Tokunova I.O., Snezhitsky V.A. [HIV-infection and pathology of the cardiovascular system]. *Medical News. Minsk* 2015; 249 (6): 6–12. (In Russ.)
- Мозгалева Н.В., Пархоменко Ю.Г. Морфофункциональные параллели изменений проводящей системы сердца и рабочего миокарда при инфекционном эндокардите и генерализованном туберкулезе на фоне наркомании и ВИЧ-инфекции. *Анналы аритмологии* 2017; 14(2): 81–9. Mozgaleva N.V., Parkhomenko Yu.G. [Morphofunctional parallels of changes in the conduction system of the heart and working myocardium in infective endocarditis and generalized tuberculosis in the presence of drug addiction and HIV infection]. *Annals of arrhythmology* 2017; 14(2): 81–9. (In Russ.)

Поступила 14.07.2022

Received 14.07.2022

Принята в печать 23.09.2022

Accepted 23.09.2022

Сведения об авторах:

Туаева Рената Грантиковна – врач-дерматовенеролог, аспирант, Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия; 121renata@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6892-4838>

Лосева Ольга Казимировна – д.м.н., профессор, Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия; loseva_ok@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5033-2746>

Мазус Алексей Израилевич – д.м.н., заслуженный работник здравоохранения Российской Федерации, руководитель, Московский городской центр профилактики и борьбы со СПИДом Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия; aids@spid.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2581-1443>

Нагибина Маргарита Васильевна – д.м.н., профессор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии, МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва, Россия; infektor03@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-5327-9824>.

Бессараб Тимур Петрович – к.м.н., заведующий отделением профилактики ВИЧ-инфекции, Московский городской центр профилактики и борьбы со СПИДом Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия; bessarab@spid.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6565-7407>.

Венгеров Юрий Яковлевич – д.м.н., профессор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии, МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва, Россия; infektor03@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-5327-9824>

Information about the authors:

Renata G. Tuayeva, Dermatovenereologist, Postgraduate Student, Moscow Research and Practical Center for

Dermatovenereology and Cosmetology, Moscow City Healthcare Department, Moscow, Russia; 121renata@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6892-4838>

Professor **Olga K. Loseva**, MD, Moscow Research and Practical Center for Dermatovenereology and Cosmetology, Moscow City Healthcare Department, Moscow, Russia; loseva_ok@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5033-2746>

Aleksey I. Mazus, MD, Honored Health Worker of the Russian Federation; Head, Moscow City Center for AIDS Prevention and Control, Moscow City Healthcare Department, Moscow, Russia; aids@spid.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2581-1443>

Margarita V. Nagibina, MD, Professor, Department of Infectious Diseases and Epidemiology, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; infektor03@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-5327-9824>.

Timur P. Bessarab, Cand. Med. Sci., Head, Department for Prevention of HIV Infection, Moscow City Center for AIDS Prevention and Control, Moscow City Healthcare Department, Moscow, Russia; bessarab@spid.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6565-7407>.

Yuri Ya. Vengerov, MD, Professor, Department of Infectious Diseases and Epidemiology, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; infektor03@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-5327-9824>

Вклад авторов. Все авторы внесли эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Authors contributions. All the authors have made an equivalent contribution to the preparation of the publication.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Conflict of interest. The authors declare that there are no possible conflicts of interest.

© Коллектив авторов, 2023

DOI: 10.18565/epidem.2023.13.1.60–9

Т.В. СОЛОМАЙ^{1,2}, А.В. СЕМЕНЕНКО³, Г.Ю. НИКИТИНА⁴, А.Н. ШУВАЛОВ³

ПРОГНОЗНЫЕ СЦЕНАРИИ РАЗВИТИЯ ЭПИДЕМИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА ИНФЕКЦИИ, ВЫЗВАННОЙ ВИРУСОМ ЭПШТЕЙНА–БАРР, НА ЭТАПЕ ОТСУТСТВИЯ МЕР СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ПРОФИЛАКТИКИ И ПРИ ИХ ВНЕДРЕНИИ

¹Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия;²Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова Минобрнауки России, Москва, Россия;³Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи Минздрава России, Москва, Россия;⁴ГКБ им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия

Цель исследования. Разработка математической модели эпидемического процесса инфекции, вызванной вирусом Эпштейна–Барр (ВЭБ), составление прогноза эффективности стратегий потенциальной иммунизации и определение оптимальных контингентов для вакцинации.

Материалы и методы. Разработана компартментная модель, учитывающая все известные в настоящий момент особенности ВЭБ-инфекции. Адекватность модели доказана путем сопоставления полученных параметров со статистическими показателями.

Результаты. Распространенность ВЭБ является минимальной в группе детей до 1 года (37,3%), максимальной – среди лиц 18 лет и старше (75%). Рост распространенности сопровождается снижением доли восприимчивых к ВЭБ индивидуумов с 62,7% до 25%. Проведение потенциальной вакцинации позволит в течение последующих 80 лет снизить распространенность ВЭБ среди населения, но не элиминировать возбудителя. Оптимальными контингентами для потенциальной вакцинации являются здоровые лица, пациенты с хронической латентной ВЭБ-инфекцией в возрасте до 1 года и женщины 18–39 лет. Иммунизация указанных групп в рамках, выбранных в ходе моделирования параметров, позволит повысить долю не вовлеченных в эпидемический процесс лиц до 69,4% к 18 годам с незначительным снижением до 54,9% к 80 годам. Распространенность ВЭБ во взрослой популяции к 18 годам сократится в 2,5 раза, к 80 – в 1,7 раза.

Заключение. Предложенная модель может быть легко адаптирована под параметры любой вакцины для профилактики ВЭБ-инфекции после ее разработки и позволяет в короткие сроки выбрать эффективную стратегию иммунизации. В качестве дополнительных мер можно рассматривать введение ревакцинации с интервалом, соответствующим продолжительности протективного действия конкретной вакцины.

Ключевые слова: вирус Эпштейна–Барр, эпидемический процесс, математическая модель, прогнозные сценарии, вакцинация, средства специфической профилактики.

Для цитирования: Соломай Т.В., Семенов А.В., Никитина Г.Ю., Шувалов А.Н. Прогнозные сценарии развития эпидемического процесса инфекции, вызванной вирусом Эпштейна–Барр, на этапе отсутствия мер специфической профилактики и при их внедрении. Эпидемиол. инфекц. болезни. Актуал. вопр. 2023; 13(1): 60–9

DOI: 10.18565/epidem.2023.13.1.60–9

T.V. SOLOMAY^{1,2}, A.V. SEMENENKO³, G.Yu. NIKITINA⁴, A.N. SHUVALOV³

PREDICTIVE SCENARIOS FOR THE DEVELOPMENT OF THE EPIDEMIC PROCESS OF EPSTEIN-BARR VIRUS INFECTION IN THE ABSENCE OF SPECIFIC PREVENTION MEASURES AND THEIR IMPLEMENTATION

¹Central Research Institute of Epidemiology, Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being, Moscow, Russia;²I.I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Ministry of Education and Science of Russia, Moscow, Russia;³Honorary Academician N.F. Gamaleya National Research Center of Epidemiology and Microbiology, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia;⁴S.P. Botkin City Clinical Hospital, Moscow City Healthcare Department, Moscow, Russia

Objective. To develop a mathematical model for the epidemic process of infection caused by Epstein–Barr virus (EBV), to forecast the effectiveness of potential immunization strategies, and to identify optimal vaccination contingents.

Materials and methods. A compartmental model was developed, which took into account all currently known features of EBV infection. The adequacy of the model was proved by comparing the obtained parameters with statistical indicators.

Results. *The spread of EBV was minimal in a group of children under 1 year of age (37,3%) and maximal in that of persons aged 18 years and older (75%). The increased spread was accompanied by a decrease in the proportion of EBV-susceptible individuals from 62,7 to 25%. Potential vaccination will be able to reduce EBV spread among the population in the next 80 years, but not to eliminate the pathogen. The optimal populations for potential vaccination are healthy individuals, children under 1 year of age with chronic latent EBV infection, and women aged 18–39 years. Immunization of these groups selected during the modeling of parameters will be able to increase the proportion of people who were not involved in the epidemic process to 69.4% by the age of 18, with a slight decrease to 54,9% by the age of 80. The spread of EBV in the adult population will decrease by 2,5 times by the age of 18 years and by 1,7 times by that of 80.*

Conclusion. *The proposed model can be easily adapted to the parameters of any vaccine for the prevention of EBV infection after its design and allows you to choose an effective immunization strategy in a short time. The introduction of revaccination at an interval corresponding to the duration of the protective effect of a particular vaccine can be considered as additional measures.*

Keywords: *Epstein-Barr virus, epidemic process, mathematical model, predictive scenarios, vaccination, specific prevention measures.*

For citations: *Solomay T.V., Semenenko A.V., Nikitina G.Yu., Shuvalov A.N. Predictive scenarios for the development of the epidemic process of Epstein-Barr virus infection in the absence of specific prevention measures and their implementation. Epidemiology and infectious diseases. Current items 2023; 13(1): 60–9. (In Russ.).*

DOI: 10.18565/epidem.2023.13.1.60–9

Инфекция, вызванная вирусом Эпштейна–Барр (ВЭБ), является одной из самых распространенных в мире заразных болезней. Результаты серологических исследований позволили установить, что маркеры ВЭБ присутствуют более чем у 90% взрослого населения, независимо от региона проживания. Повсеместному распространению ВЭБ в популяции человека способствует реализация практически всех известных на настоящий момент механизмов и путей передачи [1, 2]. Инфекционный процесс носит хронический характер и сопровождается сменой фаз латентного течения и реактивации. Индивидуумы с первичной и реактивацией хронической ВЭБ-инфекции являются источниками инфекции для окружающих [3–6].

С ВЭБ ассоциируют ряд патологических состояний. Более 90% случаев инфекционного мононуклеоза обусловлено данным вирусом. Он может быть причиной развития рецидивирующих инфекций верхних дыхательных путей, цитопений, гемофагocитарного лимфогистиоцитоза, миалгического энцефаломиелимита. Описано также стертое и бессимптомное течение инфекционного процесса. Кроме того, с ВЭБ-инфекцией связывают развитие аутоиммунных (ревматоидный артрит) и онкологических (лимфома Беркитта, назофарингеальная карцинома, рак желудка) болезней [7].

В большинстве стран и регионов мира случаи ВЭБ-инфекции не регистрируются. В Российской Федерации из всех клинических форм, обусловленных этим патогеном, официально учету подлежит только инфекционный мононуклеоз, преимущественно у детей, при этом этиологическая расшифровка не проводится. Статистические сведения о случаях реактивации хронической ВЭБ-инфекции у взрослых, в том числе протекающие с выраженными клиническими проявлениями, отсутствуют [3].

На настоящий момент в мире нет зарегистрированных вакцин для профилактики ВЭБ-инфекции. В ряде государств ведутся исследования по разработке препаратов для специфической иммунопрофилактики, при успешном завершении которых ВЭБ-инфекция может перейти в разряд управляемых [8].

Это свидетельствует о наличии на современном этапе целого ряда проблем, препятствующих эффективному управлению эпидемическим процессом ВЭБ-инфекции, и требует принятия безотлагательных решений для изменения ситуации.

Успех эпидемиологического надзора кроется в понимании масштаба исследуемой проблемы. На этапе отсутствия мониторинговых наблюдений за ВЭБ-инфекцией восполнить существующие пробелы позволит математическое моделирование [9, 10]. К настоящему моменту в мире накоплен значительный опыт построения математических моделей эпидемических процессов. В отечественной эпидемиологии широко используются математические модели, построенные на основе феноменологии эпидемического процесса, которые представляют систему дифференциальных или разностных уравнений, описывающих динамику групп восприимчивых, инфицированных и выздоровевших индивидов. Наиболее распространенными из них являются компартментные модели типа SIR и SEIRF [11–15], которые успешно применяются для анализа и прогноза эпидемий гриппа, COVID-19 [16–19], лихорадки Эбола [20]. Прямая экстраполяция предложенной технологии моделирования на ВЭБ-инфекцию невозможна ввиду описанных выше особенностей эпидемического процесса и требует ее существенной корректировки.

Несмотря на масштабность проблемы ВЭБ-инфекции, в доступной литературе описана только одна модель, характеризующая эпидемический процесс этой инфекции среди населения Великобритании [21]. При этом данная модель не учитывает ряд важных эпидемиологических параметров. В частности, предполагается, что все люди рождаются здоровыми и восприимчивыми к ВЭБ и инфицируются после рождения. В то же время ряд публикаций свидетельствует о значимой доле внутриутробного инфицирования [22–26]. В этой связи предложенная зарубежными авторами модель не отражает реальной обстановки, а прогнозы на ее основе будут давать искаженное представление о перспективном развитии эпидемического процесса. Поэтому необходима разработка новой математической модели, отражающей все описанные

нюансы и учитывающей особенности ВЭБ-инфекции на территории Российской Федерации.

Цель исследования — разработка математической модели эпидемического процесса ВЭБ-инфекции, составление на ее основе прогноза эффективности различных стратегий потенциальной иммунизации и определение оптимальных контингентов для вакцинации.

Материалы и методы

Для достижения поставленной цели на базе модели, предложенной Goscé L. и соавт. [21], нами разработана компартментная модель, описывающая эпидемический процесс ВЭБ-инфекции и позволяющая составить прогноз эффективности различных стратегий потенциальной иммунизации (рис. 1, см. на вклейке).

Математическое описание модели представлено системой обыкновенных линейных дифференциальных уравнений.

Изменение числа здоровых индивидуумов (восприимчивые лица):

$$\frac{dN(t)}{dt} = b_N - P_A \cdot v_1 \cdot (1-\theta) \cdot N(t) - p \cdot \theta \cdot N(t) + \varepsilon \cdot V_N(t) - q_N \quad (1)$$

Изменение числа лиц с первичной и реактивацией хронической ВЭБ-инфекции (источники инфекции):

$$\frac{dA(t)}{dt} = b_A + P_A \cdot v_1 \cdot (1-\theta) \cdot N(t) - v_2 \cdot A(t) + v_1 \cdot P_A \cdot (1-\varphi) \cdot V_N(t) + v_3 \cdot (1-\varphi) \cdot V_L(t) - q_A \quad (2)$$

Изменение числа лиц с хронической латентной ВЭБ-инфекцией:

$$\frac{dL(t)}{dt} = b_L + v_2 \cdot A(t) - v_3 \cdot L(t) - p \cdot \theta \cdot L(t) + \varepsilon \cdot V_L(t) - \mu \cdot L(t) - q_L \quad (3)$$

Изменение числа здоровых вакцинированных:

$$\frac{dV_N(t)}{dt} = b_{V_N} + p \cdot \theta \cdot N(t) - \varepsilon \cdot V_N(t) - v_1 \cdot P_A \cdot (1-\varphi) \cdot V_N(t) - q_{V_N} \quad (4)$$

Изменение числа вакцинированных с хронической латентной ВЭБ-инфекцией:

$$\frac{dV_L(t)}{dt} = b_{V_L} + p \cdot \theta \cdot L(t) - \varepsilon \cdot V_L(t) - v_3 \cdot (1-\varphi) \cdot V_L(t) - \mu \cdot V_L(t) - q_{V_L} \quad (5)$$

Изменение числа умерших:

$$\frac{dU(t)}{dt} = \mu \cdot (L(t) + V_L(t)) \quad (6)$$

Начальные условия:

$$N(0) = N_0, A(0) = A_0, L(0) = L_0, V_L(0) = V_{L0} \quad (7)$$

Исходными данными для моделирования явились сведения о числе лиц:

— заболевших инфекционным мононуклеозом в Российской Федерации в 2016–2020 гг. в разрезе возрастных групп (форма № 2 «Сведения об инфекционных и паразитарных болезнях», утверждена приказом Росстата от 30.12.2020 № 867);

— родившихся в Российской Федерации в 2016–2020 гг. (Российский статистический ежегодник: стат. сб./ Росстат; 2017–2021 гг.);

— умерших в Российской Федерации в 2016–2020 гг. (Российский статистический ежегодник: стат. сб./ Росстат; 2017–2021 гг.);

— родившихся с маркерами хронической латентной ВЭБ-инфекции [22–26];

— живущих с маркерами хронической латентной ВЭБ-инфекции в разрезе возрастных групп [27, 28].

Согласно градации по возрастам, предусмотренной формой № 2, детское население было разбито на следующие группы: дети до 1 года (группа № 1), 1–2 года (группа № 2), 3–6 лет (группа № 3), 7–14 лет (группа № 4), 15–17 лет (группа № 5). Популяция взрослых разделена на лиц в возрасте 18–39 (группа № 6) и старше 40 лет (группа № 7).

Численность возрастных групп определялась, исходя из данных о случаях инфекционного мононуклеоза и показателей заболеваемости на 100 тыс. населения в каждой из них. Полученные значения соотносились со сведениями, представленными в Российских статистических ежегодниках за исследуемый период времени.

На основе исходных данных были определены начальные значения компартментов N, A, L и D для группы № 1. В результате эпидемиологических взаимодействий с течением времени в возрастных группах соотношение здоровых и инфицированных индивидуумов изменялось по сравнению с начальными значениями. По мере достижения граничного возраста индивидуумы переходили в следующую возрастную группу уже изменившимся соотношением здоровых и инфицированных. Скорости переходов между компартментами v_1 , v_2 , v_3 , μ и вероятность развития заболевания P_A были определены, исходя из следующих предположений:

v_1 — скорость развития болезни, 1/день (скорость перехода из «N» в «A»), рассчитывается из предположения, что средняя длительность инкубационного периода составляет 42 дня [29], = 0,0238 (1/день);

v_2 — скорость выздоровления, 1/день (скорость перехода из A в L), рассчитывается из предположения, что средняя длительность заболевания составляет 90 дней [30], = 0,0111 1/день;

v_3 — скорость реактивации, 1/день (скорость перехода из L в A), принята равной нулю для возрастных групп № 1 (дети до 1 года) и № 2 (дети 1–2 года), для других возрастных групп значение подбирается в процессе моделирования;

μ — скорость перехода индивидуумов в категорию умерших, 1/день, значение μ для каждой возрастной группы подбирается в процессе моделирования;

P_A — вероятность развития заболевания вследствие контакта между здоровыми и лицами с первичной и реактивацией хронической ВЭБ-инфекции, значение параметра подбирается в процессе моделирования.

Подбор значений описанных параметров и оценку адекватности расчетных данных проводили путем их сопоставления с официальными статистическими показателями заболеваемости, рождаемости и смертности, а также с результатами ранее проведенных исследований [22–28].

После того как был составлен прогноз развития эпидемической ситуации на современном этапе, проведена аналогичная оценка при введении потенциальной вакцинации, для которой были выбраны следующие условия:

- эффективность гипотетической вакцины 90%;
- охват вакцинацией составляет 95% индивидуумов декретированной группы;

- период формирования протективной защиты 1 месяц (30 дней);

- продолжительность протективной защиты 10 лет.

Исходный выбор групп для потенциальной вакцинации основывался на данных о распространенности (превалентности) ВЭБ, которая была минимальной среди детей до 1 года [27, 28]. В то же время возможность внутриутробного инфицирования [22–26] определяет дополнительную необходимость формирования специфической защиты у женщин детородного возраста (18–39 лет). Сопоставление с другими инфекциями (корь, краснуха), управляемыми средствами специфической профилактики, иммунизация против которых включена в национальный календарь профилактических прививок, позволяет рассматривать женщин 18–39 лет в качестве дополнительно декретированного контингента для вакцинации против ВЭБ [31]. Для проверки выдвинутой гипотезы были рассмотрены стратегии, включающие следующие контингенты:

- здоровые дети до 1 года;

- здоровые женщины 18–39 лет;

- здоровые дети до 1 года и женщины 18–39 лет;

- дети до 1 года (здоровые и с хронической латентной ВЭБ-инфекцией);

- женщины 18–39 лет (здоровые и с хронической латентной ВЭБ-инфекцией);

- дети до 1 года и женщины 18–39 лет (здоровые и с хронической латентной ВЭБ-инфекцией).

Под термином «здоровые» подразумеваются неинфицированные ВЭБ индивидуумы, которые после проведенной вакцинации являются невосприимчивыми к данному вирусу на протяжении 10 лет. Иммунизация лиц с хронической латентной ВЭБ-инфекцией подразумевает формирование у индивидуумов протективной защиты, предотвращающей реактивацию в течение 10 лет.

Скорость перехода индивидуумов после вакцинации в компартмент V (V_L и V_N) рассчитана по формуле:

$$\rho = \frac{1}{30} = 0,03 \text{ (1/день),}$$

где 30 – число дней, в течение которых формируется протективная защита [32].

По истечении указанного срока вакцинированные лица со скоростью ϵ возвращаются в компартменты N или L . Скорость ϵ определена из предполагаемой длительности защитного действия вакцины

$$\epsilon = \frac{1}{3650} = 0,000274 \text{ (1/день),}$$

где 3650 – это 10 лет \times 365 дней.

Окончательный выбор оптимальных декретированных групп для проведения потенциальной вакцинации был сделан по результатам математического моделирования с позиции прогноза эффективности влияния на эпидемический процесс.

Расчеты проведены в системе компьютерной математики Mathcad 15/MathcadPrime 1.0. [33]. Результаты моделирования представлены в графическом виде.

Результаты

В период 2016–2020 гг., статистические сведения за который легли в основу разработанной модели, в Российской Федерации показатели заболеваемости инфекционным мононуклеозом были максимальными в 2019 г. Спад заболеваемости в 2020 г. совпал с эпидемическим распространением в стране SARS-CoV-2 и обусловлен, вероятно, двумя причинами – разобщением населения в результате проводимых противоэпидемических мероприятий и низким уровнем регистрации ввиду изменившихся приоритетов.

В структуре заболевших преобладали лица в возрасте до 18 лет – 83,7%. Удельный вес взрослого населения среди всех заболевших инфекционным мононуклеозом составил 16,3%. При этом наиболее высокие средние показатели заболеваемости зарегистрированы в возрастных группах 1–2 года (146,5 на 100 тыс. населения) и 3–6 лет (124,8 на 100 тыс. населения).

Сопоставление средних показателей регистрируемой заболеваемости инфекционным мононуклеозом в разных возрастных группах с прогнозными значениями, полученными в результате математического моделирования, а также рождаемости и смертности выявило наличие прямых сильных значимых корреляционных связей (коэффициент ранговой корреляции Спирмена $\rho_z = 1$, $T_{кр.} = 0$; $\rho_p = 1$, $T_{кр.} = 0$; $\rho_c = 1$, $T_{кр.} = 0$ соответственно), что свидетельствует об адекватности разработанной модели и возможности ее использования для анализа и прогноза параметров эпидемического процесса ВЭБ-инфекции.

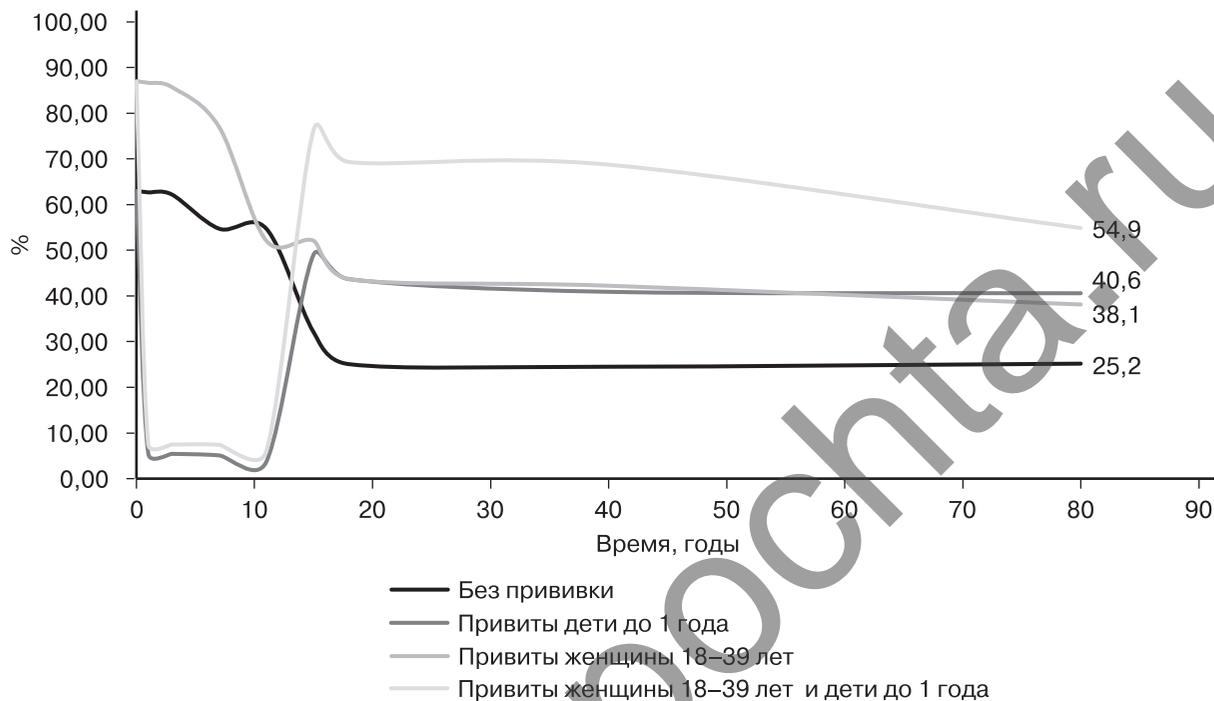
Результаты моделирования показали, что доля здоровых восприимчивых к данному возбудителю лиц при рождении составляет 63% и сохраняется на этом уровне в течение первого года жизни. Постепенно, вследствие контактов с источниками инфекции восприимчивые лица вовлекаются в эпидемический процесс, их удельный вес сокращается и во взрослой популяции не превышает 25% (рис. 2). При этом пропорционально увеличивается доля лиц с хронической латентной ВЭБ-инфекцией с 37% при рождении до 75% в возрастной группе старше 18 лет (рис. 2).

Изменение сложившейся эпидемической ситуации представляется возможным путем сокращения доли восприимчивого контингента до того, как указанные лица будут инфицированы. Кроме того, важным аспектом является снижение удельного веса индивидуумов с хронической латентной ВЭБ-инфекцией, которые в периоды реактивации становятся источниками инфекции, либо создание условий, препятствующих реактивации. Достижение поставленных задач возможно за счет введения потенциальной массовой вакцинации.

Моделирование различных стратегий иммунизации показало, что при использовании в качестве декретированного контингента только здоровых индивидуумов из группы № 1 к концу первого года жизни защиту от инфицирования ВЭБ приобретают 57,5% индивидуумов, а доля восприимчивых лиц снижается с 63% при рождении до 5,5%. На этом фоне происходит выраженное (в 6,8 раза) снижение числа детей с инфекционным мононуклеозом. Число лиц с хронической латентной инфекцией практически не изменяется. Сокращение доли восприимчивых лиц способствует снижению заболеваемости в более старших возрастных группах на протяжении последующих 10 лет (предполагаемый срок поствакцинальной защиты). Однако наличие

Рис. 2. Изменение удельного веса неинфицированных восприимчивых к ВЭБ лиц при различных сценариях

Fig. 2. Change in the proportion of non-infected EBV-susceptible persons under different scenarios



большого пула детей с латентной инфекцией (около 37% при рождении) определяет возможность ее последующей реактивации с вовлечением в эпидемический процесс незащищенной когорты.

При иммунизации здоровых женщин 18–39 лет доля защищенных лиц составит всего 27,8%, чего явно недостаточно для создания надлежащей иммунной прослойки. Кроме того, по аналогии с первой стратегией, число индивидуумов с латентной инфекцией не изменится. Исходя из этого, в период беременности у 67,25% женщин может произойти реактивация хронической ВЭБ-инфекции, что будет способствовать внутриутробному инфицированию.

Таким образом, обе описанные стратегии показали свою несостоятельность из-за невозможности значимого сокращения удельного веса лиц с хронической латентной ВЭБ-инфекцией.

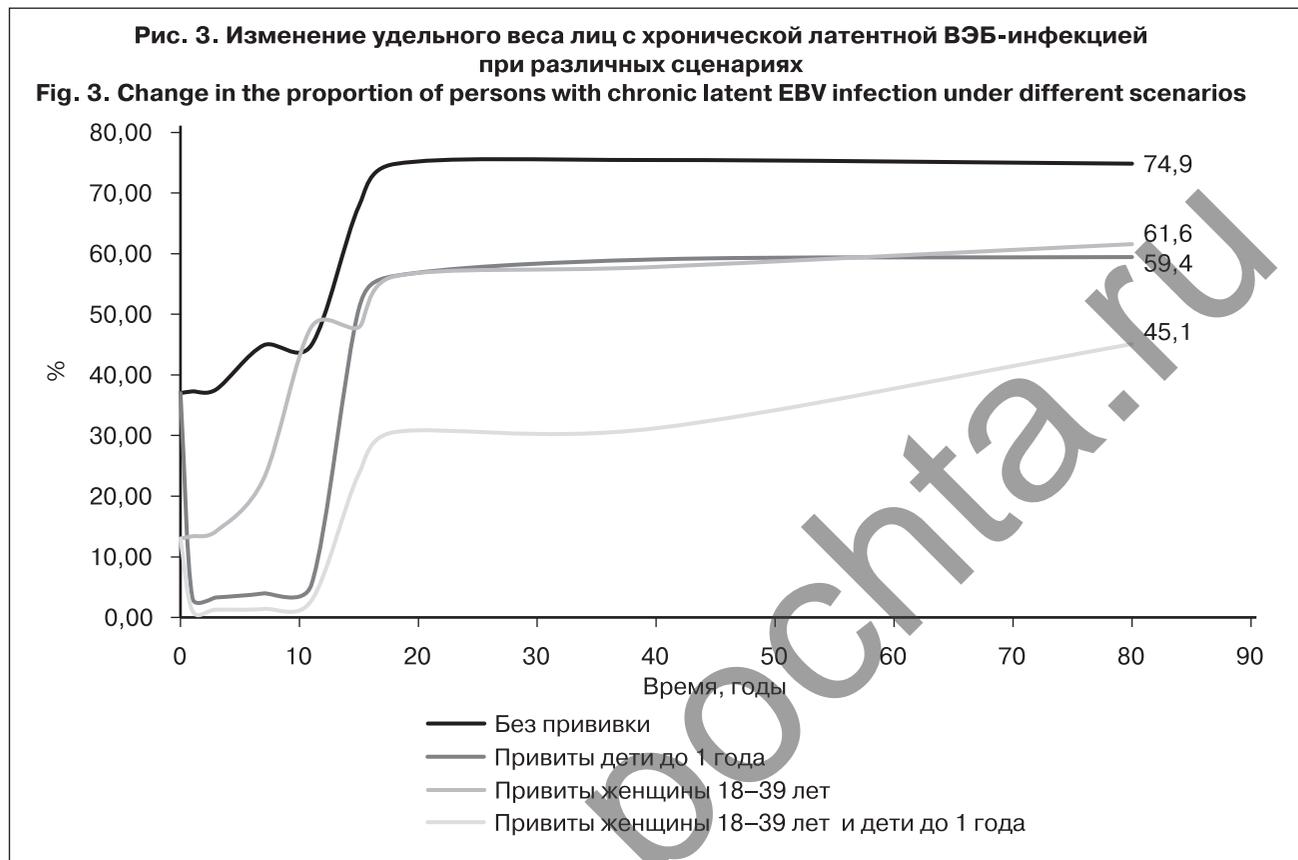
Проведение вакцинации всех детей в возрасте до 1 года (здоровых и с хронической латентной ВЭБ-инфекцией) позволит к 18 годам повысить долю не вовлеченных в эпидемический процесс индивидуумов до 43,7% по сравнению с 25,1% при отсутствии мер противодействия. Через 80 лет от момента начала прививочной кампании данный показатель составит 40,6% против 25,2% соответственно (рис. 3). При этом доля лиц с хронической латентной инфекцией существенно сократится по сравнению с периодом, когда вакцинация не применяется, и к 18 годам составит 56,3% против 74,8%, к 80 – 59,4% против 74,9% соответственно (рис. 2).

Исходя из заданных условий моделирования, вакцинация женщин 18–39 лет (здоровых и с хронической латентной ВЭБ-инфекцией) позволяет предотвратить развитие первичной и реактивации хронической ВЭБ-инфекции в период беременности. Следовательно, дети от вакцинированных матерей будут рождаться

здоровыми. Таким образом, удельный вес здоровых новорожденных при использовании данной стратегии вакцинации составит 86,9%. С течением времени доля здоровых индивидуумов сократится (к 18 годам до 43,7%, к 80 – до 38,1%), однако на протяжении всего периода наблюдения будет выше, чем при отсутствии мер противодействия (25,1 и 25,2% соответственно; рис. 2). Доля лиц с хронической латентной инфекцией будет сопоставима с таковой при вакцинации детей до 1 года и составит к 18 годам 56,2%, к 80 – 61,6%.

Наиболее эффективной оказалась стратегия комбинированной вакцинации, когда прививкам одновременно подлежат как дети до 1 года, так и женщины 18–39 лет (здоровые и с хронической латентной ВЭБ-инфекцией). Такой подход потенциально позволит повысить удельный вес не вовлеченных в эпидемический процесс лиц до 69,4% к 18 годам с незначительным снижением к 80 годам до 54,9%. На этом фоне доля индивидуумов с латентной хронической ВЭБ-инфекцией к 18 годам составит всего 30,6% по сравнению с 74,8% при отсутствии мер противодействия. При использовании данной стратегии вакцинации аналогичные показатели в 80 лет также будут существенно ниже, чем при отсутствии иммунопрофилактики – 45,1 и 74,9% соответственно (рис. 3).

Увеличение доли восприимчивого контингента при наличии достаточного числа источников инфекции, как правило, способствует росту заболеваемости. По результатам моделирования установлено, что прогнозная заболеваемость совокупного населения при использовании каждой из трех выбранных стратегий вакцинации будет несколько выше аналогичного показателя для популяции, в которой иммунизация не проводилась. При вакцинации как здоровых, так и лиц с хронической латентной инфекцией фактором, сдерживающим рост заболеваемости, будет являться



сокращение распространенности возбудителя в популяции и, как следствие, снижение числа источников инфекции из числа индивидуумов с реактивацией ВЭБ-инфекции.

Кроме того, использование разных стратегий вакцинации будет способствовать изменению показателей заболеваемости в отдельных возрастных группах. Так, при иммунизации детей до 1 года основными группами риска инфицирования будут являться дети 7–14 и 15–17 лет, в то время как при отсутствии прививок максимальные показатели имеют место среди детей 1–2 и 3–6 лет. В случае если прививкам будут подлежать женщины 18–39 лет, можно ожидать роста заболеваемости практически во всех возрастных группах за счет существенного увеличения когорты восприимчивых лиц. При иммунизации одновременно женщин 18–39 лет и детей до 1 года пик заболеваемости придется на возраст 15–17 лет, а показатели в более старших группах населения будут сопоставимы с таковыми у детей.

Обсуждение

Снижение бремени заразных болезней входит в перечень приоритетных задач органов здравоохранения большинства мировых держав. Управление эпидемическим процессом широко распространенных в человеческой популяции инфекций позволяет оказывать влияние на демографические показатели, такие как смертность и средняя продолжительность жизни [31, 34]. В настоящий момент ВЭБ-инфекция относится к разряду неуправляемых и не подлежит эпидемиологическому контролю ввиду отсутствия действенных мер профилактики, а погрешности статистического учета не позволяют адекватно оценить ситуацию. В связи с этим разработка математической модели, позволяю-

щей оценить масштаб проблемы и составить объективный прогноз, является своевременной и необходимой мерой эпидемиологического реагирования.

До проведения настоящего исследования попытки моделирования эпидемического процесса ВЭБ-инфекции в Российской Федерации не предпринимались, а единственная модель, разработанная за рубежом [21], не учитывает значимой когорты новорожденных, инфицированных внутриутробно. Отечественные и зарубежные исследования показали, что около 37% детей к моменту рождения уже инфицированы ВЭБ [22–26]. Данный аспект был учтен при разработке описанной нами модели. Это позволило создать объективные условия для моделирования, адекватность которого доказана путем сопоставления полученных параметров с демографическими показателями и данными по заболеваемости и распространенности ВЭБ-инфекции.

Важным преимуществом предложенной модели является возможность прогнозирования эпидемической ситуации как при отсутствии мер специфической профилактики, так и при ее применении. В настоящем исследовании описано использование гипотетической вакцины, обладающей заданными характеристиками, в то время как реально разработанные препараты могут иметь отличные параметры эффективности. Кроме того, к моменту регистрации вакцин эпидемическая ситуация по ВЭБ-инфекции может измениться. К переменным значениям относится и параметр охвата населения вакцинацией. При разработке настоящей модели все описанные нюансы были учтены.

Предложенная модель позволяет решить еще одну очень важную задачу – определить оптимальный декретированный контингент для проведения специфической иммунопрофилактики. Стратегия вак-

цинации только здоровых индивидуумов, предложенная исследователями из Великобритании [21], обнаружила свою несостоятельность ввиду незначительного удельного веса данной когорты, что не позволяет создать достаточную иммунную прослойку в популяции. Результаты моделирования показали, что наиболее оптимистичного прогноза можно добиться благодаря введению комплексной вакцинации здоровых и лиц с хронической латентной ВЭБ-инфекцией в возрасте до 1 года и женщин 18–39 лет. Такой подход при заданных условиях позволит более чем в 2 раза снизить бремя ВЭБ-инфекции уже через 20 лет от начала иммунизации и сохранить достигнутый результат спустя 80 лет.

В то же время это приведет к существенным изменениям возраста, в котором индивидуумы будут переносить первичную ВЭБ-инфекцию [35]. При вакцинации детей до 1 года и женщин 18–39 лет самой незащищенной когортой станут подростки 15–17 лет. Действие иммунной защиты после гипотетической вакцинации к этому моменту закончится и накопится большой пул восприимчивых лиц, который при наличии достаточного числа источников инфекции составит группу риска первичного инфицирования ВЭБ. Для решения данной проблемы можно использовать опыт профилактики иных инфекций, где снижение заболеваемости в конкретных возрастных группах достигается путем введения дополнительных ревакцинаций [36]. Кроме того, описанный аспект необходимо учесть в ходе разработки и проведения клинических исследований кандидатных вакцин для профилактики ВЭБ-инфекции с целью выбора оптимальной схемы специфической профилактики.

Выводы:

Предложенная компартментная модель учитывает все известные в настоящий момент особенности ВЭБ-инфекции, является адекватной и надежной, что подтверждается наличием значимых прямых сильных корреляционных связей между прогнозными параметрами и официальными статистическими показателями заболеваемости, рождаемости и смертности от инфекционного мононуклеоза.

Результаты моделирования показали, что на современном этапе распространенность ВЭБ в популяции изменяется в зависимости от возраста и является минимальной в группе детей до 1 года (37,3%), максимальной – среди лиц 18 лет и старше (75%). Рост показателя сопровождается пропорциональным снижением удельного веса восприимчивых к ВЭБ индивидуумов с 62,7 до 25% соответственно.

Проведение потенциальной вакцинации в рамках предложенных стратегий позволит в течение последующих 80 лет снизить распространенность ВЭБ среди населения, но не элиминировать возбудителя.

Анализ прогноза эффективности выбранных стратегий потенциальной вакцинации показал, что оптимальными декретированными контингентами являются здоровые индивидуумы и лица с хронической латентной ВЭБ-инфекцией обоего пола в возрасте до 1 года и женщины 18–39 лет. Иммунизация указанных групп в рамках выбранных в ходе моделирования параметров позволит повысить удельный вес не вовлеченных в эпидемический процесс лиц до 69,4% к 18 годам с незначительным снижением до 54,9% к 80 годам. Распространенность ВЭБ в популяции к

18 годам сократится в 2,5 раза и составит 30,6%, к 80 – в 1,7 раза (45,1%).

Предложенная математическая модель может быть легко адаптирована под параметры любой вакцины для профилактики ВЭБ-инфекции после ее разработки и регистрации и позволяет в короткие сроки выбрать наиболее эффективную стратегию проведения иммунизации. В качестве дополнительных мер воздействия на эпидемический процесс ВЭБ-инфекции в прогнозируемом будущем можно рассматривать введение ревакцинации с интервалом, соответствующим продолжительности протективного действия конкретной вакцины.

Литература/References

- Исаков В.А., ред. Герпесвирусные инфекции человека: руководство для врачей СПб.: СпецЛит, 2013. 2-е изд., перераб. и доп. 670 с.
Isakov V.A., ed. [Human herpesvirus infections: a guide for doctors. St. Petersburg: SpetsLit, 2013. 2nd ed. 670 p. (In Russ.).
- Соломай Т.В., Семенов Т.А. Эпштейн–Барр вирусная инфекция – глобальная эпидемиологическая проблема. Вопросы вирусологии 2022; 67(4): 265–77. doi: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-122>
Solomay T.V., Semenenko T.A. [Epstein–Barr viral infection is a global epidemiological problem]. Issues of virology. 2022; 67(4): 265–77. (In Russ.). doi: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-122>
- Соломай Т.В., Семенов Т.А., Тутельян А.В., Боброва М.В. Эпидемиологические особенности инфекции, вызванной вирусом Эпштейна–Барр. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии 2021; 98(6): 685–96. doi: [10.36233/0372-9311-139](https://doi.org/10.36233/0372-9311-139)
Solomay T.V., Semenenko T.A., Tutelyan A.V., Bobrova M.V. [Epidemiological features of infection caused by the Epstein–Barr virus]. Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunology. 2021; 98(6): 685–96. (In Russ.). doi: [10.36233/0372-9311-139](https://doi.org/10.36233/0372-9311-139)
- Попкова М.И., Уткин О.В. Особенности эпидемического процесса инфекционного мононуклеоза в Нижегородской области в современный период. Здоровье населения и среда обитания 2021; 4(337): 79–86. doi: [10.35627/22195238/202133747986](https://doi.org/10.35627/22195238/202133747986)
Popkova M.I., Utkin O.V. [Features of the epidemic process of infectious mononucleosis in the Nizhny Novgorod region in the modern period]. Public Health and Life Environment 2021; 4(337): 79–86. (In Russ.). doi: [10.35627/22195238/202133747986](https://doi.org/10.35627/22195238/202133747986)
- Соломай Т.В., Семенов Т.А., Каражас Н.В., Рыбалкина Т.Н., Корниенко М.Н., Бошьян Р.Е. и др. Оценка риска инфицирования герпесвирусами при переливании донорской крови и ее компонентов. Анализ риска здоровью 2020; (20): 135–42. doi: [10.21668/health.risk/2020.2.15.eng](https://doi.org/10.21668/health.risk/2020.2.15.eng)
Solomay T.V., Semenenko T.A., Karazhas N.V., Rybalkina T.N., Kornienko M.N., Boshyan R.E. et al. [Assessment of the risk of infection with herpesviruses during transfusion of donor blood and its components]. Health risk analysis 2020; (20): 135–42. (In Russ.). doi: [10.21668/health.risk/2020.2.15.eng](https://doi.org/10.21668/health.risk/2020.2.15.eng)
- Соломай Т.В., Семенов Т.А., Филатов Н.Н., Ведунова С.Л., Лавров В.Ф., Смирнова Д.И. и др. Реактивация инфекции, вызванной вирусом Эпштейна–Барр (Herpesviridae: Lymphocryptovirus, HHV-4), на фоне COVID-19: эпидемиологические особенности. Вопросы вирусологии 2021; 66(2): 152–61. doi: [10.36233/0507-4088-40](https://doi.org/10.36233/0507-4088-40)

- Solomay T.V., Semenenko T.A., Filatov N.N., Vedunova S.L., Lavrov V.F., Smirnova D.I. et al. [Reactivation of infection caused by Epstein–Barr virus (Herpesviridae: Lymphocryptovirus, HHV-4), against the background of COVID-19: epidemiological features]. *Problems of Virology* 2021; 66(2): 152–61. (In Russ.). doi:10.36233/0507-4088-40
7. Грешнякова В.А., Горячева Л.Г., Никифорова А.О. Инфекционный мононуклеоз: нетипичная манифестация. *Детские инфекции* 2022; 21(1): 62–5, doi.org/10.22627/2072-8107-2022-21-1-62-65
Greshnyakova V.A., Goryacheva L.G., Nikiforova A.O. [Infectious mononucleosis: atypical manifestation]. *Childhood infections* 2022; 21(1): 62–5. (In Russ.). doi.org/10.22627/2072-8107-2022-21-1-62-65
 8. Cui X., Snapper C.M. Epstein Barr Virus: Development of Vaccines and Immune Cell Therapy for EBV-Associated Diseases. *Front Immunol.* 2021; 12: 734471. doi: 10.3389/fimmu.2021.734471
 9. Лопатин А.А., Куклев Е.В., Сафронов В.А., Раздорский А.С., Самойлова Л.В., Топорков В.П. Верификация математических моделей при чуме. *Проблемы особо опасных инфекций* 2012; (3): 26–8.
Lopatin A.A., Kuklev E.V., Safronov V.A., Razdorsky A.S., Samoilo L.V., Toporkov V.P. [Verification of mathematical models in plague]. *Problems of Particularly Dangerous Infections* 2012; (3): 26–8. (In Russ.).
 10. Пермякова А.В., Сажин А.В., Мелехина Е.В., Горелов А.В. Возможности биологического и математического моделирования инфекции, вызванной вирусом Эпштейна–Барр. *Эпидемиол. инфекц. болезни. Актуал. вопр.* 2020; 10(1): 93–7. doi: 10.18565/epidem.2020.10.1.93-7
Permyakova A.V., Sazhin A.V., Melekhina E.V., Gorelov A.V. [Possibilities of biological and mathematical modeling of infection caused by the Epstein–Barr virus]. *Epidemiology and infectious diseases. Current items* 2020; 10(1): 93–7. (In Russ.). doi: 10.18565/epidem.2020.10.1.93-7
 11. Лопатин А.А., Сафронов В.А., Раздорский А.С., Куклев Е.В. Современное состояние проблемы математического моделирования и прогнозирования эпидемического процесса. *Проблемы особо опасных инфекций* 2010; (3): 28–30.
Lopatin A.A., Safronov V.A., Razdorsky A.S., Kuklev E.V. [The current state of the problem of mathematical modeling and forecasting of the epidemic process]. *Problems of Particularly Dangerous Infections* 2010; (3): 28–30. (In Russ.).
 12. Янчевская Е.Ю., Меснянкина О.А. Математическое моделирование и прогнозирование в эпидемиологии инфекционных заболеваний. *Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина.* 2019; 23(3): 328–34. doi: 10.22363/2313-0245-2019-23-3-328-334
Yanchevskaya E.Yu., Mesnyankina O.A. [Mathematical modeling and forecasting in the epidemiology of infectious diseases]. *RUDN Journal of Medicine* 2019; 23(3): 328–34. (In Russ.). doi: 10.22363/2313-0245-2019-23-3-328-334
 13. Хорольская И.В. Оптимальные математические модели в изучении эпидемических процессов заболеваний гриппом. *Материалы Международной научно-практической конференции «Междисциплинарные исследования: опыт прошлого, возможности настоящего, стратегии будущего».* 2021; (3): 5–9. <https://cyberleninka.ru/article/n/optimalnye-matematicheskie-modeli-v-izuchenii-epidemicheskikh-protsessov-zabolevaniy-grippom>
Khorolskaya I.V. [Optimal mathematical models in the study of epidemic processes of influenza diseases]. *Materials of the International Scientific and Practical Conference “Interdisciplinary research: past experience, present opportunities, future strategies”.* 2021; (3): 5–9. (In Russ.). <https://cyberleninka.ru/article/n/optimalnye-matematicheskie-modeli-v-izuchenii-epidemicheskikh-protsessov-zabolevaniy-grippom>
 14. Белоусова Е.П. Построение модели оценки уровня заболеваемости в период эпидемий. *Регион: системы, экономика, управление* 2021; 52(1): 195–206. doi: 10.22394/1997-4469-2021-52-1-195-206
Belousova E.P. [Building a model for assessing the level of morbidity during epidemics]. *Region: systems, economics, management* 2021; 52(1): 195–206. (In Russ.). doi: 10.22394/1997-4469-2021-52-1-195-206
 15. Кондратьев М.А. Методы прогнозирования и модели распространения заболеваний. *Компьютерные исследования и моделирование* 2013; 5(5): 863–82.
Kondratiev M.A. [Methods of forecasting and models of the spread of diseases]. *Computer research and modeling* 2013; 5(5): 863–82. (In Russ.).
 16. Боев Б.В. Модель развития эпидемии гриппа А(H1N1) в России в сезон 2009–2010 годов. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика* 2010; (1): 52–8.
Boev B.V. [Model of the development of the influenza A(H1N1) epidemic in Russia in the 2009–2010 season]. *Epidemiology and Vaccine Prevention* 2010; (1): 52–8. (In Russ.).
 17. Zhong L., Mu L., Li J., Wang J., Yin Z., Liu D. Early Prediction of the 2019 Novel Coronavirus Outbreak in the Mainland China Based on Simple Mathematical Model. *IEEE Access.* 2020; (8): 51761–9. doi: 10.1109/ACCESS.2020.2979599
 18. Efimov D., Ushirobira R. On an interval prediction of COVID-19 development based on a SEIR epidemic model. [Research Report]. *INRIA* 2020, fhal-02517866v4f
 19. Кольцова Э.М., Куркина Е.С., Васецкий А.М. Математическое моделирование распространения эпидемии коронавируса COVID-19 в Москве. *Computational nanotechnology* 2020; 7(1): 99–105. doi: 10.33693/2313-223X-2020-7-1-99-105
Koltsova E.M., Kurkina E.S., Vasetsky A.M. [Mathematical modeling of the spread of the COVID-19 coronavirus epidemic in Moscow]. *Computational nanotechnology.* 2020; 7(1): 99–105. (In Russ.). doi:10.33693/2313-223X-2020-7-1-99-105
 20. Legrand J., Grais R.F., Boelle P.Y., Valleron A.J., Flahault A. Understanding the dynamics of Ebola epidemics. *Epidemiology and Infection* 2007; 135(4): 610–21.
 21. Gosć L., Winter J.R., Taylor G.S., Lewis J.E.A., Stagg H.R. Modelling the dynamics of EBV transmission to inform a vaccine target product profile and future vaccination strategy. *Scientific Reports* 2019; (9): 9290. doi.org/10.1038/s41598-019-45381-y
 22. Афонасьева Т.М. Значение Эпштейна–Барр вирусной инфекции в патологии беременности. *Перинатальное инфицирование плода. Здоровье и образование в XXI веке* 2017; (11): 13–7. doi: 10.26787/nydha-2226-7425-2017-19-11-13-17
Afonasyeva T.M. [The significance of Epstein-Barr viral infection in the pathology of pregnancy. Perinatal infection of the fetus]. *Health and education in the XXI century* 2017; (11): 13–7. (In Russ.). doi: 10.26787/nydha-2226-7425-2017-19-11-13-17
 23. Агаева М.И., Агаева З.А. Характерные особенности течения герпесвирусных инфекций во время беременности. *Клинический разбор в общей медицине* 2022; (1): 49–55. doi: 10.47407/kr2022.3.1.00118
Agaeva M.I., Agaeva Z.A. [Characteristic features of the course of herpesvirus infections during pregnancy]. *Clinical analysis in general medicine* 2022; (1): 49–55. (In Russ.). doi: 10.47407/kr2022.3.1.00118
 24. Котлова В.Б., Кокорева С.П., Макарова А.В. Клинико-лабораторные особенности и факторы риска пери-

- натальной Эпштейна–Барр вирусной инфекции. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2014; (1): 57–61.
- Kotlova V.V., Kokoreva S.P., Makarova A.V. [Clinical and laboratory features and risk factors of perinatal Epstein–Barr viral infection]. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics* 2014; (1): 57–61. (In Russ.).
25. Бошнян Р.Е., Каражас Н.В., Рыбалкина Т.Н., Калугина М.Ю., Корниенко М.Н., Феклисова Л.В. и др. Лабораторное выявление Эпштейн–Барр вирусной инфекции у новорожденных. *Вестник гематологии* 2014; (4): 8–9.
- Boshyan R.E., Karazhas N.V., Rybalkina T.N., Kalugina M.Yu., Kornienko M.N., Feklisova L.V., et al. [Laboratory detection of Epstein-Barr viral infection in newborns]. *Bulletin of Hematology* 2014; (4): 8–9. (In Russ.).
26. Асратян А.А., Симонова Е.Г., Казарян С.М., Орлова О.А., Ильенкина К.В., Раичин С.Р. и др. Эпштейн–Барр вирусная инфекция: современная ситуация и клинико-эпидемиологические особенности у женщин детородного возраста и новорожденных. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии* 2017; (6): 25–31.
- Asratyan A.A., Simonova E.G., Kazaryan S.M., Orlova O.A., Ilyenkina K.V., Raichin S.R., et al. Epstein-Barr viral infection: the current situation and clinical and epidemiological features in women of childbearing age and newborns. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology* 2017; (6): 25–31. (In Russ.).
27. Жебрун А.Б., Куляшова Л.Б., Ермоленко К.Д., Закревская А.В. Распространенность герпесвирусных инфекций у детей и взрослых в Санкт-Петербурге по данным сероэпидемиологического исследования. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии* 2013; (6): 3–36.
- Zhebrun A.B., Kulyashova L.B., Ermolenko K.D., Zakrevskaya A.V. Prevalence of herpesvirus infections in children and adults in St. Petersburg according to seroepidemiological research. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology* 2013; (6): 3–36. (In Russ.).
28. Соломай Т.В., Семенов Т.А., Блох А.И. Распространенность антител к вирусу Эпштейн–Барр в разных возрастных группах населения Европы и Азии: систематический обзор и метаанализ. *Здравоохранение Российской Федерации* 2021; 65(3): 276–86. <https://doi.org/10.47470/0044-197X-2021-65-3-276-286>
- Solomay T.V., Semenenko T.A., Bloch A.I. The prevalence of antibodies to the Epstein–Barr virus in different age groups of the population of Europe and Asia: a systematic review and meta-analysis. *Healthcare of the Russian Federation* 2021; 65(3): 276–86. (In Russ.). doi: 10.47470/0044-197X-2021-65-3-276-286
29. Dunmire S.K., Grimm J.M., Schmeling D.O., Balfour H.N., Hogquist K.A. The incubation period of primary Epstein-Barr virus infection: Viral dynamics and immunologic events. *PLoS Pathog.* 2015; (11): e1005286.
30. Филатова Е.Н., Анисенкова Е.В., Преснякова Н.Б., Кулова Е.А., Уткин О.В. Вклад рецепторов CD95 и DR3 в апоптоз наивных Т-лимфоцитов у детей с инфекционным мононуклеозом в период реконвалесценции. *Инфекция и иммунитет* 2017; 7(2): 141–50. doi: 10.15789/2220-7619-2017-2-141-150
- Filatova E.N., Anisenkova E.V., Presnyakova N.B., Kulova E.A., Utkin O.V. [Contribution of CD95 and DR3 receptors to apoptosis of naive T-lymphocytes in children with infectious mononucleosis during convalescence]. *Infection and immunity* 2017; 7(2): 141–50. (In Russ.). doi: 10.15789/2220-7619-2017-2-141-150
31. Ноздрачева А.В., Асатрян М.Н., Рыбак Л.А., Волошкин А.А., Семенов А.В. Совершенствование эпидемиологической диагностики в системе надзора за корью при помощи новых методов информационного обеспечения. *Эпидемиол. инфекц. болезни. Актуал. вопр.* 2022; 12(2): 12–9. doi: 10.18565/epidem.2022.12.2.12–9
- Nozdracheva A.V., Asatryan M.N., Rybak L.A., Voloshkin A.A., Semenenko A.V. [Improvement of epidemiological diagnosis in the measles surveillance system, by using new informational support methods]. *Epidemiology and infectious diseases. Current items* 2022; 12(2): 12–9 (In Russ.). doi: 10.18565/epidem.2022.12.2.12–9
32. Соловьева И.Л., Костин М.П., Кусельман А.И., Галич Е.Н., Черданцев А.П., Борисова В.Н. и др. Особенности формирования специфического иммунитета после вакцинации против вирусного гепатита В у детей с рекуррентными респираторными заболеваниями. *Педиатрия* 2018; 97(2): 140–6. doi: 10.24110/0031-403X-2018-97-2-140-146
- Solovyeva I.L., Kostinov M.P., Kuselman A.I., Galich E.N., Cherdantsev A.P., Borisova V.N. et al. [Features of the formation of specific immunity after vaccination against viral hepatitis B in children with recurrent respiratory diseases]. *Pediatrics* 2018; 97 (2): 140–46. (In Russ.). doi: 10.24110/0031-403X-2018-97-2-140-146
33. Кирьянов Д.В. *Mathcad 15/MathcadPrime 1.0*. СПб.: БХВ-Петербург, 2012. 432 с.
- Kiryaynov D.V. [Mathcad 15/MathcadPrime 1.0]. St. Petersburg: BHV-Petersburg, 2012. 432 p. (In Russ.).
34. Ноздрачева А.В., Готвянская Т.П., Семенов А.В., Афонин С.А. Основные направления неспецифической профилактики инфекционных заболеваний. *Санитарный врач* 2021; 11: 24–37. doi: 10.33920/med-08 2111 02.
- Nozdracheva A. V., Gotvyanskaya T. P., Semenenko A. V., Afonin S. A. The main directions of nonspecific prevention of infectious diseases. *Sanitarnyj vrach.* 2021; 11: 24–37. (In Russ.). doi: 10.33920/med-08 2111 02.
35. Соломай Т.В., Семенов Т.А., Исаева Е.И., Ветрова Е.Н., Чернышова А.И., Роменская Э.В. и др. COVID-19 и риск реактивации герпесвирусной инфекции. *Эпидемиол. инфекц. болезни. Актуал. вопр.* 2021; 11(2): 55–62. doi: 10.18565/epidem.2021.11.2.55–62
- Solomay T.V., Semenenko T.A., Isaeva E.I., Vetrova E.N., Chernyshova A.I., Romenskaya E.V. et al. [COVID-19 and the risk of reactivation of herpesvirus infection]. *Epidemiology and infectious diseases. Current items* 2021; 11(2): 55–62. (In Russ.). doi: 10.18565/epidem.2021.11.2.55–62
36. Шамшева О.В. Эволюция национального календаря профилактических прививок. Результаты и перспективы. *Детские инфекции* 2022; 21(1): 5–15. doi: 10.22627/2072-8107-2022-21-1-5-15
- Shamsheva O.V. Evolution of the national calendar of preventive vaccinations. Results and prospects. *Childhood infections* 2022; 21(1): 5–15. (In Russ.). doi:10.22627/2072-8107-2022-21-1-5-15

Поступила 25.11.2022

Received 25.11.2022

Принята в печать 16.12.2022

Accepted 16.12.2022

Сведения об авторах:

Соломай Татьяна Валерьевна – к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора; старший научный сотрудник лаборатории эпидемиологического анализа и мониторинга инфекционных заболеваний, НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова Минобрнауки России, Москва, Россия; solomay@rambler.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7040-7653>

Семенов Анатолий Викторович – к.т.н., старший научный сотрудник отдела эпидемиологии, Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи Минздрава России, Москва, Россия; centronix@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-7027-3547>

Никитина Галина Юрьевна – к.м.н., врач-эпидемиолог высшей категории, заместитель главного врача по санитарно-эпидемиологическим вопросам и инфекционной заболеваемости, ГКБ им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия; zambotk@botkinmoscow.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0804-8896>

Шувалов Александр Николаевич – к.м.н., научный сотрудник отдела интерферонов, Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи Минздрава России, Москва, Россия; shuvalovan33@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0972-9001>

Information about the authors:

Tatiana V. Solomay, Cand. Med. Sci., Senior Researcher, Laboratory Laboratory for Healthcare-Associated Infections,

Central Research Institute of Epidemiology, Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being; Senior Researcher, Laboratory for Epidemiological Analysis and Monitoring of Infectious Diseases; I.I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Ministry of Education and Science of Russia, Moscow, Russia; solomay@rambler.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7040-7653>

Anatoly V. Semenenko, Cand. Techn. Sci., Senior Researcher, Department of Epidemiology, Honorary Academician N.F. Gamaleya National Research Center of Epidemiology and Microbiology, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; centronix@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-7027-3547>

Galina Yu. Nikitina, Cand. Med. Sci., Highest-Category Epidemiologist, Deputy Head Physician for Sanitary and Epidemiological Problems and Incidence of Infections, S.P. Botkin City Clinical Hospital, Moscow City Healthcare Department, Moscow, Russia; zambotk@botkinmoscow.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0804-8896>

Aleksander N. Shuvalov, Cand. Med. Sci., Researcher, Department of Interferons, Honored Academician N.F. Gamaleya National Research Center of Epidemiology and Microbiology, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; shuvalovan33@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0972-9001>

Вклад авторов. Все авторы внесли эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Authors contributions. All authors have made an equivalent contribution to the preparation of the publication.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Conflict of interest. The authors declare that there are no possible conflicts of interest.

© Коллектив авторов, 2023

DOI: 10.18565/epidem.2023.13.1.70–7

Т.А. ПЛАТОНОВА^{1,4}, А.А. ГОЛУБКОВА^{2,3}, М.С. СКЛЯР¹, Е.В. ДЬЯЧЕНКО⁴, К.В. ШАХОВА¹,
М.С. РОЖКОВ⁵, Т.Р. ТОМЕНКО^{1,4,5}

ОСОБЕННОСТИ ВОСПРИЯТИЯ И ПРЕОДОЛЕНИЯ СТРЕССА У СОТРУДНИКОВ МЕДИЦИНСКИХ ОРГАНИЗАЦИЙ НА РАЗНЫХ ЭТАПАХ ПАНДЕМИИ COVID-19

¹Европейский медицинский центр «УГМК-Здоровье», Екатеринбург, Россия;²Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия;³Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России, Москва, Россия;⁴Уральский государственный медицинский университет Минздрава России Екатеринбург, Россия;⁵Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина, Екатеринбург, Россия

Цель исследования. Оценка особенностей восприятия и реагирования на стрессовые факторы сотрудников медицинских организаций на разных этапах пандемии COVID-19.

Материалы и методы. С использованием «Шкалы воспринимаемого стресса-10», «Госпитальной шкалы тревоги и депрессии» и «Субъективной шкалы оценки астении» проведен онлайн-опрос медицинских работников.

Результаты. Выявлено значительное число сотрудников с неконструктивными формами восприятия и реагирования на стрессовые факторы в условиях пандемии. Группами риска по эмоциональному выгоранию стали сотрудники женского пола со стажем работы до 5 лет, которые оказывали помощь пациентам с коронавирусной инфекцией и/или сами перенесли это заболевание. У сотрудников-реконвалесцентов COVID-19 выраженность расстройств аффективной сферы и астенических проявлений была выше, чем в группе интактных по заболеванию.

Заключение. Получены актуальные данные о психоэмоциональном состоянии медицинских работников в период пандемии COVID-19, определены потенциальные группы риска по формированию синдрома эмоционального выгорания, требующие в первую очередь профессиональной психологической помощи.

Ключевые слова: COVID-19, сотрудники медицинских организаций, психоэмоциональное состояние, восприятие стресса, психологическая помощь, преодоление стресса.

Для цитирования: Платонова Т.А., Голубкова А.А., Скляр М.С., Дьяченко Е.В., Шахова К.В., Рожков М.С., Томенко Т.Р. Особенности восприятия и преодоления стресса у сотрудников медицинских организаций на разных этапах пандемии COVID-19. Эпидемиол. инфекц. болезни. Актуал. вопр. 2023;13(1): 70–7
DOI: 10.18565/epidem.2023.13.1.70–7

Т.А. PLATONOVA^{1,4}, А.А. GOLUBKOVA^{2,3}, М.С. SKLYAR¹, Е.В. DYACHENKO⁴, К.В. SHAKHOVA¹,
М.С. ROZHKOV⁵, Т.Р. TOMENKO^{1,4,5}

CHARACTERISTICS OF STRESS PERCEPTION AND COPING AMONG HEALTHCARE FACILITY WORKERS AT DIFFERENT STAGES OF THE COVID-19 PANDEMIC

¹European Medical Center "UMMC-Health", Yekaterinburg, Russia;²Central Research Institute of Epidemiology, Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being, Moscow, Russia;³Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia;⁴Ural State Medical University, Ministry of Health of Russia, Yekaterinburg, Russia;⁵Ural Federal University named after the First President of Russia B.N. Yeltsin, Yekaterinburg, Russia

Objective. To assess the characteristics of stress perception and response in healthcare facility workers at different stages of the COVID-19 pandemic.

Subjects and methods. An online survey of healthcare workers was conducted using the Perceived Stress Scale-10 (PSS-10), the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), and the Subjective Asthenia Rating Scale.

Results. The investigators identified a significant number of workers with non-constructive perception and response to stress factors during the pandemic. Female workers having up to five years' work experience, who provided assistance to patients with coronavirus infection and/or had experienced this disease, were burnout risk groups. The severity of affective disorders and asthenic manifestations was higher in COVID-19 convalescent healthcare workers than in healthy individuals.

Conclusion. The investigation has yielded real-time data on the psychoemotional status of healthcare workers during the COVID-19 pandemic and identified potential risk groups in developing burnout syndrome, which primarily require professional psychological assistance.

Keywords: COVID-19, healthcare facility workers, psychoemotional status, stress perception, psychological assistance, stress coping.

For citations: Platonova T.A., Golubkova A.A., Sklyar M.S., Dyachenko E.V., Shakhova K.V., Rozhkov M.S., Tomenko T.R. Characteristics of stress perception and coping among healthcare facility workers at different stages of the COVID-19 pandemic. *Epidemiology and infectious diseases. Current items 2023*; 13(1): 70–7. (In Russ.). DOI: 10.18565/epidem.2023.13.1.70–7

Появление новой коронавирусной инфекции (COVID-19) и ее глобальное распространение явились серьезным вызовом мировому сообществу. По официальным данным, на 01.08.2022 в мире зарегистрировано уже более 500 млн случаев инфицирования COVID-19 и более 6 млн летальных исходов [1–3].

Пандемия COVID-19 стала значительным дестабилизирующим фактором для населения всей планеты, оказывая негативное влияние как на физическое, так и психоэмоциональное здоровье людей. Наиболее пострадавшей группой населения во время пандемии стали медицинские работники (МР), которые первыми включились в борьбу с неизвестной инфекцией и имели более высокие риски заражения, заболевания и психоэмоциональной дестабилизации. Заболеваемость COVID-19 сотрудников медицинских организаций (МО) на всех этапах распространения инфекции была существенно выше по сравнению с другими категориями граждан и профессиональными сообществами [4–7].

Пандемия COVID-19 внесла существенные изменения в профессиональную деятельность работников здравоохранения и в целом в их образ жизни, что было связано с повышенной рабочей нагрузкой, снижением продолжительности и качества сна, высоким риском заражения при оказании помощи пациентам с COVID-19, страхом передать инфекцию членам своей семьи и близким людям, пониманием несовершенства средств индивидуальной защиты (и недостаточной обеспеченностью ими, физическим дискомфортом, связанным с их регулярным использованием функциональной изолированностью, ощущением неопределенности ситуации [8–12].

Не вызывает сомнений и тот факт, что длительный стресс, психоэмоциональное перенапряжение, постоянная неудовлетворенность условиями работы и личной жизни в отдаленной перспективе будут способствовать снижению эффективности деятельности и качества выполнения ежедневных задач, что в целом негативно повлияет на производительность труда в учреждении. Следует признать, что в условиях пандемии COVID-19 особую актуальность приобретают исследования по оценке психоэмоционального состояния сотрудников МО, восприятия ими стресса и ресурсов для его преодоления, особенно в динамике, для разработки наиболее эффективных программ профилактики и реабилитации МР.

Цель исследования – оценка особенностей восприятия и реагирования на стрессовые факторы сотрудников МО на разных этапах пандемии COVID-19.

Материалы и методы

Были изучены психоэмоциональное состояние сотрудников МО, особенности их восприятия и реа-

гирования на стрессовые факторы путем онлайн-опросов на Google-платформе по специально разработанным авторами анонимным анкетам.

Онлайн-опрос проведен в 3 последовательных этапа, соответствующих эпидемическим подъемам заболеваемости коронавирусной инфекцией. Каждый этап исследования был одобрен Локальным этическим комитетом ООО «УГМК-Здоровье» (Протоколы № 2э от 29.10.2020, № 5э от 03.06.2021, № 7э от 08.02.2022). Участие в опросе было добровольным. Каждый сотрудник самостоятельно принимал решение о согласии на участие в исследовании и в случае положительного решения заполнял онлайн-анкету.

На 1-м этапе исследования (ноябрь–декабрь 2020 г.) в опросе приняли участие 638 сотрудников, на 2-м (июнь–июль 2021 г.) – 663 чел. и на 3-м (февраль–март 2022 г.) – 3078 чел. Суммарное число респондентов составило 4379. Участники исследования имели различные специальности и должности: врачи, средние медицинские работники, административно-управленческий персонал, а также сотрудники технической и хозяйственной служб, имевшие разный стаж профессиональной деятельности в МО. Сотрудники выполняли различные функциональные обязанности, в том числе в части непосредственного оказания медицинской помощи пациентам с COVID-19, и имели разный анамнез относительно заболевания новой коронавирусной инфекцией (табл. 1).

В используемые Google-формы была встроена «Шкала воспринимаемого стресса-10» («The Perceived Stress Scale-10», «PSS-10», <https://therapy.irkutsk.ru/doc/pss.pdf>), которая позволяла оценить, насколько сотрудники МО воспринимали предшествовавший исследованию месяц их жизни как стрессовый. Шкала состояла из двух субшкал, одна из которых определяла субъективно воспринимаемый уровень напряженности ситуации, а другая – объем усилий, необходимых МР для ее преодоления.

Интерпретацию результатов по субшкале №1 (оценка напряженности ситуации) проводили по следующему алгоритму: 0–10 баллов – нейтральная «зеленая» зона, соответствующая сбалансированному психоэмоциональному состоянию; 11–18 баллов – пограничная «желтая» зона, то есть классическое восприятие стресса, или зона напряженности; 19–30 баллов – «красная» зона, то есть состояние перенапряжения. Для субшкалы № 2 (стратегии реагирования на стресс и его преодоление) применяли иной подход к интерпретации результатов, а именно: 0–12 баллов – «красная» зона, соответствующая в текущей ситуации высокой чувствительности к стрессу и отсутствию ресурсов для его конструктивного преодоления; 13–17 баллов – «желтая» зона, сотрудники имели ограниченные ресурсы для преодоления эмоционального перенапряжения; 18–20 баллов – «зеленая» зона, сотрудники показали наиболее высокие адаптационные способности в части преодоления стрессовых нагрузок.

Дополнительный раздел исследования был посвящен изучению состояния аффективной сферы в части рисков формирования тревожных, депрессивных и астенических расстройств у сотрудников МО, которые перенесли коронавирусную инфекцию. Онлайн-опрос провели в октябре–ноябре 2021 г. Для анализа нарушений аффективной сферы использовали дополнительную Google-форму, в которую были встроены 2 валидизированные шкалы: «Госпитальная шкала тревоги и депрессии» (HADS) и «Субъективная шкала оценки астении» (MFI-20). Шкала HADS содержала 2 субшкалы, что позволяло диагностировать симптомы тревоги и оценить уровень депрессии. Для каждой субшкалы были определены регламенты интерпретации результатов: до 7 баллов – нормальное состояние, 7–9 баллов – субклинические расстройства, 10 баллов и более – клинические расстройства. Шкала MFI-20 включала 5 субшкал, которые позволяли оценить уровни общей, физической и психической астении, а также активности и мотивации. В случае получения суммарного количества баллов по одной из субшкал более 12 состояние расценивали как проявление «астенического синдрома». В онлайн-опросе принял участие 171 сотрудник, перенесший COVID-19 (опытная группа), и 250 интактных по COVID-19 лиц (контрольная группа).

Для сравнения результатов среди различных категорий сотрудников МО составляли многопольную таблицу сопряженности. Статистическую значимость различий оценивали по критерию χ^2 Пирсона и резуль-

татам post-hoc анализа. Различия считали достоверными при $p < 0,05$. Статистическую обработку материала проводили с использованием возможностей электронных сервисов Google, пакета прикладных программ Microsoft Office 2016 и 26 версии IBM SPSS Statistics.

Результаты

Было установлено, что только 896 (20,5%) респондентов конструктивно воспринимали стрессовые факторы во время пандемии COVID-19, 2513 (57,4%) имели определенные сложности в этом процессе и 570 (22,1) обладали наиболее деструктивными вариантами восприятия стресса (табл. 2). При этом на 1-м этапе исследования доля сотрудников с неадекватным восприятием стресса составила 19,0%, на 2-м этапе – 9,8% и на 3-м – 25,5% ($p < 0,001$). При проведении post-hoc анализа выявлены статистически значимые различия между каждым этапом опроса ($p < 0,001$).

Несколько иные результаты были получены при оценке особенностей противодействия стрессу с использованием второй субшкалы PSS-10. Отмечено, что только 763 (17,4%) участника были способны конструктивно, с минимальными затратами собственных ресурсов, реагировать на стресс, 2049 (46,8%) находились в пограничной «желтой» зоне и 1567 (35,8%) были наиболее психологически неустойчивыми и попали в «красную» зону при оценке результатов опроса. На 1-м этапе исследования в конце 2020 г., в так называемую «вторую» волну пандемии, деструктивные формы про-

Таблица 1. Характеристика сотрудников МО, которые приняли участие в онлайн-опросах
Table 1. Characteristics of healthcare facility workers who took part in online surveys

Показатель	Этап исследования						Итого	
	1		2		3			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Должность:								
врач	276	43,3	285	43,0	1000	32,5	1561	35,7
средний медицинский персонал	150	23,5	148	22,3	1416	46,0	1714	39,1
сотрудник администрации	51	8,0	64	9,7	156	5,1	271	6,2
немедицинский персонал	161	25,2	166	25,0	506	16,4	833	19,0
Пол:								
мужской	102	16,0	102	15,4	584	19,0	788	18,0
женский	536	84,0	561	84,6	2494	81,0	3591	82,0
Стаж работы, лет:								
до 5	192	30,1	143	21,6	584	19,0	919	21,0
6–10	109	17,1	109	16,4	552	17,9	770	17,6
11–20	145	22,7	206	31,1	774	25,1	1125	25,7
более 20	192	30,1	205	30,9	1168	37,9	1565	35,7
Профессиональная деятельность связана с оказанием медицинской помощи пациентам с COVID-19:								
да	263	41,2	191	28,8	1366	44,4	1820	41,6
нет	375	58,8	472	71,2	1712	55,6	2559	58,4
Переболели COVID-19 до прохождения опроса:								
да	200	31,3	335	50,5	2533	82,3	3068	70,1
нет	438	68,7	328	49,5	545	17,7	1311	29,9

тивоедействия стрессу демонстрировали только 22,3% респондентов, однако с течением времени, к июню–июлю 2021 г., доля лиц с эмоциональным перенапряжением увеличилась до 38,2% и сохранялась на таком высоком уровне и во время 3-го этапа исследования ($p < 0,001$). При post-hoc анализе были подтверждены статистически значимые различия между результатами первого и последующих опросов ($p < 0,001$), при этом различий между долей лиц, находившихся в «красной» зоне по данной субшкале во время 2-го и 3-го этапов исследования, не выявлено ($p = 0,969$).

При анализе результатов опроса среди разных профессиональных категорий сотрудников было установлено, что неконструктивно воспринимали стрессовые факторы 390 (25,0%) врачей, 328 (19,1%) средних медицинских работников, 71 (26,2%) специалист из административно-управленческого аппарата и 181 (21,7%) сотрудник немедицинских специальностей ($p < 0,001$). При post-hoc анализе значимые различия были идентифицированы между врачами и средним медицинским персоналом ($p < 0,001$), а также средними медицинскими работниками и администрацией ($p = 0,021$). Стоит отметить, что при оценке возможностей для преодоления стресса у разных категорий сотрудников результаты были еще более неоднозначными: доля лиц с отсутствием достаточных ресурсов для преодоления стрессовых нагрузок составляла 30–40%, а именно: среди врачей в «красной» зоне субшкалы преодоления стресса были 541 (34,7%) чел., среди средних медицинских работников – 657 (38,3%), администрации – 100 (36,9%), немедицинского персонала – 269 (32,3%) ($p = 0,016$). При post-hoc анализе статистически значимые различия подтверждены между средним медицинским персоналом, который продемонстрировал наиболее низкие способности по преодолению стресса, и сотрудниками немедицинских специальностей с более высоким адаптационным потенциалом ($p = 0,017$).

У лиц разного пола также были установлены определенные различия в восприятии и реагировании на стресс во время пандемии коронавирусной инфекции. Среди мужчин деструктивные формы восприятия стресса были выявлены у 123 (15,6%), среди женщин – у 847 (23,6%) ($p < 0,001$). При этом сотрудники как мужского, так и женского пола имели выраженные сложности в процедурах преодоления стресса: доля лиц с неконструктивным противодействием стрессу

среди мужчин составила 37,9%, среди женщин – 35,3% ($p = 0,163$).

При оценке влияния стажа работы на процесс восприятия и противодействия стрессу было выявлено, что наиболее деструктивные формы восприятия стрессовых факторов имели сотрудники МО со стажем работы до 5 лет (252, или 27,4%), при этом среди сотрудников со стажем работы 6–10 лет доля лиц с эмоциональным перенапряжением при восприятии стресса составила 20,9% (161 чел.), 11–20 лет – 22,7% (255 чел.) и более 20 лет – 19,3% (302 чел.) ($p < 0,001$). Данный факт был подтвержден и в post-hoc анализе при сравнении результатов опроса лиц со стажем работы до 5 лет и более стажированных специалистов, имевших опыт работы в МО 6–10, 11–20 и более 20 лет ($p = 0,006$, $p = 0,027$, $p < 0,001$ соответственно). Однако все участники исследования, независимо от стажа работы, имели сложности в преодолении стрессовых нагрузок. Так, доля лиц с трудностями противодействия стрессу среди сотрудников с опытом до 5 лет составила 36,2%, 6–10 лет – 37,3%, 11–20 лет – 35,1%, более 20 лет – 35,3% ($p = 0,747$).

Стоит отметить, что специфика оказания помощи пациентам с коронавирусной инфекцией стала для персонала МО значимым дестабилизирующим фактором. Так, среди сотрудников, оказывавших помощь пациентам с COVID-19, неконструктивные модели восприятия стресса были установлены у 454 (24,9%), тогда как среди лиц, не контактировавших с такими пациентами, они встречались у 516 (20,2%) ($p < 0,001$). Хотя в сравниваемых группах, в зависимости от факта участия/неучастия в оказании медицинской помощи пациентам с COVID-19, значимых различий в реагировании на стресс не было установлено. Сотрудники обеих групп имели аналогичные сценарии преодоления стресса. Неконструктивные формы противодействия стрессу среди сотрудников, контактировавших с пациентами с коронавирусной инфекцией, были отмечены у 669 (36,8%), а у не имевших с ними контакта – у 898 (35,1%) ($p = 0,263$).

Также было установлено, что сотрудники, ранее перенесшие COVID-19, имели менее конструктивные варианты восприятия стрессовых факторов. Так, 747 (24,3%) из числа переболевших COVID-19 сотрудников против 223 (17,0%), в группе неболевших не могли адекватно воспринимать стресс ($p < 0,001$). Однако факт перенесенного ранее заболевания не повлиял

Таблица 2. Результаты онлайн-опросов сотрудников медицинских организаций по шкале PSS-10
Table 2. The results of online surveys in healthcare facility workers according to the PSS-10

Зона субшкалы	Этап исследования						Итого	
	1		2		3			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Субшкала «Восприятие стресса»:								
«зеленая зона» (0–10 баллов)	152	23,8	54	8,1	690	22,4	896	20,5
«желтая зона» (11–18 баллов)	365	57,2	544	82,1	1604	52,1	2513	57,4
«красная зона» (19–30 баллов)	121	19,0	65	9,8	784	25,5	970	22,1
Субшкала «Преодоление стресса»:								
«зеленая зона» (18–20 баллов)	119	18,7	220	33,2	424	13,8	763	17,4
«желтая зона» (13–17 баллов)	377	59,1	190	28,7	1482	48,1	2049	46,8
«красная зона» (0–12 баллов)	142	22,3	253	38,2	1172	38,1	1567	35,8

на процессы преодоления стресса у сотрудников МО. Среди переболевших COVID-19 формы преодоления стресса с большими затратами собственных ресурсов были отмечены у 1103 (36,0%) чел., а среди работников, которые на момент заполнения анкеты не болели коронавирусной инфекцией, – у 464 (35,4%) ($p = 0,731$).

В связи с полученными на данном этапе результатами определенный интерес представляло дополнительное углубленное изучение психоэмоционального состояния сотрудников МО, которые ранее перенесли коронавирусную инфекцию. При продолжении работы был сделан акцент на диагностику нарушений аффективной сферы. Установлено, что у 43 (25,1%) перенесших COVID-19 сотрудников имели место длительно сохраняющиеся тревожные расстройства, в том числе явления, соответствующие субклинической (20, или 11,6%) и клинической тревоге (23, или 13,5%). Тогда как среди лиц контрольной группы тревожные расстройства были выявлены только у 14,8% ($p < 0,05$). Аналогичная ситуация была отмечена в частоте депрессивных состояний. Среди реконвалесцентов коронавирусной инфекции у 22,8% была субклиническая или клиническая депрессия против 10,8% в группе интактных по COVID-19 ($p < 0,05$; табл. 3).

При характеристике астенических расстройств было установлено, что от 15,8 до 45,0% лиц, переболевших COVID-19, имели проявления астенического синдрома, в большинстве случаев связанные с общей и физической астенией, а также сниженной активностью. В контрольной группе явления астении по разным субшкалам MFI-20 регистрировали существенно реже: от 16,8 до 28,8%. При оценке общей и физической астении, пониженной активности, сниженной мотивации в сравниваемых группах констатированы статистически значимые различия ($p < 0,05$), хотя по параметрам психической астении различий не было установлено ($p = 0,325$; табл. 4).

Таким образом, можно констатировать, что частота и степень выраженности расстройств аффективной сферы и астенических проявлений у лиц, перенесших коронавирусную инфекцию, были значительно выше, чем в группе интактных по заболеванию, что является прямым показанием для включения в программы реабилитации переболевших COVID-19 диагностики нарушений аффективной сферы и оказания специализированной психологической помощи.

Обсуждение

В настоящем исследовании были проанализированы особенности восприятия и реагирования на стресс сотрудников МО как группы высокого профессионального риска заражения COVID-19 в разные периоды пандемии. Данная работа имела некоторые огра-

ничения, так как в онлайн-опросе участвовали только сотрудники МО. Соответственно, полученные результаты можно экстраполировать только на данную профессиональную категорию.

В процессе исследования было выявлено значительное число сотрудников с неконструктивными формами восприятия и реагирования на стрессовые факторы в условиях пандемии, которым требовались психологическая помощь, обучение конкретным алгоритмам реагирования (копинг-стратегии реагирования) для выработки конструктивных поведенческих форм преодоления дестабилизирующих стрессовых ситуаций.

Отдельное внимание в исследовании было уделено оценке отношения сотрудников МО к профессиональной психологической помощи и поддержке. Установлено, что в целом среди участников исследования 2981 (68,1%) МР были готовы принять помощь психолога и даже испытывали в ней острую потребность. В 1-й период исследования доля таких сотрудников соответствовала 68,0%, во 2-й период – 66,2%, в 3-й – 68,5% ($p = 0,523$). Очевидно, что сотрудники МО осознавали свою неготовность самостоятельно конструктивно реагировать на стрессовые факторы, понимали масштабность ситуации, ее затяжной характер, необходимость принятия жизни в условиях «новой реальности». Стабильно высокий уровень лиц, нуждающихся в специализированном психологическом сопровождении, вызывает серьезные опасения и ставит вопросы о необходимости оперативного внедрения в МО профилактических и реабилитационных программ.

Для профилактики сложных психоэмоциональных нарушений, депрессивных и тревожных состояний, эмоционального выгорания у работников МО психологическая помощь должна быть им предоставлена уже при первой встрече с дестабилизирующими факторами, а далее продолжена на протяжении всей кризисной ситуации. Учитывая прогноз на развитие аналогичных ситуаций в будущем, для сохранения здоровья и работоспособности сотрудников в МО необходимо создание специализированных служб психологической помощи и поддержки персонала.

Данное предложение соответствует тому, что представлено в ряде ранее опубликованных работ [13–15], в которых было продемонстрировано, что комплекс мер, включающих четкую коммуникацию, доступ к адекватным средствам защиты, соблюдение режима труда и отдыха, а также организационная и психологическая поддержка не только позволяют скорректировать психоэмоциональное состояние сотрудников, но и способствуют предупреждению их заболевания COVID-19 в ближайшей и отдаленной перспективе.

Помимо этого, при выполнении исследования было установлено, что у сотрудников МО – реконвалесцентов

Таблица 3. Характеристика уровня тревожности и депрессии у сотрудников МО по шкале HADS
Table 3. Characteristics of the level of anxiety and depression in healthcare facility workers according to the HADS

Субшкала для оценки	Интерпретация	Болевшие COVID-19, n = 171		Не болевшие COVID-19, n = 250		p
		абс.	%	абс.	%	
Тревоги	Нормальное состояние	128	74,9	213	85,2	0,008
	Субклиническая тревога	20	11,6	24	9,6	0,490
	Клиническая тревога	23	13,5	13	5,2	0,003
Депрессии	Нормальное состояние	132	77,2	223	89,2	< 0,001
	Субклиническая депрессия	25	14,6	11	4,4	< 0,001
	Клиническая депрессия	14	8,2	16	6,4	0,484

COVID-19 частота и степень выраженности расстройств аффективной сферы и астенических проявлений были значительно выше, чем в группе интактных по заболеванию. Результаты, полученные нами, в высокой степени коррелируют с данными других авторов. В ряде работ было показано, что пандемия COVID-19 оказала серьезное влияние на психологическое здоровье населения всего мира, и в большей степени это касалось именно тех, кто перенес заболевание.

Так, в исследовании В. Sensoy и соавт. [16] был определен статистически значимый более высокий уровень депрессии и тревожности в группе реконвалесцентов COVID-19 по сравнению с интактными лицами (44 и 24% соответственно). При этом авторы выявили более высокую частоту тревожных расстройств у госпитализированных пациентов по сравнению с амбулаторной группой.

В метаанализе, проведенном J. Deng и соавт. [17] для оценки частоты депрессии, тревоги и нарушений сна у реконвалесцентов COVID-19, было продемонстрировано, что общая распространенность депрессии составила 45% (95% ДИ 37–54%), тревоги – 47% (95% ДИ 37–57%), нарушений сна – 34% (95% ДИ 19–50%).

В публикации И.А. Золотовской и соавт. [18] было показано, что пациенты часто в течение нескольких месяцев после перенесенного COVID-19 описывают такие проявления астенического синдрома, как слабость, высокую утомляемость, усталость при физической и умственной нагрузке, снижение памяти, концентрации внимания, расстройства сна, головную боль и головокружение.

Результаты исследований других авторов в целом соответствуют полученным нами данным по частоте выявления расстройств аффективной сферы и астенических проявлений у переболевших COVID-19, что также подтверждает необходимость внедрения профессиональной психологической помощи и поддержки для персонала в МО, в том числе с целью реабилитации переболевших COVID-19 сотрудников.

Заключение

Таким образом, по итогам проведенного исследования получены новые данные об особенностях субъективного восприятия и реагирования на стресс сотруд-

ников МО в разные периоды пандемии COVID-19. Показано, что группами риска по неконструктивным формам восприятия стресса являются сотрудники женского пола со стажем работы до 5 лет, которые оказывали помощь пациентам с коронавирусной инфекцией и/или сами перенесли это заболевание. При этом практически у всех категорий сотрудников МО были выявлены определенные сложности в самостоятельном конструктивном преодолении стресса. Было установлено, что работники, которые перенесли COVID-19, более подвержены нарушениям аффективной сферы, психопатологическим расстройствам. Полученные результаты ставят задачи оперативного предоставления профессиональной психологической помощи МР непосредственно в МО посредством создания специализированных служб и отделов.

Литература/References

- Щелканов М.Ю., Колобухина Л.В., Бургасова О.А., Кружкова И.С., Малеев В.В. COVID-19: этиология, клиника, лечение. *Инфекция и иммунитет* 2020; 10(3): 421–45. doi: 10.15789/2220-7619-CEC-1473
 Shchelkanov M.Yu., Kolobukhina L.V., Burgasova O.A., Kruzhkova I.S., Maleev V.V. [COVID-19: etiology, clinical picture, treatment]. *Russian Journal of Infection and Immunity* 2020; 10(3): 421–45. (In Russ.). doi: 10.15789/2220-7619-CEC-1473
- Брико Н.И., Каграманян И.Н., Никифоров В.В., Суранова Т.Г., Чернявская О.П., Полежаева Н.А. Пандемия COVID-19. Меры борьбы с ее распространением в Российской Федерации. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика* 2020; 19(2): 4–12. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-2-4-12>.
 Briko N.I., Kagramanyan I.N., Nikiforov V.V., Suranova T.G., Chernyavskaya O.P., Polezhaeva N.A. [Pandemic COVID-19. [Prevention Measures in the Russian Federation]. *Epidemiology and Vaccinal Prevention* 2020; 19(2): 4–12. (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-2-4-12>
- Коронавирус. Онлайн-карта коронавирусной инфекции. Статистика [Электронный ресурс]. <https://coronavirus-monitor.info/>
 [The coronavirus. Online map of coronavirus infection. Statistics. [Electronic resource]. (In Russ.). <https://coronavirus-monitor.info/>

Таблица 4. Характеристика выраженности астении у сотрудников МО по шкале MFI-20
Table 4. Characteristics of the severity of asthenia in healthcare facility workers according to the MFI-20 scale

Субшкала для оценки	Интерпретация	Болевшие COVID-19, n = 171		Не болевшие COVID-19, n = 250		p
		абс.	%	абс.	%	
Общей астении	Нормальное состояние	94	55,0	178	71,2	< 0,001
	Проявления астенического синдрома	77	45,0	72	28,8	
Пониженной активности	Нормальное состояние	109	63,7	199	79,6	< 0,001
	Проявления астенического синдрома	62	36,3	51	20,4	
Снижения мотивации	Нормальное состояние	144	84,2	233	93,2	0,004
	Проявления астенического синдрома	27	15,8	17	6,8	
Физической астении	Нормальное состояние	119	69,6	208	83,2	< 0,001
	Проявления астенического синдрома	52	30,4	42	16,8	
Психической астении	Нормальное состояние	127	74,3	196	78,4	0,325
	Проявления астенического синдрома	44	25,7	54	21,6	

4. Jin Y., Yang H., Ji W., Wu W., Chen S., Zhang W. et al. Virology, Epidemiology, Pathogenesis, and Control of COVID-19. *Viruses* 2020; 12(4): 372. doi: 10.3390/v12040372
5. Hunter E., Price D.A., Murphy E., van der Loeff I.S., Baker K.F., Lendrem D. et al. First experience of COVID-19 screening of health-care workers in England. *Lancet* 2020; 395(10234): e77–e78. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30970-3
6. Chou R., Dana T., Buckley D.I., Selph S., Fu R., Totten A.M. Epidemiology of and Risk Factors for Coronavirus Infection in Health Care Workers: A Living Rapid Review. *Ann. Intern. Med.* 2020; 173(2): 120–36. doi: 10.7326/M20-1632
7. Calò F., Russo A., Camaioni C., De Pascalis S., Coppola N. Burden, risk assessment, surveillance and management of SARS-CoV-2 infection in health workers: a scoping review. *Infect. Dis. Poverty* 2020; 9(1): 139. doi: 10.1186/s40249-020-00756-6
8. 8El-Hage W., Hingray C., Lemogne C., Yrondi A., Brunault P., Bienvenu T. et al. Health professionals facing the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic: What are the mental health risks? *Encephale* 2020; 46(3S): S73–80. doi: 10.1016/j.encep.2020.04.008
9. Холмогорова А.Б., Петриков С.С., Суроегина А.Ю., Микита О.Ю., Рой А.П., Рахманина А.А. Профессиональное выгорание и его факторы у медицинских работников, участвующих в оказании помощи больным COVID-19 на разных этапах пандемии. Неотложная медицинская помощь. Журнал им. Н.В. Склифосовского 2020; 9(3): 321–37. doi: 10.23934/2223-9022-2020-9-3-321-337
Holmogorova A.B., Petrikov S.S., Suroegina A.Yu., Mikita O.Yu., Roj A.P., Rahmanina A.A. [Professional burnout and its factors in medical workers involved in providing care to COVID-19 patients at different stages of the pandemic]. *Russian Sklifosovsky Journal «Emergency Medical Care»* 2020; 9(3): 321–37. (In Russ.). doi: 10.23934/2223-9022-2020-9-3-321-337
10. Царанов К.Н., Жильцов В.А., Климова Е.М., Тарбастаев А.Г. Восприятие угрозы личной безопасности в условиях пандемии COVID-19 медицинскими сотрудниками США и России. Вестник Московского государственного областного университета (электронный журнал) 2020; (2): 236–47. doi: 10.18384/2224-0209-2020-2-1008
Caranov K.N., Zhil'tsov V.A., Klimova E.M., Tarbastaev A.G. [Perception of the threat to personal safety in the context of the COVID-19 pandemic by medical staff of the United States and Russia]. *Bulletin of Moscow Region State University* 2020; (2): 236–47. (In Russ.). <https://doi.org/10.18384/2224-0209-2020-2-1008>
11. Кононов А.Н. Тревога о будущем в условиях пандемии коронавирусной инфекции: исследование методом контент-анализа. Вестник Московского государственного областного университета. Серия: Психологические науки 2020; (3): 18–28. <https://doi.org/10.18384/2310-7235-2020-3-18-28>
Kononov A.N. [Anxiety about the future in the context of a coronavirus pandemic: a study by content analysis]. *Bulletin of the Moscow Region State University. Series: Psychology* 2020; (3): 18–28. (In Russ.). <https://doi.org/10.18384/2310-7235-2020-3-18-28>
12. Пискунова В.В. Психологическая готовность будущих медицинских сестер к оказанию медицинских услуг в условиях пандемии. Вестник Прикамского социального института 2020; 2(86): 57–9.
Piskunova V.V. [Psychological readiness of future nurses to provide medical services in a pandemic]. *Bulletin of the Prikamsky Social Institute* 2020; 2(86): 57–9. (In Russ.).
13. Blake H., Bermingham F., Johnson G., Tabner A. Mitigating the Psychological Impact of COVID-19 on Healthcare Workers: A Digital Learning Package. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2020; 9(17): 2997. doi: 10.3390/ijerph17092997
14. Ho C.S., Chee C.Y., Ho R.C. Mental Health Strategies to Combat the Psychological Impact of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Beyond Paranoia and Panic. *Ann. Acad. Med. Singap.* 2020; 49(3): 155–60. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32200399/>
15. Li W., Yuan Y., Liu Z.-H., Zhao Y.J., Zhang Q., Zhang L. et al. Progression of Mental Health Services during the COVID-19 Outbreak in China. *Int. J. Biol. Sci.* 2020; 16(10): 1732–8. doi: 10.7150/ijbs.45120
16. Sensoy B., Gunes A., Ari S. Anxiety and depression levels in COVID-19 disease and their relation to hypertension. *Clin. Exp. Hypertens.* 2021; 43(3): 237–41. doi: 10.1080/10641963.2020.1847132
17. Deng J., Zhou F., Hou W., Silver Z., Wong C.Y., Chang O. et al. The prevalence of depression, anxiety, and sleep disturbances in COVID-19 patients: a meta-analysis. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2021; 1486(1): 90–111. doi: 10.1111/nyas.14506
18. Золотовская И.А., Шацкая П.Р., Давыдкин И.Л., Шавловская О.А. Астенический синдром у пациентов, перенесших COVID-19. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2021; 121(4): 25–30. <https://doi.org/10.17116/jnevro202112104125>
Zolotovskaya I.A., Shatskaia P.R., Davydkin I.L., Shavlovskaya O.A. [Post-COVID-19 asthenic syndrome]. *Journal of Neurology and Psychiatry named after S.S. Korsakov* 2021; 121(4): 25–30. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202112104125>

Поступила 15.08.2022

Received 15.08.2022

Принята в печать 11.10.2022

Accepted 11.10.2022

Сведения об авторах:

Платонова Татьяна Александровна — к.м.н., заведующая эпидемиологическим отделом, врач-эпидемиолог, Европейский медицинский центр «УГМК-Здоровье»; ассистент кафедры эпидемиологии, социальной гигиены и организации Госсанэпидслужбы, Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург, Россия; fill.1990@inbox.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5441-854X>

Губкова Алла Александровна — д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, профессор кафедры эпидемиологии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России, Москва, Россия; allagolubkova@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4812-2165>

Скляр Михаил Семенович — д.м.н., генеральный директор, Европейский медицинский центр «УГМК-Здоровье», Екатеринбург, Россия; info@ugmk-clinic.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1692-522X>

Дьяченко Елена Васильевна — к.п.н., доцент, руководитель, Центр компетенций, Уральский государственный медицинский университет Минздрава России, Екатеринбург, Россия; al-dyachenko@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2221-5614>

Шахова Кира Владимировна — директор по персоналу, Европейский медицинский центр «УГМК-Здоровье»;

Екатеринбург, Россия; LytovaKV@ugmk-clinic.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7929-8599>

Рожков Михаил Сергеевич – лаборант-исследователь лаборатории когнитивно-поведенческих исследований человека, Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина, Екатеринбург, Россия; vashevsio@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9542-6917>

Томенко Татьяна Рафаиловна – к.м.н., заведующая, Центр мозговых дисфункций и эпилепсии, Европейский медицинский центр «УГМК-Здоровье»; заведующая лабораторией когнитивно-поведенческих исследований человека, Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина; ассистент кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики, Уральский государственный медицинский университет Минздрава России, Екатеринбург, Россия; TomenkoTR@ugmk-clinic.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0652-1996>

Information about the authors:

Tatiana A. Platonova, Cand. Med. Sci., Head, Department of Epidemiology; Epidemiologist, European Medical Center «UMMC-Health»; Assistant, Department of Epidemiology, Social Hygiene and Organization of the State Sanitary and Epidemiological Service, Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia; fill.1990@inbox.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5441-854X>

Professor **Alla A. Golubkova**, MD; Leading Researcher, Laboratory of Healthcare-Associated Infections, Central Research Institute of Epidemiology, Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being; Professor, Department of Epidemiology, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; allagolubkova@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4812-2165>

Mikhail S. Sklyar, MD, Director General, Medical Center «UMMC-Health», Yekaterinburg, Russia; info@ugmk-clinic.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1692-522X>

Elena V. Dyachenko, Cand. Psych. Sci., Associate Professor, Head, Competence Center, Ural State Medical University, Ministry of Health of Russia, Yekaterinburg, Russia; aldyachenko@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2221-5614>

Kira V. Shakhova, HR Director, European Medical Center «UMMC-Health», Yekaterinburg, Russia; LytovaKV@ugmk-clinic.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7929-8599>

Mikhail S. Rozhkov, Laboratory Researcher, Human Cognitive Behavioral Research Laboratory, Ural Federal University named after the First President of Russia B.N. Yeltsin, Yekaterinburg, Russia; vashevsio@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9542-6917>

Tatiana R. Tomenko, Cand. Med. Sci., Head, Center for Brain Dysfunctions and Epilepsy, European Medical Center «UMMC-Health»; Head, Human Cognitive Behavioral Research Laboratory, Ural Federal University named after the First President of Russia B.N. Yeltsin, Yekaterinburg, Russia; Assistant Lecturer, Department of Neurology, Neurosurgery, and Medical Genetics, Ural State Medical University, Ministry of Health of Russia, Yekaterinburg, Russia; TomenkoTR@ugmk-clinic.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0652-1996>

Вклад авторов. *Платонова Т.А.* – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, статистическая обработка данных, написание текста; *Голубкова А.А.* – концепция и дизайн исследования, редактирование; *Скляр М.С.* – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала; *Дьяченко Е.В.* – концепция и дизайн исследования, редактирование; *Шахова К.В.* – сбор и обработка материала, написание текста; *Рожков М.С.* – сбор и обработка материала, статистическая обработка данных; *Томенко Т.Р.* – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала.

Authors contributions. *Platonova T.A.* – concept and design of the investigation, material collection and processing, statistical data processing, writing the text; *Golubkova A.A.* – concept and design of the investigation, editing; *Sklyar M.S.* – concept and design of the investigation, material collection and processing; *Dyachenk E.V.* – concept and design of the investigation, editing; *Shakhova K.V.* – material collection and processing; writing the text; *Rozhkov M.S.* – material collection and processing, statistical data processing; *Tomenko T.R.* – concept and design of the investigation, material collection and processing.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare that there are no possible conflicts of interest.

© Коллектив авторов, 2023

DOI: 10.18565/epidem.2023.13.1.78–82

Ж.Б. ПОНЕЖЕВА¹, В.Г. АКИМКИН¹, И.В. МАННАНОВА¹, С.В. УГЛЕВА¹, С.Е. ДУГАНОВА², С.В. ШАБАЛИНА¹**ВЗАИМОСВЯЗЬ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ С ВЫРАЖЕННОСТЬЮ
ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С**¹Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия;²Клиническая инфекционная больница № 2, Москва, Россия

Цель исследования. Выявление взаимосвязи иммунологических показателей с выраженностью фиброза печени у больных хроническим гепатитом С.

Материалы и методы. Обследованы 69 мужчин и 48 женщин (средний возраст $45,7 \pm 2,1$ года) с подтвержденным диагнозом хронического гепатита С (ХГС). Изучали количество и функциональную активность субпопуляций Т-лимфоцитов методом проточной цитофлуориметрии на цитометре EPICS XL (Beckman Coulter, США). Концентрацию интерферонов (ИФН- α , - γ , - λ) в сыворотке крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа. Фиброэластометрию печени проводили на аппарате «Фиброскан 502» (Echosens, Франция), а стадию фиброза печени (ФП) определяли по шкале METAVIR.

Результаты. У больных ХГС на всех стадиях ФП выявлялось повышение общего количества Т-лимфоцитов, Т-хелперов. Показано значимое снижение количества В-лимфоцитов у пациентов со стадиями F3 и F4. Выявлена тенденция к снижению концентрации ИФН- α и повышению уровня ИФН- λ с прогрессированием стадии ФП.

Заключение. Полученные данные не только подтверждают мнение о выраженном иммуносупрессивном действии гепатита С, но и подчеркивают значимость Т-клеточного иммунитета и ИФН- γ в прогнозе выраженного ФП.

Ключевые слова: хронический гепатит С, иммунный статус, интерфероны, клеточный иммунитет, генотип, фиброз печени.

Для цитирования: Понезева Ж.Б., Акимкин В.Г., Маннанова И.В., Углева С.В., Дуганова С.Е., Шабалина С.В. Взаимосвязь иммунологических показателей с выраженностью фиброза печени у больных хроническим гепатитом С. Эпидемиол. инфекц. болезни. Актуал. вопр. 2023;13(1): 78–82

DOI: 10.18565/epidem.2023.13.1.78–82

Zh.B. PONEZHEVA¹, V.G. AKIMKIN¹, I.V. MANNANOVA¹, S.V. UGLEVA¹, S.E. DUGANOVA², S.V. SHABALINA¹**RELATIONSHIP BETWEEN IMMUNOLOGICAL PARAMETERS AND THE SEVERITY OF LIVER
FIBROSIS IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C**¹Central Research Institute of Epidemiology, Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being, Moscow, Russia²Clinical Infectious Diseases Hospital Two, Moscow, Russia

Objective. To identify the relationship between immunological parameters and the severity of liver fibrosis (LF) in patients with chronic hepatitis C (CHC).

Subjects and methods. Examinations were made in 69 men and 48 women (mean age 45.7 ± 2.1 years) with a confirmed diagnosis of CHC. The number and functional activity of T lymphocyte subpopulations were studied by flow cytofluorometry using an EPICS XL cytometer (Beckman Coulter, USA). The serum concentration of interferons (IFN- α , IFN- γ , and IFN- λ) was estimated by an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Liver fibroelastometry was performed using a Fibroskan 502 device (Echosens, France), whereas the stage of fibrosis was determined using the METAVIR scoring system.

Results. An increase in the total number of T lymphocytes and T helper cells was detected in patients with CHC at all stages of LF. A significant decrease was found in B lymphocytes in patients with fibrosis stages F3 and F4. There was a tendency of IFN- α to decrease and IFN- λ to increase with progression of fibrosis stage.

Conclusion. The findings not only confirm the opinion about the pronounced immunosuppressive effect of viral hepatitis C, but also emphasize the importance of T cell immunity and IFN- γ in the prognosis of severe LF.

Keywords: chronic hepatitis C, immune status, interferons, cell immunity, genotype, liver fibrosis.

For citations: Ponezheva Zh.B., Akimkin V.G., Mannanova I.V., Ugleva S.V., Duganova S.E., Shabalina S.V. Relationship between immunological parameters and the severity of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. Epidemiology and infectious diseases. Current items 2023; 13(1): 78–82. (In Russ.).

DOI: 10.18565/epidem.2023.13.1.78–82

На сегодняшний день в научном и практическом аспекте весьма актуальным остается освещение вопросов, касающихся особенностей эпидемиологии, иммунологии, клинических проявлений и терапии гепатита С (ГС). Эпидемический процесс ГС в последние годы характеризуется увеличением частоты хронических форм, снижением возраста больных, ростом показателей смертности от цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы [1–4]. Это связано с тем, что вирус гепатита С (ВГС) имеет ярко выраженную гетерогенность и характеризуется формированием огромного числа квазивирусов. Кроме того, известно, что именно ГС занимает доминирующее положение среди посттрансфузионных вирусных гепатитов, обладает наибольшим хронизирующим потенциалом и является одной из основных причин формирования всей группы хронических болезней печени [4–6]. Частота хронизации после перенесенного острого ГС может достигать 85% [7]. Такой высокий процент хронизации ГС заставляет исследователей задуматься об эффективных средствах борьбы с этой инфекцией. В настоящее время проводятся широкие дискуссии о правильном выборе препаратов, дозировании, длительности лечения, новых схемах, критериях оценки проведенной терапии [8]. Однако, несмотря на множество исследований, которые проводятся с целью правильного выбора лекарственных препаратов и схем лечения, эти вопросы остаются далекими от совершенства. По данным разных авторов, эффективность лечения у больных ХГС с ВГС генотипа 1 не превышает 46–51%, а у больных с ВГС других генотипов – 65–80% [9]. Известно, что на конечные результаты лечения влияет множество факторов как со стороны вируса, так и со стороны «хозяина»: наиболее важными прогностическими факторами вируса являются его генотип и исходная ВН, среди многочисленных факторов «хозяина» значительную роль играют иммунологические особенности больного [10]. Исследования системы иммунитета больных ХГС, его зависимости от результатов противовирусной терапии и, следовательно, от выраженности ФП в обнаруженных нами источниках литературы фрагментарны и неоднозначны. Между тем эти вопросы имеют большое теоретическое и практическое значение, так как позволяют глубже понять патогенез ХГС, а значит, выработать прогностические критерии ответа на лечение и совершенствовать существующие схемы терапии. Все вышеизложенное обусловило необходимость проведения данного исследования.

Цель исследования – выявление взаимосвязи иммунологических показателей с выраженностью ФП у больных ХГС.

Материалы и методы

На базе клинического отдела инфекционной патологии Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора (далее – ЦНИИЭ) были обследованы 117 пациентов с подтвержденным диагнозом ХГС в возрасте от 18 до 80 лет, находящихся на диспансерном учете не менее 3 лет. Пациенты были отобраны с учетом отсутствия отягощающих анамнез состояний: сопутствующих заболеваний (ВИЧ-инфекция, тубер-

кулез, метаболический синдром, сахарный диабет, ожирение 2-й степени и выше, неалкогольная жировая болезнь печени, бронхиальная астма, заболевания щитовидной железы, аутоиммунные и онкологические заболевания). Контрольная группа состояла из 30 здоровых лиц, не имевших на момент обследования жалоб и отклонений клинико-лабораторных показателей.

Всем пациентам, находящимся под наблюдением, проводили комплексное клинико-лабораторное и инструментальное обследование с обязательным проведением фиброэластометрии. Все больные были обследованы по единому плану: стандартное лабораторное обследование (общий и биохимический анализ крови). РНК ВГС в сыворотке крови определяли методом ПЦР с использованием тест-системы «АмплиСенс НCV-Монитор», генотипирование ВГС проводили методом ПЦР с помощью коммерческой тест-системы «АмплиСенс НCV-генотип» (ЦНИИЭ).

Анализ иммунологических параметров у больных ХГС включал определение количества и функциональной активности субпопуляций Т-лимфоцитов. Исследование стандартной панели субпопуляционного состава лимфоцитов и дополнительные панели окрашивания для определения числа циркулирующих лимфоцитов, экспрессирующих цепь 2 рецептора ИФН- α/β и α -цепи рецептора ИФН- γ (CD118⁺, CD119⁺) в периферической крови, проводили методом проточной цитофлюориметрии на цитометре EPICS XL (Beckman Coulter, США).

Концентрации интерферонов (ИФН- α , - γ , - λ) в сыворотке крови определяли методом твердофазного ИФА, используя наборы Bioscience, с автоматической обработкой микропланшетным ридером Anthos 2020 (Anthos Labtec Instruments GmbH, Австрия) при длине волны 450 нм с коррекцией 620 нм с построением стандартной кривой зависимости оптической плотности и концентрации исследуемых цитокинов согласно инструкциям производителя.

Фиброэластометрию печени проводили на аппарате «Фиброскан 502» (Echosens, Франция), а стадии ФП определяли по шкале METAVIR.

Статистический анализ результатов проводили с помощью программ IBM SPSS Statistics 24 (IBM) и Microsoft Office Excel 2016 (Microsoft). Сравнение двух групп при анализе показателей, измеряемых в количественной шкале и имеющих нормальное распределение, осуществляли с применением параметрического t-критерия Стьюдента для независимых групп.

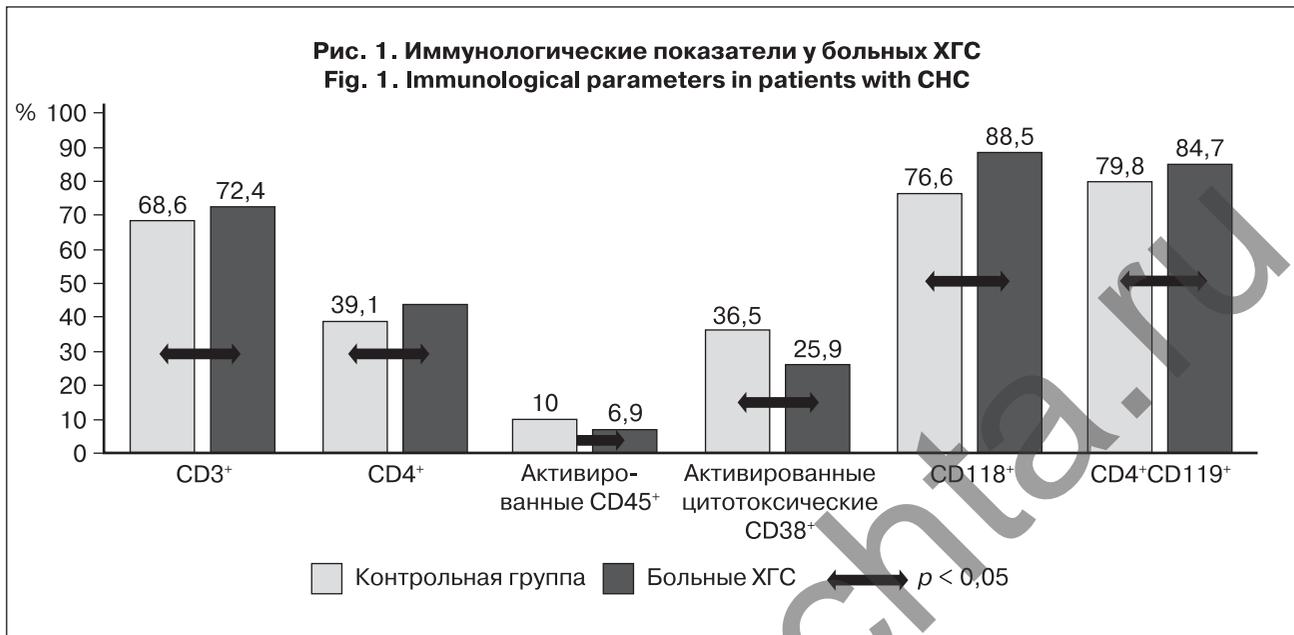
Результаты и обсуждение

Среди обследованных было 69 (59%) мужчин и 48 (41%) женщин. Средний возраст пациентов основной группы составил $45,7 \pm 2,1$ года. По результатам фиброэластометрии пациенты были разделены на 4 группы в зависимости от стадии ФП: F0–F1 – 38 пациентов, F2 – 25, F3 – 25 и F4 – 29.

При анализе иммунологических показателей у больных ХГС в сравнении с группой контроля было обнаружено достоверное повышение уровней CD3⁺, CD4⁺ и CD118⁺-лимфоцитов, Т-хелперов, экспрессирующих CD119⁺ (CD4⁺CD119⁺) ($p < 0,05$), а средние значения активированных CD45⁺ и CD38⁺ достоверно снижены ($p < 0,05$), различия по другим иммунологическим показателям не выявили достоверности (рис. 1).

Анализ иммунологических параметров у больных ХГС на каждой стадии ФП показал разнонаправ-

¹Маннанова И.В. Клинико-патогенетическое значение иммунного статуса в формировании фиброза печени у больных хроническим гепатитом С. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2019. [https://www.crie.ru/pdf/avtorel1\(mannanova\).pdf](https://www.crie.ru/pdf/avtorel1(mannanova).pdf)



ленные изменения: так, у больных ХГС со стадией ФП F0–F1 отмечено достоверное повышение общего количества Т-лимфоцитов, Т-хелперов и иммунорегуляторного индекса на фоне снижения общего количества цитотоксических Т-лимфоцитов (ЦТЛ). Для таких пациентов характерно значимое снижение степени ранней и средней активации (популяции CD45⁺CD3⁺CD8⁺CD38⁺ и доли ЦТЛ, несущих на своей поверхности активационную молекулу CD38⁺), а также повышение количества CD118⁺-лимфоцитов по сравнению с контрольной группой. При этом особо важное значение имеют выявленные различия между этой группой больных и группой со стадией F4: у больных ХГС на стадии F0–F1 были достоверно повышены уровень активированных Т-лимфоцитов, несущих рецептор CD119⁺ (CD45⁺CD4⁺CD119⁺), и количество лимфоцитов, продуцирующих ИФН-γ (CD4⁺CD119⁺). У больных ХГС со стадией F2, как и при стадии F0–F1, отмечено повышение общего количества Т-лимфоцитов, Т-хелперов, снижение НКТ-клеток и достоверное снижение активности ЦТЛ на фоне значимого нарастания популяции экспрессирующей CD118⁺.

Иммунограмма пациентов ХГС со стадией F3 характеризовалась повышением уровня общих Т-лимфоцитов и достоверным, по сравнению с группой контроля, снижением В-лимфоцитов, а уровень ЦТЛ и иммунорегуляторного индекса постепенно нарастал, возвращаясь к нормальным значениям. При этом происходило нарастание количества НК- и НКТ-клеток, уровней активированных ЦТЛ (CD45⁺CD3⁺CD8⁺CD38⁺) и доли ЦТЛ, несущих на своей поверхности молекулу CD38⁺.

Значительный рост числа общих Т-лимфоцитов, нарастание числа Т-хелперов, значимое снижение В-лимфоцитов, достоверное увеличение уровня CD118⁺ ($p = 0,021$), активированных ЦТЛ, экспрессирующих маркер CD38⁺ ($p = 0,04$), и лимфоцитов, продуцирующих CD119⁺ ($p = 0,031$), характеризовали иммунограмму у больных со стадией ФП F4.

Таким образом, было показано, что наиболее отчетливые изменения иммунологических показателей выявлены при выраженном ФП (F3–F4).

Очень важно было показать взаимосвязь между иммунологическими данными и стадией ФП. Для этого были проанализированы средние значения эластичности печеночной паренхимы по шкале METAVIR (в кПа) в зависимости от стадии ФП. Для пациентов со стадией ФП F0–F1 эластичность печени составляла $5,5 \pm 0,2$ кПа, со стадией F2 – $8,2 \pm 0,1$ кПа, со стадией F3 – $10,6 \pm 0,2$ кПа и со стадией F4 – $22,1 \pm 1,3$ кПа. Убедительные корреляционные связи были выявлены у больных с выраженным ФП (F3–F4): положительная связь умеренной силы определялась между F3 и уровнями CD4⁺ и CD119⁺ ($r = 0,463$; $p = 0,040$); положительная корреляционная связь отмечена между ФП F4 и показателями В-клеток и активацией Т-лимфоцитов (активированные ЦТЛ, доля активированных ЦТЛ, несущих маркер CD38⁺, а также лимфоцитов, экспрессирующих на своей поверхности молекулу HLA-DR).

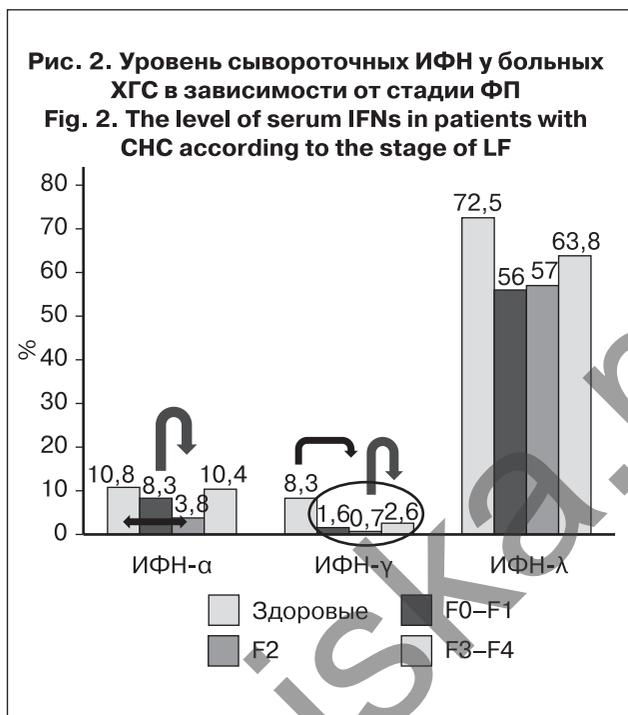
В ходе корреляционного анализа для выраженного ФП (F3–F4) установлены сильная положительная связь количества CD119⁺ с уровнем Т-хелперов, экспрессирующих ИФН-γ ($r = 0,807$; $p = 0,001$), а также умеренной силы взаимосвязь CD119⁺ с уровнем CD45⁺CD4⁺CD119⁺ ($r = 0,494$; $p = 0,001$). Установлены положительные умеренные взаимосвязи между количеством CD4⁺ и CD45⁺, экспрессирующих ИФН-γ ($r = 0,492$; $p = 0,004$). Эти данные подтверждают значимость Т-клеточного иммунитета и ИФН-γ в прогнозе выраженного ФП.

При проведении связи интерфероновой системы в зависимости от стадии ФП была выявлена тенденция к снижению концентрации ИФН-α и повышению уровня ИФН-λ с прогрессированием стадии ФП. Сравнительный анализ показателей ИФН-γ у больных с выраженным фиброзом и стадиями F0–F2 выявил достоверное увеличение этого показателя у больных со стадиями F3–F4 ($p < 0,05$) (рис. 2).

Поскольку ФП развивается постепенно, и на его развитие влияют многочисленные факторы, было важно рассчитать относительный риск таких факторов, как пол, длительность инфицирования ВГС, генотип и ВН, что имеет первостепенное значение для развития выраженного ФП у больных ХГС (см. таблицу). Было показано, что все исследуемые факторы повышают риск развития выраженного ФП у больных ХГС.

Таблица. Факторы риска, влияющие на развитие ФП
Table. Risk factors influencing the development of LF

Фактор риска	Относительный риск	95% ДИ	Комментарии
Мужской пол	1,149	0,799–1,654	Мужской пол повышает частоту развития выраженного ФП
Длительность инфицирования ВГС свыше 10 лет	2,157	1,46–3,186	У больных, инфицированных более 10 лет, частота развития F3–F4 выше
ВГС генотипа 1	1,144	0,804–1,626	У больных с 1-м генотипом ВГС частота развития F3–F4 выше
Высокая ВН (более 800 000 МЕ/мл)	1,539	1,054–2,248	Высокая ВН повышает частоту развития выраженного ФП



Заключение

Проведенное исследование выявило у больных ХГС с разными стадиями ФП значимое повышение общего количества Т-лимфоцитов, Т-хелперов. Значительное снижение количества В-лимфоцитов отмечено у больных со стадиями F3 и F4. Анализ интерфероновой системы выявил тенденцию к снижению концентрации ИФН-α и повышению уровня ИФН-λ с прогрессированием стадии ФП. Установлено, что у больных с выраженным ФП уровень ИФН-γ достоверно выше, чем у пациентов со стадиями ФП F0–F2. Для выраженного ФП (F3–F4) установлены сильная положительная связь количества CD119⁺ с уровнем Т-хелперов, экспрессирующих ИФН-γ ($r = 0,807$; $p = 0,001$), а также умеренной силы взаимосвязи CD119⁺ с уровнем CD45⁺CD4⁺CD119⁺ ($r = 0,494$; $p = 0,001$). Установлены положительные умеренные взаимосвязи между количеством CD4⁺ и CD45⁺, экспрессирующих ИФН-γ ($r = 0,492$; $p = 0,004$).

Полученные данные не только подтверждают мнение о выраженном иммуносупрессивном действии ВГС, но и подчеркивают значимость Т-клеточного иммунитета и ИФН-γ для прогноза выраженного ФП.

Литература/ References

- Акимкин В.Г., Семенов Т.А., Никитина Г.Ю., Годков М.А., Скворцов С.В. Эпидемиология гепатитов В и С в лечебно-профилактических учреждениях М.: Издательский дом «Бионика», 2013. 216 с.
Akimkin V.G., Semenenko T.A., Nikitina G.Yu., Godkov M.A., Skvortsov S.V. [Epidemiology of hepatitis B and C in medical institutions]. Moscow: Publishing house «Bionika», 2013. 216 p.
- Михайлов М.И., Кюрегян К.К., Малинникова Е.Ю., Исаева О.В., Карлсен А.А. и др. Вирусные гепатиты: прогнозы и проблемы. Эпидемиол. инфекц. болезни. Актуал. вопр. 2019; 9(1): 71–80. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/epidem.2019.9.1.71-80>
Mikhailov M.I., Kyuregyan K.K., Malinnikova E. Yu., Isaeva O.V., Karlsen A.A. et al. [Viral hepatitis: forecasts and problems]. Epidemiology and infectious diseases. Current items 2019; 9(1): 71–80. (In Russ.). DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/epidem.2019.9.1.71-80>
- Понежева Ж.Б., Маннанова И.В., Макашова В.В., Еровиченков А.А., Шабалина С.В., Горелов А.А. Клинико-лабораторная характеристика больных хроническим гепатитом С с выраженной депрессией интерферонового статуса. Инфекционные болезни 2021; 19(2): 60–4. DOI: [10.20953/1729-9225-2021-2-60-64](https://doi.org/10.20953/1729-9225-2021-2-60-64)
Ponezheva Zh.B., Mannanova I.V., Makashova V.V., Erovichenkov A.A., Shabalina S.V., Gorelov A.A. [Clinical and laboratory characteristics of patients with chronic hepatitis C with severe depression of interferon status]. Infectious Diseases 2021; 19(2): 60–4. (In Russ.). DOI: [10.20953/1729-9225-2021-2-60-64](https://doi.org/10.20953/1729-9225-2021-2-60-64)
- Report of the WISH Viral Hepatitis Forum 2018 https://burnet.edu.au/system/asset/file/3306/Report_of_the_WISH_Viral_Hepatitis_Forum_2018.pdf
- WHO Global hepatitis report, 2017. Адрес сайта <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789241565455>
- Грушко И.П., Романова Е.Б., Твердохлебова Т.И. Роль эндотелиальной дисфункции в патогенезе хронического гепатита С и способы ее коррекции. Эпидемиол. инфекц. болезни. Актуал. вопр. 2020; 10(2): 56–61. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/epidem.2020.10.2.56-61>
Grushko I.P., Romanova E.B., Tverdokhlebova T.I. [The role of endothelial dysfunction in the pathogenesis of chronic hepatitis C and methods for its correction]. Epidemiology and infectious diseases. Current items 2020; 10(2): 56–61. (In Russ.). DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/epidem.2020.10.2.56-61>
- Майер К. Гепатит и последствия гепатита. Пер. с нем. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2004. 720 с.
Mayer K. Hepatitis and the consequences of hepatitis. Translate from German. Moscow: GEOTAR-Media, 2004. 720 p. (In Russ.).

8. Wynn T.A. Common and unigue mechanisms regulate fibrosis in various fibroproliferative diseases. *J. Clin. Invest.* 2007; 117(3): 524–29.
9. Сюткин В.Е. Стратегия лечения больных ХГС на современном этапе. *Клиническая фармакология и терапия* 2008; (2): 16–8.
Syutkin V.E. [The strategy of treatment of patients with CHC at the present stage]. *Clinical pharmacology and therapy* 2008; (2): 16–8. (In Russ.).
10. Юшук Н.Д., Ивашкин В.Т., Климова Е.А., Маевская М.В., Знойко О.О., Шестакова И.В. и др. Рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом С. 3-е изд., испр. и доп. М.; ГЭОТАР-Медиа, 2017. 96 с.
Yushchuk N.D., Ivashkin V.T., Klimova E.A., Maevskaya M.V., Znojko O.O., Pavlov Ch.S., Shestakova I.V. et al. [Recommendations for the diagnosis and treatment of adult patients with hepatitis C]. 3rd ed., correct and additional. Moscow: GEOTAR-Media, 2017. 96 p. (In Russ.).

Поступила 12.09.2022

Received 12.09.2022

Принята в печать 16.12.2022

Accepted 16.12.2022

Сведения об авторах:

Понежева Жанна Бетовна – д.м.н., заведующая клиническим отделом инфекционной патологии, Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия; doktorim@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6539-4878>

Акимкин Василий Геннадьевич – академик РАН, д.м.н., профессор, директор, Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия; vgakimkin@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4228-9044>

Маннанова Ирина Владимировна – к.м.н., научный сотрудник клинического отдела инфекционной патологии, Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия; irinamenova07@rambler.ru

Углева Светлана Викторовна – д.м.н., доцент, консультант организационно-методического отдела административно-управленческого подразделения, Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия; uglevas@bk.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1322-0155>

Дуганова Светлана Евгеньевна – врач-инфекционист 4-го отделения ИКБ № 2, Москва, Россия; Svetlana-msk@rambler.ru

Шабалина Светлана Васильевна – д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник, Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия; svs2810@pcr.ru

Information about the authors:

Zhanna B. Ponezheva, MD, Head, Clinical Infectious Pathology Department, Central Research Institute of Epidemiology, Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being, Moscow, Russia; doktorim@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6539-4878>

Professor **Vasily G. Akimkin**, Academician of the Russian Academy of Sciences, MD, Director, Central Research Institute of Epidemiology, Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being, Moscow, Russia; vgakimkin@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4228-9044>

Irina V. Mannanova, Cand. Med. Sci., Researcher, Clinical Infectious Pathology Department, Central Research Institute of Epidemiology, Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being, Moscow, Russia; irinamenova07@rambler.ru

Svetlana V. Ugleva, MD, Associate Professor, Advisor, Organization and Guidance Department, Administrative Subdivision, Central Research Institute of Epidemiology, Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being, Moscow, Russia; uglevasv@rambler.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1322-0155>

Svetlana E. Duganova, MD, Infectiologist, Department Four, Clinical Infectious Diseases Hospital Two, Moscow City Healthcare Department, Moscow, Russia; Svetlana-msk@rambler.ru

Professor **Svetlana V. Shabalina**, MD, Leading Researcher, Central Research Institute of Epidemiology, Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being, Moscow, Russia; svs2810@pcr.ru

Вклад авторов. Все авторы внесли эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Authors contributions. All the authors have made an equivalent contribution to the preparation of the publication.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Conflict of interest. The authors declare that there are no possible conflicts of interest.

© Коллектив авторов, 2023

DOI: 10.18565/epidem.2023.13.1.83–6

Я. Е. САРАНСКАЯ, Л.М. КИСЕЛЕВА, А.А. САЧЕК

РЕГРЕСС ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С ПОСЛЕ КУРСА ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ ПРЕПАРАТАМИ ПРЯМОГО ПРОТИВОВИРУСНОГО ДЕЙСТВИЯ

Ульяновский государственный университет, Ульяновск, Россия

Цель исследования. Оценка динамики фиброза печени у пациентов с хроническим гепатитом С (ХГС), получивших курс противовирусной терапии препаратами прямого противовирусного действия.

Материалы и методы. Под наблюдением находились 59 больных ХГС с разными стадиями фиброза печени, получавшие противовирусную терапию препаратами прямого противовирусного действия по различным схемам от 8 до 16 нед. У всех пациентов ретроспективно оценивали динамику фиброза печеночной ткани на основании результатов фибросканирования. Стадия фиброза диагностирована с помощью вибрационно контролируемой транзистентной эластометрии, степени стеатоза – путем определения контролируемого параметра затухания на аппарате FibroScan® 530 Compact, Echosens (Франция).

Результаты. До старта противовирусной терапии ХГС стадия фиброза F4 по шкале METAVIR была установлена у 24 (40,7%) пациентов, после окончания лечения она сохранилась у 7 (11,9%).

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о регрессе стадии фиброза печени после завершения курса противовирусной терапии.

Ключевые слова: цирроз печени, хронический гепатит С, эластометрия, терапия препаратами прямого противовирусного действия, обратная динамика фиброза.

Для цитирования: Саранская Я.Е., Киселева Л.М., Сачек А.А. Регресс фиброза печени у пациентов с хроническим гепатитом С после курса противовирусной терапии препаратами прямого противовирусного действия. Эпидемиол. инфекц. болезни. Актуал. вопр. 2023; 13(1): 83–6

DOI: 10.18565/epidem.2023.13.1.83–6

YA.E. SARANSKAYA, L.M. KISELEVA, A.A. SACHEK

REGRESSION OF LIVER FIBROSIS IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C AFTER A CYCLE OF THERAPY WITH DIRECT-ACTING ANTIVIRALS

Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia

Objective. To assess the time course of changes in liver fibrosis (LF) in patients with chronic hepatitis C (CHC) who received a cycle of therapy with direct-acting antivirals.

Subjects and methods. Fifty-nine patients with CHC and different stages of LF, who received therapy with direct-acting antivirals according to different treatment regimens for 8 to 16 weeks, were followed up. In all the patients, the time course of changes in liver tissue fibrosis was retrospectively analyzed based on fibroscanning results. The stage of fibrosis was diagnosed using vibration-controlled transient elastometry; the degree of steatosis was assessed by the controlled attenuation parameter using the FibroScan® 530 Compact device, Echosens (France).

Results. According to the METAVIR scoring system, fibrosis stage F4 was established in 24 (40.7%) patients before the start of antiviral therapy for CHC; it persisted in 7 (11.9%) after the end of treatment.

Conclusion. The findings suggest that the stage of LF is reversed after completion of an antiviral therapy cycle.

Keywords: cirrhosis, chronic hepatitis C, elastometry, therapy with direct-acting antivirals, inverse fibrotic changes.

For citations: Saranskaya Ya.E., Kiseleva L.M., Sachek A.A. Regression of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C after a cycle of therapy with direct-acting antivirals. Epidemiology and infectious diseases. Current items 2023; 13(1): 83–6. (In Russ.).

DOI: 10.18565/epidem.2023.13.1.83–6

Хронический гепатит С (ХГС) является глобальной угрозой общественному здравоохранению во всем мире. В России число инфицированных вирусом гепатита С (ВГС) варьирует от 2,2 до 4,9 млн чел., но в 2019 г. лишь 15 662

пациента были обеспечены противовирусной терапией, направленной на полную элиминацию вируса¹. При естественном течении у 15–20% пациентов через 20 лет после инфицирования развивается цирроз печени (ЦП), явля-

ющийся ежегодно причиной смерти более 1,5 млн чел. В структуре смертности пациентов с хроническими заболеваниями печени одно из первых мест занимает цирроз в исходе гепатита С (ГС) [1]. России принадлежит одно из первых мест в мире по заболеваемости ЦП после Украины, Белоруссии и Литвы. В 2017 г. показатель заболеваемости декомпенсированным ЦП в России составлял 238 на 100 тыс. населения, для компенсированного цирроза он был в несколько раз выше – 2 253 на 100 тыс. населения [2].

Пациенты с ЦП (стадия фиброза F4 по шкале METAVIR), которым противовирусная терапия ГС необходима по жизненным показаниям, в 2017 г. составили 13,1%, со стадией F3 – 11,4%, с начальными стадиями F1 и F2 – 40,1% [3].

Лечение ХГС – актуальная проблема не только для России, но и для всего мирового сообщества. В связи с пандемией новой коронавирусной инфекции COVID-19 число пациентов, пролеченных от ГС, в 2020 г. по сравнению с 2017 г. снизилось на 30%. В условиях пандемии пациенты с ХГС находятся в зоне риска по развитию летального исхода, который у них увеличивается до 30% [4].

Основная цель противовирусной терапии препаратами прямого противовирусного действия – достижение устойчивого вирусологического ответа, который благодаря новым схемам терапии достигает 97% [5–7]. Эрадикация вируса приводит к нормализации уровня ферментов, улучшению функции органа и, как следствие, к регрессу фиброза печеночной ткани, что снижает риск развития ЦП [8–10]. Опубликовано незначительное количество данных о динамике фиброзных изменений в печеночной ткани после проведения курса противовирусной терапии ХГС.

Цель исследования – оценка динамики регресса фиброза печени (ФП) у пациентов с ХГС, получивших курс противовирусной терапии препаратами прямого противовирусного действия.

Материалы и методы

В период с 2018 по 2021 г. под нашим наблюдением находились 59 пациентов с ХГС, различными генотипами вируса и стадиями ФП от F1 до F4 по шкале METAVIR, которые получили противовирусную терапию препаратами прямого противовирусного действия по различным схемам (омбитасвир/паритапревир/ритонавир + дасабувир; глекапревир + пибрентасвир; софосбувир + даклатасвир в сочетании с рибавирином). Длительность терапии варьировала от 8 до 16 нед., определялась согласно клиническим рекомендациям и стандартам лечения. До начала противовирусной терапии всем пациентам была выполнена оценка фиброза и стеатоза печени путем комплексного фибросканирования, данное исследование повторно проведено после окончания курса терапии в период от 0 до 25 мес. у пациентов с устойчивым вирусологическим ответом.

Стадию ФП оценивали с помощью вибрационно контролируемой транзитной эластометрии, степени стеатоза – путем определения контролируемого параметра затухания на аппарате FibroScan® 530 Control с ультразвуковым датчиком (M+ и XL+) (Echosens, Франция). Стадию фиброза и степень стеатоза определяли с помощью соответствующих шкал интерпретации [11].

Золотым стандартом определения стадии фиброза является пункционная биопсия печени, которая имеет ряд противопоказаний и осложнений в отличие от комплексного

фибросканирования. Достоинство данного метода – возможность динамического наблюдения за морфологическими изменениями в структуре органа, возникающими после полной эрадикации ВГС.

Для градации стадии фиброза используется шкала METAVIR, которая является международным стандартом для оценки состояния печеночной ткани у пациентов с хроническими заболеваниями печени. В данной шкале выделяют 4 стадии, что дает возможность оценить процент соединительной ткани или рубцового замещения на месте гепатоцитов. Стадия F0–F1 соответствует нормальному состоянию структуры печени, на данном этапе можем обнаружить портальный фиброз без вовлечения перегородок (до 7,1 kPa); стадия F2 – начальная, при данном поражении обнаруживается портальный фиброз с вовлечением нескольких перегородок (от 7,2 до 9,4 kPa); стадия F3 соответствует продвинутому фиброзу – в процесс вовлечено множество перегородок, но развития ЦП не наступает (от 9,5 до 12,4 kPa для пациентов с ХГС; для пациентов, снятых с учета по ГС, данный показатель возрастает до 14,4 kPa), стадия F4 – глубокое нарушение архитектоники печени с образованием ложных долек, ЦП (от 12,5–14,5 до 75 kPa соответственно). Степень стеатоза диагностируется с помощью аналогичной шкалы: S0 – нормальный показатель (до 221 dB/m у пациентов с ХГС), замещение составляет от 0–4% нормальной печеночной ткани. При степени S1 (от 222 до 232 dB/m) замещено до 33% печени, при степени S2 (от 233 до 289 dB/m) – 66%, при степени S3 (которая начинается от 290 dB/m) – более 67% [11].

Достоверность различий определяли по критерию χ^2 МакНемара. Для подсчета статистического критерия значимости был использован «Калькулятор расчета статистической значимости различий», достоверным считали значения $p < 0,05$.

Результаты

В зависимости от стадии ФП пациенты были разделены на 4 группы. Стадия F4 установлена у 24 (40,7%) пациентов, размах kPa составил от 12,5 до 35,9, средний показатель – $20,0 \pm 7,4$ kPa. После лечения эластичность печени составила $12,4$ kPa $\pm 7,06$ kPa. Обратное развитие фиброза было установлено у 17 (70,8%) пациентов, из них стадия F3 зарегистрирована у 7 (41,2%) пациентов, F2 – также у 7 (41,2%), а у 3 (17,6%) пациентов фиброз уменьшился со стадии F4 до F0–F1 ($\chi^2=17$; $p < 0,001$).

Таким образом у 7 больных с F4 со средним показателем $19,4 \pm 4,9$ kPa до начала лечения выявлено уменьшение до $11,3 \pm 1,3$ kPa (F3). Эластичность печени улучшилась в 1,6 раза (максимальное снижение – с 24,7 до 13,0 kPa). У 7 чел. упругость печени до начала терапии была $16,7 \pm 4,1$ kPa, после лечения она составила $8,4 \pm 0,4$ kPa (F2) (максимальное снижение – с 23,6 до 7,9 kPa), то есть эластичность улучшилась в 2 раза. У 3 пациентов эластичность печени практически нормализовалась – с $15,2 \pm 3,1$ kPa при старте терапии до $5,28 \pm 0,9$ kPa (F0–F1) после лечения, произошло снижение показателей практически в 3 раза (наибольшая динамика с 18,8 до 5,4 kPa).

У 7 (29,2%) пациентов стадия фиброза осталась прежней – F4. Необходимо подчеркнуть, что у этих пациентов также выявлена положительная динамика в виде уменьшения kPa: с 20,8 до 18,0; с 35,9 до 13,6; с 30,3 до 28,5; с 21,4 до 14,8; с 41 до 36; с 18,8 до 15 и с 13,5 до 12,8. Средние показатели уменьшились с $25,9 \pm 10,0$ kPa до $19,8 \pm 8,9$ kPa (после окончания лечения). Регресс фиброза в этой группе варьировал от 0,7 до 22,3 kPa. У 8 (33,3%) пациентов было отмечено увеличение степени стеатоза печеночной ткани.

¹Отчет: закупки препаратов для лечения гепатита С в РФ за 2019–2020 гг. <https://www.itpcru.org/2020/07/27/otchet-zakupki-preparatov-dlya-lecheniya-gepatita-s-v-rf-za-2019-2020-gg/>

До старта терапии стадия F3 была у 14 (23,7%) пациентов, разброс показателей составил от 10,0 до 11,4 кПа (в среднем $10,9 \pm 0,7$ кПа), после лечения эластичность печени составила $7,4 \pm 1,5$ кПа. Обратное развитие фиброза было установлено у 11 (78,6%) пациентов: стадия F2 диагностирована у 6 (54,5%) чел., F0–F1 – у 5 (45,5%) пациентов. ($\chi^2 = 11; p < 0,001$).

У 6 чел. со стадией F3 при старте терапии со средним показателем $10,5 \pm 0,7$ кПа жесткость печени уменьшилась до $8,2 \pm 0,8$ кПа (F2) после лечения, показатели улучшились практически в 1,3 раза (максимальный регресс – с 11,1 до 8 кПа). У 5 больных произошла нормализация упругости печени с $11,1 \pm 0,5$ кПа до начала лечения до $5,7 \pm 0,9$ кПа (F0–F1), произошло уменьшение жесткости почти в 2 раза (максимально с 11,4 до 6,7 кПа).

У 3 (21,4%) пациентов стадия F3 осталась прежней также с положительной динамикой: показатели кПа уменьшились с 10,8 до 10,0; с 11,9 до 10,5 и с 10,9 до 9,9. Таким образом показатели изменились с $11,2 \pm 0,6$ кПа до начала лечения до $10,1 \pm 0,3$ кПа после его окончания. У пациентов отмечена положительная динамика в виде снижения степени стеатоза. Снижение показателя фиброза в данной группе составило от 0,8 до 6,6 кПа.

Стадия F2 до старта терапии зарегистрирована у 15 (25,42%) пациентов, показатель в кПа варьировал от 7,2 до 9,4 (в среднем $8,52 \pm 0,8$ кПа). После лечения эластичность печени составила $6,0 \pm 1,5$ кПа. У 11 (73,3%) пациентов диагностирована стадия F0–F1 после курса противовирусной терапии со средним показателем $5,4 \pm 1,4$ кПа при среднем показателе до лечения $8,4 \pm 0,7$ кПа, то есть наблюдалось улучшение упругости в 1,6 раза. Максимальное изменение – с 8,7 кПа при старте лечения до 3,5 кПа после его окончания ($\chi^2 = 11; p < 0,001$). У этих пациентов не выявлено тенденции к росту степени стеатоза. У 4 (26,7%) больных после завершения терапии сохранилась стадия F2, при этом одному из них исследование было выполнено в день окончания терапии ХГС, и динамика составила от 7,4 до 7,2 кПа. У остальных пациентов снизились показатели в кПа с 9,2 до 7,2; с 9,3 до 7,3. У одного пациента отсутствовала динамика по стадии ФП через 6 мес. восстановительного периода, соответствовавшая 9,4 кПа.

Таким образом, средние значения жесткости печени у пациентов этой группы изменились с $8,7 \pm 1,4$ кПа при старте терапии до $7,9 \pm 1,2$ кПа после ее окончания и восстановительного периода. Отмечено увеличение степени стеатоза после завершения курса противовирусной терапии. Обратная динамика ФП составила от 0–0,2 до 5,2 кПа.

Стадия фиброза F0–F1 до старта терапии была у 6 (10,2%) пациентов, размах в кПа составил от 5,4 до 6,1 (в среднем $5,8 \pm 0,2$ кПа), после лечения – $4,4 \pm 0,6$ кПа. ($p = 1$). Степень стеатоза снизилась, снижение показателя ФП составило от 0,5 до 2,5 кПа. Динамика ФП представлена в таблице.

Таблица 1. Динамика развития ФП
Table 1. Time course of changes in the development of LF

Стадия ФП	До начала лечения		После лечения		p
	n	%	n	%	
F4	24	40,7	7	11,9	< 0,001
F3	14	23,7	10	16,9	> 0,05
F2	15	25,4	17	28,8	> 0,05
F0–1	6	10,2	25	42,4	< 0,001
Всего	59	100	59	100	

Обсуждение

Результаты нашего исследования свидетельствуют о регрессе стадии ФП после завершения противовирусной терапии препаратами прямого противовирусного действия, аналогичные результаты получены и у рядом других авторов. В.Г. Морозов и соавт. [12] получили данные о регрессе ФП у 13 пациентов с переходом одного из них из стадии F4 в стадию F2 с максимальным снижением на 46,7 кПа. В исследованиях Y. Davidov и соавт. [13] и S. Nametner и соавт. [14] зарегистрирован регресс ФП у пациентов в стадию F1 при изначально продвинутых стадиях более чем в 45%. В.В. Макашова и соавт. [15] получили данные о снижении стадии фиброза F4 до F1 у 3 пациентов. Другие исследователи считают, что после эрадикации ВГС и снятия пациентов с учета возможно прогрессирование стадии ФП из-за наличия разнообразной сопутствующей патологии. К числу заболеваний, приводящих к прогрессированию фиброза, с высокой степенью доказательности в первую очередь можно отнести неалкогольную жировую болезнь печени, нарушение микрофлоры кишечника. Доказано также увеличение случаев коморбидной патологии в зависимости от стадии фиброза [15–17]. Динамика показателей степени стеатоза различна, что вызвано алиментарным поведением пациентов, метаболическим синдромом, обусловленным ХГС.

Заключение

Из общей когорты пациентов до старта противовирусной терапии ХГС стадия фиброза F4, соответствующая ЦП, была установлена у 24 (40,7%) пациентов, нормальная архитектура печени (стадия F0–F1) – только у 6 (10,2%). Выявлена обратная динамика фиброза печеночной ткани после курса терапии и восстановительного периода от 0 до 25 мес. в виде увеличения доли пациентов со стадией F0–F1 в 4 раза – с 10,2 до 42,4%, а доля больных со стадией F4 уменьшилась почти в 4 раза – с 40,7 до 11,9%.

Уменьшение удельного веса больных с выраженной стадией ФП (F3–F4) приводит к снижению частоты возникновения цирроза, что снижает общую смертность населения, страдающего от хронических заболеваний печени, увеличивает продолжительность и улучшает качество жизни пациентов.

Литература/References

1. Корнилова Е.Б., Ермолаева А.Д., Русанова М.Г., Андреев Д.А., Давыдовская М.В., Ермолаева Т.Н. и др. Стратегии лекарственного обеспечения пациентов с хроническим вирусным гепатитом С. Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология 2017; 10(3): 34–46. DOI:10.17749/2070-4909.2017.10.3.034-046 Kornilova E.V., Ermolaeva A.D., Rusanova M.G., Andreev D.A., Davydovskaya M.V., Ermolaeva T.N. et al. [The strategies of drug supply for patients with chronic hepatitis C. Farmakoeconomika]. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology 2017; 10(3): 34–46. (In Russ.). DOI: 10.17749/2070-4909.2017.10.3.034-046.
2. GBD 2017 Cirrhosis Collaborators. The global, regional, and national burden of cirrhosis by cause in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 Lancet Gastroenterol Hepatol 2020; (5): 245–66. DOI:10.1016/S2468-1253(19)30349-8 p.245-266.
3. Пименов Н.Н., Комарова С.В., Карандашова И.В., Цапкова Н.Н., Волчкова Е.В., Чуланов В.П. Гепатит С и его исходы в России: анализ заболеваемости распространенности и смертности до начала программы элиминации

- инфекции. *Инфекционные болезни* 2018; 16(3): 37–45. DOI: 10.20953/1729-9225-2018-3-37-45
- Pimenov N.N., Komarova S.V., Karandashova I.V., Tsapkova N.N., Volchkova E.V., Chulanov V.P. [Hepatitis C and its outcomes in Russia: an analysis of morbidity, prevalence and mortality before the start of the infection elimination program]. *Infectious Diseases* 2018; 16(3): 37–45. (In Russ.). DOI: 10.20953/1729-9225-2018-3-37-45.
4. SECURE-Cirrhosis COVID-HEP Combined. <https://covidcirrhosis.web.unc.edu/files/2020/07/Weekly-Data-Update-5-July-2020>
 5. Teti E., Ricciardi A., Antinori A., Galli M., Rizzardini G., Di Biagio A. et al. Dasabuvir and Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir with or without Ribavirin in Patients with HIV-HCV Coinfection: Real Life Interim Analysis of an Italian Multicentre Compassionate Use Program. *J. Hepatol.* 2016; 64(2): 763. DOI:10.1016/S0168-8278(16)01487-2
 6. Christensen S., Ingiliz P., Schewe K., Rockstroh J., Hueppe D., Baumgarten A. et al. Relapse and Treatment-Emergent RAVS with DAA-Based Regimens in Hepatitis C Virus (HCV) Mono- or Human Immunodeficiency Virus (HIV)-HCV Co-Infected Patients – a Real Concern in Clinical Practice? Results from the German Hepatitis C Cohort (GECCO). *J. Hepatol.* 2016; 64(2): 821. DOI:10.1016/S0168-8278(16)01605-6
 7. Sarrazin C., Isakov V., Svarovskaia E.S., Hedskog C., Martin R., Chodavarapu K. et al. Late relapse versus hepatitis C virus reinfection in patients with sustained virologic response after sofosbuvir-based therapies. *Clin. Infect. Dis.* 2017; 64: 44–52. DOI: 10.1093/cid/ciw676
 8. Carrat F., Fontaine H., Dorival C., Simony M., Diallo A., Hezode C. et al. French ANRS CO22 Hepather cohort. Clinical outcomes in patients with chronic hepatitis C after direct-acting antiviral treatment: a prospective cohort study. *Lancet* 2019; 393(10179): 1453–64. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32111-1
 9. Mandorfer M., Kozbial K., Schwabl P., Chromy D., Semmler G., Stattermayer A.F. et al. Changes in hepatic venous pressure gradient predict hepatic decompensation in patients who achieved sustained virologic response to interferon-free therapy. *Hepatology* 2020; 71(3): 1023–36. DOI: 10.1002/hep.3088
 10. Mauro E., Crespo G., Montironi C., Londono M.C., Hernandez-Gea V., Ruiz P. et al. Portal pressure and liver stiffness measurements in the prediction of fibrosis regression after sustained virologic response in recurrent hepatitis C. *Hepatology* 2018; 67(5): 1683–94. DOI: 10.1002/hep.29557
 11. FibroScan & FibroMeter Clinical Handbook Main publications by etiologies & applications, 2017. <http://www.echosens.com>
 12. Морозов В.Г., Фролов А.В., Топорнина Л.М., Синельников М.И., Жаркова Е.В., Рыбкина А.А. и др. Эффективность и безопасность противовирусной терапии паритапревир/ритонавир + омбитасвир + дасабувир + рибавирин у больных циррозом печени в исходе хронического гепатита С. *Инфекционные болезни* 2016; 14(4): 37–43. DOI: 10.20953/1729-9225-2016-4-37-43
 - Morozov V.G., Frolov A.V., Topornina L. M., Sinelnikov M. I., Zharkova E.V., Rybkina A.A. et al. [Efficacy and safety of antiviral therapy Paritaprevir/ritonavir + Ombitasvir + Dasabuvir + Ribavirin in patients with liver cirrhosis in the outcome of chronic hepatitis C]. *Infectious Diseases* 2016; 14(4): 37–43. (In Russ.). DOI: 10.20953/1729-9225-2016-4-37-43
 13. Davidov Y., Kleinbaum Y., Cohen-Ezra O., Veitsman E., Berdichevski T. et al. Regression of Liver Fibrosis assessed by non-invasive methods in Patients with Chronic Hepatitis C who Achieved Sustained Virologic Response after DAAs Treatment. *J. Hepatol.* 2016; 64(1): 824–70. \
 14. Hametner S., Schwarzer R., Ziachehabi A., Schöfl R., Maieron A. *Gastroenterology and Hepatology, Elisabeth Hospital, Linz, Austria.* Regression of fibrosis in HCV patients treated with direct acting antivirals (DAAs). *J. Hepatol.* 2016; 64(1): 958.
 15. Макашова В.В., Омарова Х.Г., Понежева Ж.Б. Эффективность препаратов прямого противовирусного действия у больных хроническим гепатитом С. *Евразийский Союз Ученых (ЕСУ)* 2019; 8(65): 47–9. DOI: 10.31618/ESU.2413-9335.2019.1.65.257
 16. Жданов К.В., Козлов К.В., Сукачев В.С., Захаренко С.М., Карякин С.С., Саулевич А.В. Элиминация HCV-инфекции: история с продолжением. *Журнал инфектологии* 2018; 10(4): 6–13. DOI: 10.22625/2072-6732-2018-10-4-6-13
 - Zhdanov K.V., Kozlov K.V., Sukachev V.S., Zakharenko S.M., Karyakin S.S., Saulevich A.V. et al. [Elimination of HCV infection: a story with continuation]. *J. Infectol.* 2018; 10(4): 6–13 (In Russ.). DOI: 10.22625/2072-6732-2018-10-4-6-13
 17. Эсауленко Е.В., Новак К.Е., Басина В.В., Дземова А.А., Ганченко Р.А. Распространенность коморбидности при хроническом вирусном гепатите С. *Медицинский алфавит* 2021; (1): 66–70. DOI: 10.33667/2078-5631-2021-1-66-70
 - Esaulenko E.V., Novak K.E., Basina V.V., Dzemova A.A., Ganchenko R.A. [The prevalence of comorbidity in chronic viral hepatitis C]. *Medical alphabet* 2021; (1): 66–70 (In Russ.). DOI:10.33667/2078-5631-2021-1-66-70

Поступила 20.09.2022

Received 20.09.2022

Принята в печать 16.12.2022

Accepted 16.12.2022

Сведения об авторах:

Саранская Яна Евгеньевна – ассистент кафедры инфекционных и кожно-венерических болезней, Ульяновский государственный университет, Ульяновск, Россия; ms.saranskaya@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8498-9554>

Киселева Любовь Михайловна – д.м.н., профессор кафедры инфекционных и кожно-венерических болезней, Ульяновский государственный университет, Ульяновск, Россия; kiseleva.l.m.73@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1188-7682>

Сачек Анна Александровна – студентка 6-го курса медицинского факультета, Ульяновский государственный университет, Ульяновск, Россия; sachek.a.15@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4776-7869>

Information about the authors:

Yana E. Saranskaya, Assistant Lecturer, Department of Infectious and Skin and Venereal Diseases, Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia; ms.saranskaya@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8498-9554>

Lyubov M. Kiseleva, MD, Professor, Department of Infectious and Skin and Venereal Diseases, Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia; kiseleva.l.m.73@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1188-7682>

Anna A. Sachek, Sixth-Year Student, Faculty of Medicine, Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia; sachek.a.15@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4776-7869>

Вклад авторов. Все авторы внесли эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Authors contributions. All the authors have made an equivalent contribution to the preparation of the publication.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Conflict of interest. The authors declare that there are no possible conflicts of interest.

© Коллектив авторов, 2023

DOI: 10.18565/epidem.2023.13.1.87–93

Т.И. МАХОВА, Е.Н. ГОЛОВЕШКИНА, В.Г. АКИМКИН

СРАВНЕНИЕ ЧАСТОТЫ ИНФЕКЦИЙ, ПЕРЕДАВАЕМЫХ ПОЛОВЫМ ПУТЕМ, И НАРУШЕНИЙ МИКРОБИОТЫ ВЛАГАЛИЩА, АССОЦИИРОВАННЫХ С УСЛОВНО-ПАТОГЕННЫМИ МИКРООРГАНИЗМАМИ, У ЖЕНЩИН В 2019–2021 гг.

Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия

Цель исследования. Сравнение частоты случаев обнаружения ДНК возбудителей инфекций, передаваемых половым путем (ИППП), и нарушений микробиоты влагалища (НМВ), ассоциированных с условно-патогенными микроорганизмами, в 2019–2021 гг. и оценка их ассоциации.

Материалы и методы. Проанализированы результаты лабораторных исследований 128 512 женщин за 2019–2021 гг. на наличие ДНК возбудителей ИППП и микроорганизмов, ассоциированных с бактериальным вагинозом, аэробным вагинитом и кандидозным вульвовагинитом.

Результаты. В изучаемый период наблюдался рост случаев выявления ДНК *N. gonorrhoeae*, тогда как для *T. vaginalis* и *M. genitalium* значимых отличий не выявлено. Для *C. trachomatis* отмечены снижение количества выявленных случаев в 2020 г. и возвращение к показателю 2019 г. в 2021 г. В 2020 г. значительно меньше было выявлено случаев НМВ, тогда как в 2021 г. относительно 2019 г. количество случаев выросло. Показано увеличение шанса инфицирования для ряда ИППП при наличии НМВ.

Заключение. Период пандемии 2020 г. значимо не повлиял на снижение количества выявляемых ИППП. Повышение шанса заражения для ряда ИППП при НМВ стоит принимать во внимание при выборе объема лабораторных исследований и назначении терапии. Необходима дальнейшая работа по внедрению эффективных мер профилактики ИППП.

Ключевые слова: нарушения микробиоты влагалища, бактериальный вагиноз, аэробный вагинит, ИППП, *Candida spp.*, полимеразная цепная реакция.

Для цитирования: Махова Т.И., Головешкина Е.Н., Акимкин В.Г. Сравнение частоты инфекций, передаваемых половым путем, и нарушений микробиоты влагалища, ассоциированных с условно-патогенными микроорганизмами, у женщин в 2019, 2020 и 2021 годах. Эпидемиол. инфекц. болезни. Актуал. вопр. 2023;13(1): 87–93
DOI: 10.18565/epidem.2023.13.1.87–93

T.I. MAKHOVA, E.N. GOLOVESHKINA, V.G. AKIMKIN

COMPARISON OF THE INCIDENCE OF SEXUALLY TRANSMITTED INFECTIONS AND VAGINAL MICROBIOTA DISTURBANCES ASSOCIATED WITH OPPORTUNISTIC MICROORGANISMS IN WOMEN IN 2019–2021

Central Research Institute of Epidemiology, Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being, Moscow, Russia

Objective. To compare DNA detection cases in sexually transmitted infections (STIs) and vaginal microbiota disturbances (VMDs) associated with opportunistic microorganisms in 2019–2021 and to assess their association.

Subjects and methods. The results of the 2019–2021 laboratory studies for DNA of STI pathogens and microorganisms associated with bacterial vaginosis, aerobic vaginitis, and vulvovaginal candidiasis were analyzed in 128,512 women.

Results. During the study period, there was an increase in cases of *N. gonorrhoeae* DNA detection, while no significant differences were found for *T. vaginalis* and *M. genitalium*. For *C. trachomatis*, there was a decline in the number of detected cases in 2020 and a return to the figure of 2019 in 2021. Significantly fewer cases of VMDs were detected in 2020, whereas the number of cases increased in 2021 versus 2019. There was an increase in the chance of infection for a number of STIs in the presence of VMDs.

Conclusion. The 2020 pandemic period did not substantially affect the decline in the number of detected STIs. The increased chance of infection for a number of STIs in VMDs should be taken into account when choosing the scope of laboratory tests and prescribing therapy. Further work is needed to introduce effective STI prevention measures.

Keywords: vaginal microbiota disturbances, bacterial vaginosis, aerobic vaginitis, STIs, *Candida spp.*, polymerase chain reaction.

For citations: Makhova T.I., Goloveshkina E.N., Akimkin V.G. Comparison of the incidence of sexually transmitted infections and vaginal microbiota disturbances associated with opportunistic microorganisms in women in 2019–2021. Epidemiology and infectious diseases. Current items 2023; 13(1): 87–93. (In Russ.).

DOI: 10.18565/epidem.2023.13.1.87–93

Диагностика ИППП и регистрация выявленных случаев остаются большой проблемой во всем мире [6]. Несмотря на то что ИППП относят к социально значимым заболеваниям, в рамках медицинских осмотров не для всех излечиваемых невирусных ИППП на территории Российской Федерации рекомендовано лабораторное обследование^{1,2}. Кроме того, не ведется статистический учет заболеваний, вызванных *Mycoplasma genitalium*.

Пандемия новой коронавирусной инфекции привела к длительному режиму изоляции граждан в 2020 г. Из-за страха быть инфицированными и ограничений, введенных в этот период, населению не всегда своевременно удавалось обратиться в медицинскую организацию к профильному специалисту и сдать лабораторные анализы. В связи с этим многие заболевания не были диагностированы, соответствующая терапия не назначена. Однако снижение контактов между людьми также могло приводить к снижению случаев заражения ИППП.

В работах разных авторов показано, что восстановление вагинальной микробиоты и отсутствие рецидивов заболеваний, связанных с условно-патогенными микроорганизмами, являются одними из мер профилактики ИППП [7–9].

Заболевания, связанные с нарушениями микробиоты влагалища (НМВ), такие как бактериальный вагиноз (БВ), аэробный вагинит (АВ) и кандидозный вульвовагинит (КВВ), не относятся к ИППП, однако часто ассоциированы с большим числом и частой сменой половых партнеров [10]. Именно поэтому снижение числа контактов также могло повлиять на частоту их обнаружения.

Цель исследования – сравнение частоты случаев обнаружения ДНК возбудителей ИППП и НМВ, ассоциированных с условно-патогенными микроорганизмами, в 2019–2021 гг. и оценка их ассоциации.

Материалы и методы

В исследование были включены женщины, обратившиеся в Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора (далее – ЦНИИЭ) с января 2019 по декабрь 2021 г. для проведения лабораторного обследования на наличие основных невирусных ИППП, микроорганизмов, ассоциированных с БВ, АВ и КВВ. Всего было обследовано 128 512 женщин репродуктивного возраста.

Биологическим материалом для проведения анализа служили мазки со слизистой оболочки влагалища. Для экстракции и амплификации ДНК использовали наборы реагентов: «ДНК-Сорб-АМ», «АмплиСенс® *N. gonorrhoeae/C. trachomatis/M. genitalium/T. vaginalis*-МУЛЬТИПРАЙМ-FL», «АмплиСенс® Флороценоз/Бактериальный вагиноз-FL», «АмплиСенс® Флороценоз/Аэробы-FL», «АмплиСенс® Флороценоз/Кандиды-FL» (производства ЦНИИЭ, Москва) в соответствии с инструкцией производителя.

На основании заключений, сформированных по результатам ПЦР-анализа, были выделены следующие группы.

1. На основании соотношений концентраций ДНК микроорганизмов нарушений баланса микрофлоры не выявлено – «без НМВ» («N»).

2. Соотношения концентраций ДНК микроорганизмов соответствуют БВ – «БВ».

3. При преобладании ДНК энтеробактерий (семейства *Enterobacteriaceae*), стафилококков (*Staphylococcus spp.*) и стрептококков (*Streptococcus spp.*) над концентрацией ДНК лактобактерий в биологическом материале (преобладание аэробной микробиоты) – «ПАМ». Данное состояние можно связывать с АВ [11].

4. Соотношения концентраций ДНК микроорганизмов соответствуют промежуточному состоянию микрофлоры – «ПСМ».

5. «Грибы рода *Candida*» («КВВ») – при обнаружении одного или нескольких видов *Candida* (*C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis* и *C. tropicalis*) в концентрации выше 10^2 ГЭ/мл.

Расчеты достоверности отличия групп проводили с помощью программного обеспечения GraphPad QuickCalcs (<http://graphpad.com/quickcalcs/contingency1.cfm>). Значения p -value (p) < 0,05 считали значимыми.

Отношение шансов/odds ratio (ОШ/OR) рассчитывали с помощью программного обеспечения (https://www.medcalc.org/calc/odds_ratio.php).

Для расчета ОШ дополнительно была выделена подгруппа женщин из группы «Грибы рода *Candida*», у которых не было обнаружено других НМВ, вызванных условно-патогенными микроорганизмами, – «только КВВ».

Результаты

В исследование были включены женщины в возрасте от 18 до 45 лет (средний возраст $31,2 \pm 6,7$ года), обратившиеся в различные медицинские учреждения на территории Москвы и Московской области. Всего обследование прошли в 2019 г. 40 530 пациенток, в 2020 – 37 929 и в 2021 – 50 053.

За весь период были выявлены ДНК *Neisseria gonorrhoeae* (NG) у 238 (0,2%), *Chlamydia trachomatis* (CT) у 2129 (1,7%), *Mycoplasma genitalium* (MG) у 877 (0,7%) и *Trichomonas vaginalis* (TV) у 397 (0,3%) пациенток. Одновременно несколько возбудителей ИППП были выявлены у 144 (0,1%) женщин.

БВ встречался у 24 911 (19,4%) обследованных, ПАМ – у 7444 (5,8%), ПСМ – у 7324 (5,7%), КВВ – у 22 524 (17,5%). Одновременно несколько НМВ были выявлены у 8175 (6,4%). НМВ не были выявлены у 74 666 (58,1%) пациенток.

При оценке частоты выявления пациентов с обнаруженной ДНК возбудителей ИППП (рис. 1) за 2020 г. в сравнении с 2019 и 2021 гг. значимых различий не выявлено ($p = 0,0824$ и $0,3498$ соответственно). Однако выявлен рост количества случаев NG в 2020 и 2021 гг. ($p = 0,0473$ и $0,0022$ соответственно) в сравнении с

¹Приказ Минздрава России от 28.01.2021 № 29н (ред. от 01.02.2022). «Об утверждении Порядка проведения обязательных предварительных и периодических медицинских осмотров работников, предусмотренных частью четвертой статьи 213 Трудового кодекса Российской Федерации, перечня медицинских противопоказаний к осуществлению работ с вредными и (или) опасными производственными факторами, а также работам, при выполнении которых проводятся обязательные предварительные и периодические медицинские осмотры» (Зарегистрировано в Минюсте России 29.01.2021 № 62277).

²Приказ Минздрава России от 20.10.2020 № 1130н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология»» (Зарегистрировано в Минюсте России 12.11.2020 № 60869).

2019 г., но между 2020 и 2021 гг. увеличение частоты выявления не достоверно. В 2020 г. выявлено снижение доли пациентов с СТ относительно 2019 г. ($p = 0,0362$) и незначимый рост в 2021 г. ($p = 0,2696$). Для MG и TV значимых отличий выявлено не было.

В 2020 г. НМВ (рис. 2) у женщин в 2020 г. было выявлено меньше, чем в 2019 г. ($p < 0,0001$). Однако в 2021 г. произошел рост их числа относительно как 2020, так и 2019 г. ($p < 0,0001$). В 2020 и 2021 гг. выросло число выявленных случаев БВ и ($p = 0,0216$ и $p < 0,0001$ соответственно). У пациенток с выявленным ПАМ в 2020 г. снижение частоты обнаружения было не достоверным ($p = 0,1208$), но в 2021 г. произошел рост показателя ($p = 0,0002$). Количество женщин, у которых

была обнаружена ДНК грибов рода *Candida* в концентрации выше 10^2 ГЭ/мл, в 2020 г. было меньше, чем в 2019 г. ($p < 0,0001$), но в 2021 г. произошел сильный рост даже в сравнении с 2019 г. ($p < 0,0001$). Для ПСМ не было выявлено значимых различий в динамике частоты обнаружения как в 2020, так и в 2021 г.

У женщин с НМВ чаще встречались ИППП ($p < 0,0001$), и шанс выявления ИППП был в 2,4 раза выше, чем у женщин без каких-либо нарушений.

Для БВ выявлено повышение шанса обнаружения для всех 4 возбудителей инфекций. Для женщин в группе «ПАМ» (АВ) шансы выявления TV были в 7,2 раза выше, чем в группе без НМВ, при этом для СТ и MG шанс выявления был ниже в 0,7 и 0,6 раза соот-

Рис. 1. Частота выявления ДНК возбудителей ИППП у женщин в 2019–2021 гг.
 Fig. 1. The detection rate for DNA of STI pathogens in women in 2019–2021

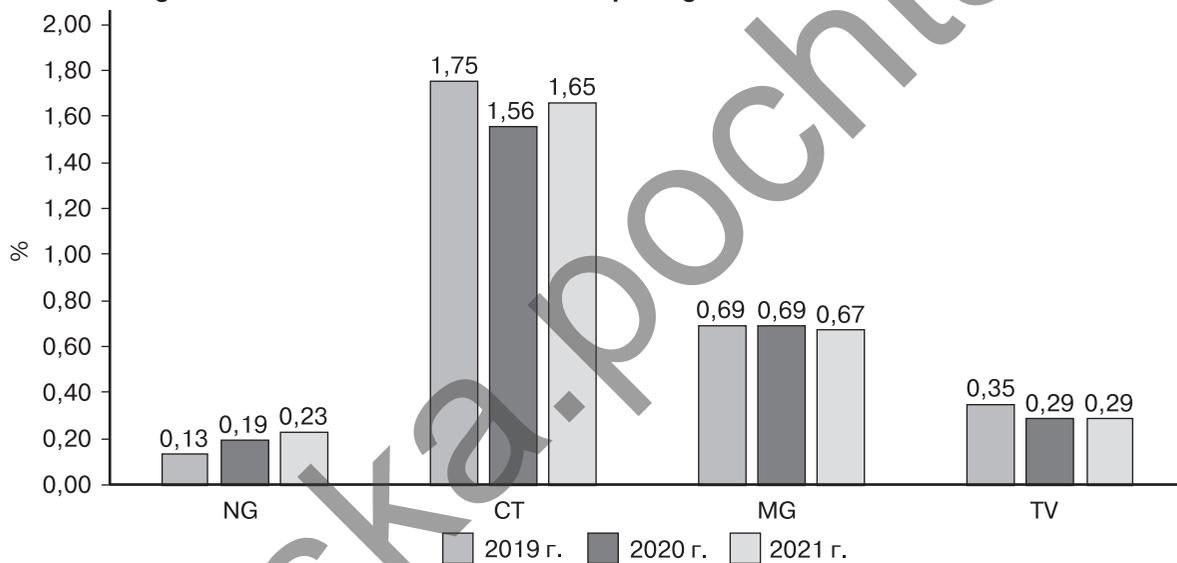


Рис. 2. Частота выявления нарушений микробиоты влагалища, ассоциированных с условно-патогенными микроорганизмами, у женщин в 2019–2021 гг.
 Fig. 2. The detection rate for vaginal microbiota disturbances associated with opportunistic microorganisms in women in 2019–2021

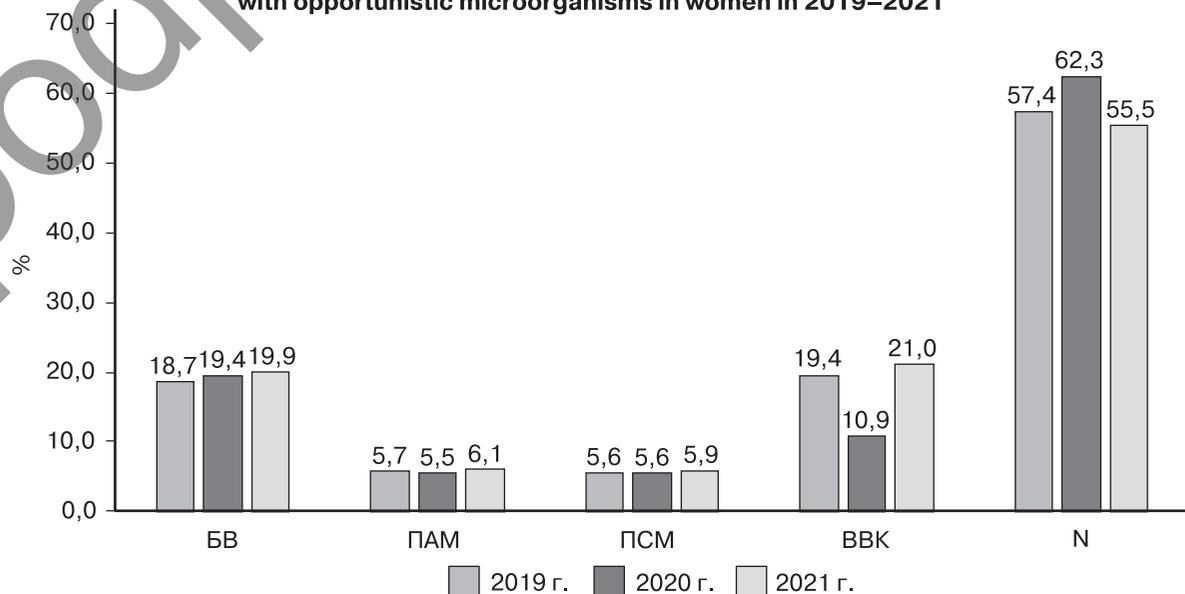


Таблица 1. Количество выявленных случаев и ОШ у женщин с выявленными ДНК возбудителей ИППП и НМВ
Table 1. The number of detected cases and OR in women with identified DNA of STI and VMD pathogens

Показатель	БВ	ПАМ	ПСМ	КВВ	Только КВВ	Без НМВ
Всего	24 911	7444	7324	22 524	15 485	74 666
NG	98	14	15	32	13	104
%	0,39	0,19	0,20	0,14	0,08	0,14
<i>p</i>	< 0,0001	0,2912	0,1625	0,9220	0,0850	–
ОШ	2,83	1,35	1,47	1,02	0,60	–
95% ДИ	2,15–3,73	0,77–2,36	0,86–2,53	0,69–1,52	0,34–1,07	–
СТ	880	61	124	352	200	898
%	3,53	0,82	1,69	1,56	1,29	1,20
<i>p</i>	< 0,0001	0,0035	0,0003	< 0,0001	0,3589	–
ОШ	3,01	0,68	1,41	1,30	1,07	–
95% ДИ	2,74–3,31	0,52–0,88	1,17–1,71	1,15–1,48	0,92–1,25	–
MG	350	23	65	135	77	371
%	1,41	0,31	0,89	0,60	0,50	0,50
<i>p</i>	< 0,0001	0,0267	< 0,0001	0,0614	0,9952	–
ОШ	2,85	0,62	1,79	1,21	1,00	–
95% ДИ	2,46–3,30	0,41–0,95	1,38–2,34	0,99–1,47	0,78–1,28	–
TV	227	66	18	33	21	93
%	0,91	0,89	0,25	0,15	0,14	0,12
<i>p</i>	< 0,0001	< 0,0001	0,0083	0,4227	0,7246	–
ОШ	7,37	7,17	1,98	1,18	1,09	–
95% ДИ	5,79–9,39	5,23–9,84	1,19–3,27	0,79–1,75	0,68–1,75	–

ветственно. Для ПСМ увеличены шансы выявления СТ, MG и TV. В группе «Грибы рода *Candida*» одновременно с другими НМВ шанс выявления СТ выше, чем у женщин без нарушений. При выявлении ДНК только грибов рода *Candida* в концентрации выше 10^2 ГЭ/мл (группа только КВВ) не было получено статистически значимых различий для шансов выявления NG, СТ, TV и MG с контрольной группой (без НМВ) (табл. 1).

Обсуждение

Использование ПЦР для диагностики возбудителей ИППП, таких как NG, СТ, MG и TV, считается методом выбора и включено как в зарубежные, так и в российские рекомендации [10–19]. Для выявления различных НМВ, ассоциированных с условно-патогенными микроорганизмами, также рекомендованы молекулярно-биологические методы, они хорошо коррелируют с результатами микроскопического и культурального исследований и имеют высокие показатели чувствительности и специфичности [10, 20–22]. При отсутствии эпидемиологического надзора за заболеваниями, вызванными MG, и различными НМВ, вызванными условно-патогенными микроорганизмами, проведенное исследование позволяет оценить долю женщин с обнаруженной ДНК микроорганизмов, ассоциированных с этими заболеваниями, за счет большого количества обследованных пациенток и использования валидированных наборов для диагностики.

Несмотря на период самоизоляции в 2020 г., произошел рост числа выявленных случаев NG. В целом, согласно зарубежной статистике, в настоящий момент отмечается увеличение распространенности как гонококковой, так и хламидийной инфекций [23]. Для СТ наблюдалось снижение частоты обнаружения в 2020 г. и новый подъем в 2021 г., вопрос о дальнейшем росте количества случаев СТ требует дальнейшего изучения. Наблюдалось статистически недостоверное снижение количества выявленных случаев MG и TV, поэтому необходимо продолжать мониторинг. Стоит отметить, что, по данным официальной статистики РФ, отмечается снижение заболеваемости трихомониазом³.

Для заболеваний, вызванных MG, официальных статистических данных нет. В работах зарубежных авторов распространенность этого микроорганизма варьирует от 0,8 до 26,3% в зависимости от обследуемой группы населения [24]. В ранее проведенном нами анализе по оценке частоты выявления MG в 2016 и 2017 гг. MG встречалась у 1% женщин, в этой работе показатель составил 0,7% ($p < 0,0001$), что говорит о снижении количества случаев за последние годы среди женщин [25].

Статистический учет заболеваний, связанных с НМВ, ассоциированных с условно-патогенной микрофлорой, на территории РФ не осуществляется. Для большинства состояний, связанных с НМВ,

³Здравоохранение в России 2021. Статистический сборник. М.: Федеральная служба государственной статистики (Росстат), 2021. 173 с.

частота встречаемости находится в широком диапазоне, в зависимости от исследуемой группы. В популяции БВ встречается у 16–65% женщин, АВ – у 5–25% [10, 20, 21]. Для КВВ точную заболеваемость оценить сложно, считается, что до 75% женщин в течение жизни имели хотя бы 1 эпизод КВВ, при этом грибы рода *Candida* в нижних отделах половых путей встречаются у 10–20% здоровых женщин детородного возраста [10, 22, 26]. Полученные нами данные согласуются с результатами других исследований. Количество диагностированных случаев БВ в 2020 г. не снизилось, значимое снижение частоты НМВ произошло за счет других нарушений, в особенности из-за увеличения доли женщин, у которых была обнаружена ДНК грибов рода *Candida* в концентрации выше 10^2 ГЭ/мл. Обращает на себя внимание, что в 2021 г. увеличилось количество выявляемых НМВ. Можно предположить, что женщины не обращались за медицинской помощью и пропустили визиты к врачам-специалистам, однако требуется дальнейшее наблюдение за этой ситуацией.

В многочисленных исследованиях [7–9] показано, что наличие БВ повышает риск заражения ВИЧ-инфекцией, гонококковой и хламидийной инфекциями, трихомониазом и заболеваниями, вызванными *M. genitalium*, вирусом папилломы человека и вирусом простого герпеса. В нашем исследовании шанс выявления ДНК возбудителей ИППП у женщин при НМВ также выше.

У женщин с БВ выше шанс заражения для 4 возбудителей (NG, СТ, МГ и ТВ). ОШ находилось в диапазоне 2,8–7,4 в зависимости от патогена. Наибольший показатель ОШ при БВ отмечен у ТВ, наименьший – у МГ.

Выявление СТ, МГ и ТВ у пациенток с ПСМ может быть выше, чем у пациенток без нарушений, поскольку изменения микробиоты влагалища в данной группе обусловлены БВ-ассоциированными микроорганизмами. Сравнение ОШ у женщин с ПСМ и БВ демонстрирует более низкие шансы у женщин с ПСМ, однако при определенных условиях у пациенток с ПСМ может развиться БВ [27].

На сегодняшний день о влиянии АВ на увеличение шанса заражения ИППП информации очень мало. В ранее проведенной работе по изучению частоты выявления ДНК возбудителей ИППП и НМВ за 2016 и 2017 гг. [25] мы получили статистически достоверные данные, что у женщин с ПАМ увеличивался шанс инфицирования ТВ. В данном исследовании результаты подтвердились для ТВ, а шанс выявления СТ и МГ среди пациенток с ПАМ ниже, чем у женщин без нарушений. В отношении NG требуется увеличение выборки в связи с невысокой распространенностью как гонококковой инфекции, так и АВ.

Для группы «Грибы рода *Candida*», учитывая все случаи выявления (табл. 1 – группа «КВВ»), мы получили данные о повышении шанса инфицирования СТ и МГ, однако КВВ часто диагностируется одновременно с другими НМВ, поэтому целесообразно выделить подгруппу, где были выявлены грибы *Candida spp.* и не было других изучаемых НМВ (табл. 1 – группа «только КВВ»). В этом случае увеличение шанса заражения исследуемыми ИППП выявлено не было.

Заключение

Количество пациентов с выявленными ДНК возбудителей ИППП, продолжает оставаться на высоком уровне. У 2,8% обследованных женщин были обнару-

жены ДНК *N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis*, *M. genitalium* и *T. vaginalis*. Период пандемии и самоизоляции незаметно повлиял на снижение количества патогенных микроорганизмов, таких как СТ, МГ и ТВ. Однако количество выявленных случаев ДНК NG в 2021 г. выросло в 1,8 раза по сравнению с 2019 г.

Оценка повышения шанса заражения возбудителями ИППП при НМВ, ассоциированных с условно-патогенными микроорганизмами, показала, что для ТВ повышался шанс заражения во всех изучаемых группах пациенток с НМВ (ОШ – 2–7,4 в зависимости от возбудителя). В группах БВ и ПСМ повышается шанс заражения для МГ (ОШ при БВ – 2,9, при ПСМ – 1,8) и СТ (ОШ при БВ – 3, при ПСМ – 1,4). Для NG шанс заражения выше только у женщин с БВ (ОШ – 2,8).

Полученные данные подтверждают необходимость дальнейшей работы по внедрению эффективных мер профилактики ИППП, регистрации выявленных случаев для всех социально значимых инфекций на территории РФ и изучению взаимосвязи ИППП с НМВ.

Литература/References

1. WHO. Global progress report on HIV, viral hepatitis and sexually transmitted infections, 2021. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240027077>
2. Schnitzler L., Jackson L.J., Paulus A.T.G., Roberts T.E., Evers S.M.A.A. Intersectoral costs of sexually transmitted infections (STIs) and HIV: a systematic review of cost-of-illness (COI) studies. *BMC Health Serv. Res.* 2021; 21(1): 1179. DOI: 10.1186/s12913-021-07147-z
3. Доброхотова Ю.Э., Бондаренко К.Р., Шадрова П.А. Современный взгляд на инфекционный фактор и возможные патогенетические механизмы ранних репродуктивных потерь. *Проблемы репродукции.* 2020; 26(3): 23–30. DOI: 10.17116/repro20202603123
Dobrokhotova Yu.E., Bondarenko K.R., Shadrova P.A. [Current view on infectious factor of early reproductive losses and possible pathogenetic mechanisms]. *Russian Journal of Human Reproduction* 2020; 26(3): 23–30. (In Russ.). DOI: 10.17116/repro20202603123
4. Савичева А.М., Тапильская Н.И., Шипицына Е.В., Воробьева Н.Е. Бактериальный вагиноз и аэробный вагинит как основные нарушения баланса вагинальной микрофлоры особенности диагностики и терапии. *Акуш. и гин.* 2017; (5): 24–31. DOI: 10.18565/aig.2017.5.24-31
Savicheva A.M., Tapilskaya N.I., Shipitsyna E.V., Vorobyeva N.E. [Bacterial vaginosis and aerobic vaginitis as major vaginal microflora balance disorders: Diagnostic and therapeutic characteristics]. *Obstetrics and Gynecology* 2017; (5): 24–31. (In Russ.). DOI: 10.18565/aig.2017.5.24-31
5. Ковалык В.П., Матушевская Е.В., Владимировна Е.В. Вагинальные выделения у женщин без риска инфекций, передаваемых половым путем. *Акуш. и гин.* 2018; (12): 171–6. DOI: 10.18565/aig.2018.12.171-176
Kovalyk V.P., Matushevskaya E.V., Vladimirova E.V. [Vaginal discharge unassociated with sexually transmitted infections in reproductive-aged women]. *Obstetrics and Gynecology* 2018; (12): 171–6. (In Russ.). DOI: 10.18565/aig.2018.12.171-176
6. Потеев Н.Н., Купеева И.А., Иванова М.А., Фриго Н.В., Доля О.В., Жукова О.В. и др. Заболеваемость инфекциями, передаваемыми половым путем, в Российской Федерации в 2014–2019 гг. *Клиническая дерматология и венерология* 2021; 20(1): 25–32. DOI: 10.17116/klinderma20212001125
Potekaev N.N., Kupeeva I.A., Ivanova M.A., Frigo N.V., Dolya O.V., Zhukova O.V. et al. [Incidence of sexually transmitted

- infections in the Russian Federation in 2014–2019]. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology* 2021; 20(1): 25–32. (In Russ.). DOI: 10.17116/klinderma 20212001125
7. Eastment M.C., McClelland R.S. Vaginal microbiota and susceptibility to HIV. *AIDS* 2018; 32(6): 687–98. DOI: 10.1097/QAD.0000000000001768
 8. Hiam C., Helen A.W., Alex S., Elzahraa M., Laith J.A.R. Epidemiology of *Treponema pallidum*, *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis*, and herpes simplex virus type 2 among female sex workers in the Middle East and North Africa: systematic review and meta-analyses. *J. Glob. Health* 2019; 9(2): 020408. DOI: 10.7189/jogh.09.020408
 9. Tamarelle J., Thiébaud A., de Barbeyrac B., Bébéar C., Ravel J., Delarocque-Astagneau E. The vaginal microbiota and its association with human papillomavirus, *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae* and *Mycoplasma genitalium* infections: a systematic review and meta-analysis. *Clin. Microbiol. Infect.* 2019; 25(1): 35–47. DOI: 10.1016/j.cmi.2018.04.019
 10. Sherrard J., Wilson J., Donders G., Mendling W., Jensen J. 2018 European (IUSTI/WHO) International Union against sexually transmitted infections (IUSTI) World Health Organisation (WHO) guideline on the management of vaginal discharge. *Int. J. STD AIDS* 2018; 29(13): 1258–72. DOI: 10.1177/0956462418785451
 11. Rumyantseva T.A., Bellen G., Savochkina Y.A., Guschin A.E., Donders G. Diagnosis of aerobic vaginitis by quantitative real-time PCR. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2016; 294(1): 109–14. DOI: 10.1007/s00404-015-4007-4
 12. Unemo M., Ross J., Serwin A. B., Gomberg M., Cusini M., Jensen J.S. 2020 European guideline for the diagnosis and treatment of gonorrhoea in adults. *Int. J. STD AIDS* 2020; 0(0): 1–17. DOI: 10.1177/0956462420949126
 13. Jensen J., Cusini M., Gomberg M., Moi H. 2016 European guideline on *Mycoplasma genitalium* infections. *Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2016; 30(10): 1650–6. DOI: 10.1111/jdv.13849
 14. Lanjouw E., Ouburg S., de Vries J. H., Stary A., Radcliffe K., Unemo M. 2015 European guideline on the management of *Chlamydia trachomatis* infections. *Int. J. STD AIDS* 2016; 27(5): 333–48. DOI: 10.1177/0956462415618837
 15. Workowski K.A., Bolan G.A. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines 2021. *MMWR Recomm. Rep.* 2021; 70(4): 1–187. DOI: 10.15585/mmwr.r7004a1
 16. Клинические рекомендации. Хламидийная инфекция. М.: Общероссийская общественная организация «Российское общество дерматовенерологов и косметологов», Российское общество акушеров-гинекологов. 2021. 35 с.
[Clinical guidelines. *Chlamydia trachomatis* infections]. Moscow: All-Russian public organization «Russian Society of Dermatovenereologists and Cosmetologists», Russian Society of Obstetricians and Gynecologists. 2021. 35 p. (In Russ.).
 17. Клинические рекомендации. Гонококковая инфекция. М.: Общероссийская общественная организация «Российское общество дерматовенерологов и косметологов», Российское общество акушеров-гинекологов. 2021. 38 с.
[Clinical guidelines. Gonorrhoea]. Moscow: All-Russian public organization «Russian Society of Dermatovenereologists and Cosmetologists», Russian Society of Obstetricians and Gynecologists. 2021. 38 p. (In Russ.).
 18. Клинические рекомендации. Урогенитальный трихомоноз. М.: Общероссийская общественная организация «Российское общество дерматовенерологов и косметологов», Российское общество акушеров-гинекологов. 2021. 35 с.
[Clinical guidelines. *Trichomoniasis*]. Moscow: All-Russian public organization «Russian Society of Dermatovenereologists and Cosmetologists», Russian Society of Obstetricians and Gynecologists. 2021. 35 p. (In Russ.).
 19. Клинические рекомендации. Урогенитальные заболевания, вызванные *M. genitalium*. М.: Общероссийская общественная организация «Российское общество дерматовенерологов и косметологов», Российское общество акушеров-гинекологов. 2021. 34 с.
[Clinical guidelines. *M. genitalium* infection]. Moscow: All-Russian public organization «Russian Society of Dermatovenereologists and Cosmetologists», Russian Society of Obstetricians and Gynecologists. 2021. 34 p. (In Russ.).
 20. Клинические рекомендации по диагностике и лечению заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей женщин. М.: Российское общество акушеров-гинекологов. 2019. 56 с.
[Clinical guidelines on the management of vaginal discharge]. Moscow: Russian Society of Obstetricians and Gynecologists, 2019. 56 p. (In Russ.).
 21. Клинические рекомендации. Бактериальный вагиноз. М.: Общероссийская общественная организация «Российское общество дерматовенерологов и косметологов». 2022. 26 с.
[Clinical guidelines. Bacterial vaginosis]. Moscow: All-Russian public organization «Russian Society of Dermatovenereologists and Cosmetologists». 2022. 26 p. (In Russ.).
 22. Клинические рекомендации. Урогенитальный кандидоз. М.: Общероссийская общественная организация «Российское общество дерматовенерологов и косметологов». 2020. 26 с.
[Clinical guidelines. Candidosis]. Moscow: All-Russian public organization «Russian Society of Dermatovenereologists and Cosmetologists». 2020. 26 p. (In Russ.).
 23. Explore CDC's Atlas Plus. HIV, Hepatitis, STD, TB, Social Determinants of Health Data. <https://gis.cdc.gov/grasp/nchhstpatlas/tables.html>
 24. Lukas B., Manuel C., Dianne E.G., Myrofora G., Florian S. H., Gian-Reto L. et al. Prevalence of *Mycoplasma genitalium* in different population groups: systematic review and meta-analysis. *Sex Transm. Infect.* 2018; 94(4): 255–62. DOI: 10.1136/sextrans-2017-053384
 25. Махова Т.И., Румянцева Т.А., Гушин А.Е., Акимкин В.Г. Ассоциация инфекций, передаваемых половым путем, и различных нарушений вагинальной микробиоты среди женщин репродуктивного возраста. *Клиническая дерматология и венерология* 2020; 19(2): 181–6. DOI: 10.17116/klinderma202019021181
Makhova T.I., Rumyantseva T.A., Gushchin A.E., Akimkin V.G. [Association of sexually transmitted infections and various disorders of the vaginal microbiota among women of reproductive age]. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology* 2020; 19(2): 181–6. (In Russ.). DOI: 10.17116/klinderma202019021181
 26. Rodríguez-Cerdeira C., Gregorio M.C., Molares-Vila A., López-Barcenas A., Fabbrocini G., Bardhi B. et al. Biofilms and vulvovaginal candidiasis. *Colloids Surf B Biointerfaces.* 2019; 174: 110–25. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2018.11.011
 27. Donders G.G.G. Definition and classification of abnormal vaginal flora. *Best. Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2007; 21(3): 355–73. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2007.01.002

Поступила 09.11.2022

Received 09.11.2022

Принята в печать 16.12.2022

Accepted 16.12.2022

Сведения об авторах:

Махова Тамара Игоревна – научный сотрудник лаборатории молекулярной диагностики и эпидемиологии инфекций органов репродукции, Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия; tamara.dolgova89@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-7502-6473>

Головешкина Елена Николаевна – к.б.н., заведующая лабораторией молекулярной диагностики и эпидемиологии инфекций органов репродукции, Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия; goloveshkina@cmd.su; <https://orcid.org/0000-0002-0536-2874>

Акимкин Василий Геннадьевич – академик РАН, д.м.н., профессор, директор, Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия; crie@pcr.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4228-9044>

Information about the authors:

Tamara I. Makhova, Researcher, Laboratory for Molecular Diagnosis and Epidemiology of Reproductive Organ Infections, Central Research Institute of Epidemiology, Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being, Moscow, Russia; tamara.dolgova89@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-7502-6473>

Elena N. Goloveshkina, Cand. Biol. Sci., Head, Laboratory for Molecular Diagnosis and Epidemiology of Reproductive Organ Infections, Central Research Institute of Epidemiology, Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being, Moscow, Russia; goloveshkina@cmd.su; <https://orcid.org/0000-0002-0536-2874>

Professor **Vasily G. Akimkin**, Academician of the Russian Academy of Sciences, MD, Director, Central Research Institute of Epidemiology, Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being, Moscow, Russia; crie@pcr.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4228-9044>

Вклад авторов. *Махова Т.И.* – дизайн исследования, обработка материала, написание статьи; *Головешкина Е.Н.* – дизайн исследования, редактирование текста; *Акимкин В.Г.* – редактирование статьи.
Authors contributions. *Makhova T.I.* – design of the investigation, material processing, writing the article; *Goloveshkina E.N.* – design of the investigation, editing the text; *Akimkin V.G.* – editing the article.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Conflict of interest. The authors declare that there are no possible conflicts of interest.

ЗАМЕТКИ ИЗ ПРАКТИКИ

© Коллектив авторов, 2023

DOI: 10.18565/epidem.2023.13.1.94–8

Т.В. ХАРЛАМОВА¹, В.П. ГОЛУБ¹, И.В. БАРЫШЕВА¹, Н.А. ПОЛОВИНКИНА¹, П.Г. ФИЛИППОВ², М.В. КОРЧАГИНА³

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ТЯЖЕЛОГО ТЕЧЕНИЯ ЛИХОРАДКИ ЦУЦУГАМУШИ

¹Российский университет дружбы народов, Москва, Россия;²Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, Москва, Россия;³Инфекционная клиническая больница № 2 Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия

Развитие туризма, миграционные процессы создают благоприятные условия для завоза инфекционных и паразитарных болезней из эндемичных и природных очагов на свободную территорию. Отсутствие настороженности у медицинских работников к клещевым риккетсиозам приводит к трудностям их диагностики, несмотря на наличие характерных клинических проявлений. В статье рассмотрены случаи завоза болезней из группы риккетсиозов, приведен клинический случай трудной верификации лихорадки цуцугамуши.

Ключевые слова: завозные инфекционные болезни, риккетсиозы, лихорадка цуцугамуши.

Для цитирования: Харламова Т.В., Голуб В.П., Барышева И.В., Половинкина Н.А., Филиппов П.Г., Корчагина М.В. Клинический случай тяжелого течения лихорадки цуцугамуши. Эпидемиол. инфекц. болезни. Актуал. вопр. 2023; 13(1): 94–8

DOI: 10.18565/epidem.2023.13.1.94–8

T.V. KHARLAMOVA¹, V.P. GOLUB¹, I.V. BARYSHEVA¹, N.A. POLOVINKINA¹, P.G. FILIPPOV², M.V. KORCHAGINA³

A CLINICAL CASE OF SEVERE SCRUB TYPHUS (TSUTSUGAMUSHI FEVER)

¹Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia;²A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia;³Clinical Infectious Diseases Hospital Two, Moscow City Healthcare Department, Moscow, Russia

The development of tourism, migration processes create favorable conditions for the importation of communicable and parasitic diseases from the endemic and natural foci to the non-endemic areas. The lack of alertness of healthcare workers to tick-borne rickettsioses leads to difficulties in their diagnosis, despite the presence of characteristic clinical manifestations. The paper considers cases of importation of rickettsial diseases and describes a clinical case of tsutsugamushi fever (scrub typhus) that is difficult to verify.

Keywords: imported infectious diseases, rickettsioses, scrub typhus (tsutsugamushi fever).

For citations: Kharlamova T.V., Golub V.P., Barysheva I.V., Polovinkina N.A., Filippov P.G., Korchagina M.V. A clinical case of severe scrub typhus (Tsutsugamushi fever). *Epidemiology and infectious diseases. Current items* 2023; 13(1): 94–8. (In Russ.).

DOI: 10.18565/epidem.2023.13.1.94–8

Риккетсиозы – группа трансмиссивных природно-очаговых острых лихорадочных инфекционных болезней, которые вызываются внутриклеточными паразитами – ДНК-содержащими риккетсиями, обладающими тропизмом к клеткам эндотелия мелких и средних сосудов и, в меньшей степени, к моноцитам, макрофагам и гепатоцитам. Патогенные для человека возбудители передаются при укусе зараженных вшей и блох, присасывании иксодовых клещей [1]. По данным Роспотребнадзора за 2020 г., в структуре заболеваемости природно-очаговыми заболеваниями риккетсиозы группы клещевых пятнистых лихорадок составили 10,5% от общего количества природно-очаговых заболеваний в нашей стране [2].

В настоящее время известно 24 вида риккетсий семейства *Rickettsiae* рода *Rickettsia*, переносимых

иксодовыми клещами. Риккетсии этой группы вызывают клещевые пятнистые лихорадки. Наиболее значимыми из них являются пятнистая лихорадка скалистых гор (возбудитель – *R. rickettsii*; ареал распространения – Америка), средиземноморская пятнистая лихорадка (*R. conorii subs. conorii*; бассейны Средиземного, Черного и Каспийского морей); сибирский клещевой тиф [*R. sibirica subs. sibirica*; Азия (Россия, Китай, Монголия)]; Астраханская пятнистая лихорадка (АПЛ) [*R. conorii subs. caspia*; Россия (Астраханская область, Республика Калмыкия)], квинслендский клещевой тиф (*R. australis*; Австралия); японская пятнистая лихорадка (*R. japonica*; Юго-Восточная Азия), дальневосточная пятнистая лихорадка [*R. heilongjiangensis*; Азия (Россия, Китай, Южная Корея, Япония)] [3].

Единственным представителем семейства *Rickettsiae* рода *Orientia* является возбудитель лихорадки цуцугамуши (*Orientia tsutsugamushi*) с серологическими вариантами. Эндемичными районами ее распространения являются Юго-Восточная Азия, Япония. В нашей стране очаги этого риккетсиоза регистрируются в Приморском, Хабаровском краях, в южной части Сахалина, на Курильских островах [4].

В Российской Федерации из риккетсиозов отдельными нозологическими единицами регистрируются эпидемический сыпной тиф, болезнь Бриля, сибирский клещевой тиф, АПЛ. Сибирский клещевой тиф (возбудитель – *R. sibirica subs. Sibirica*), регистрируется на территории 17 субъектов Уральского, Сибирского и Дальневосточного федеральных округов с максимально высоким уровнем заболеваемости в Алтайском крае и Республике Алтай (более 30,5 случая на 100 тыс. населения). Сообщается также о случаях клещевых риккетсиозов (КР) с нетипичной клинической картиной, вызванных считавшимися непатогенными риккетсиями в Новосибирской области и на Алтае. АПЛ встречающаяся в Астраханской области и Республике Калмыкия, (возбудитель – *R. conorii subsp. Caspiensis*), включена в официальную регистрацию с 2013 г. Заболевание было идентифицировано в 70–80-х годах прошлого столетия, с тех пор отмечается ежегодный рост числа случаев. С нулевых годов этого столетия до 2018 г. заболеваемость возросла с 13 до 38,9 на 100 тыс. населения. На территории Республики Крым и в г. Севастополе регистрируется средиземноморская (марсельская) лихорадка, но она учитывается в разделе «риккетсиозы». Региональная регистрация заболеваемости в этом субъекте Российской Федерации ведется с 2014 г., с момента начала регистрации отмечен рост количества случаев с 0,6 на 100 тыс. населения в 2014 г. до 2,82 в 2019 г. По данным Роспотребнадзора, в 2021 г. риккетсиозы группы клещевой пятнистой лихорадки заняли 4-ю позицию среди природно-очаговых инфекций в Российской Федерации (9,6 %) [3, 4].

Риккетсиозы из группы клещевых пятнистых лихорадок в большинстве случаев клинически проявляются одинаковым набором клинических симптомов: первичный аффект на месте присасывания клеща, региональный лимфаденит, пятнисто-папулезная сыпь на фоне высокой лихорадки (в тяжелых случаях сыпь носит геморрагический характер). Однако в последние годы изменился ареал распространения КР и их клиническая картина. В ряде случаев могут отсутствовать первичный аффект и сыпь. У больных стали выявляться ранее непатогенные риккетсии, которые приводят к развитию инфекционного процесса, а в переносчиках выявлены новые виды риккетсий, патогенность которых еще не изучена [5].

Для специфической диагностики КР применяют серологические (реакция связывания комплемента, реакция непрямой иммунофлюоресценции, иммуноферментный анализ (ИФА), реакция непрямой гемагглютинации) и молекулярно-генетические методы (полимеразная цепная реакция, определение нуклеотидных последовательностей фрагментов генов) [6, 7].

Препаратами выбора для лечения риккетсиозной инфекции являются антибиотики тетрациклинового ряда, макролиды [8].

Нами был проведен ретроспективный анализ 7 историй болезни пациентов с риккетсиозами, которые находились на лечении в Инфекционной клинической больнице № 2 Москвы в 2019 г.

Больные поступали в стационар по направлению врача скорой помощи с различными диагнозами: в 4 случаях – «лихорадка неясной этиологии», в остальных – «ветряная оспа, корь, энтеровирусная инфекция, инфекционный мононуклеоз». На 3–5-й день болезни поступали 5 больных, на 6-е сутки – двое пациентов. Из 7 пациентов 3 выезжали в Астраханскую область, остальные – в Индию, Таиланд, ЮАР и в Республику Алтай. Важно отметить, что только 1 больной указал на присасывание клеща. В рассмотренных нами случаях все больные поступали в состоянии средней тяжести с жалобами на фебрильную температуру тела, головную боль, боль в суставах, пояснице, общую слабость и разбитость. Первичный аффект в виде плотного, болезненного инфильтрата с корочкой был выявлен только в 2 случаях, плотный инфильтрат в месте укуса – у 2 больных, у 3 пациентов первичный аффект отсутствовал. Реакция регионарных лимфатических узлов была отмечена у 4 больных: у 1 – увеличение паховых лимфоузлов, еще у 1 – подчелюстных и переднешейных и у 2 – одновременное увеличение затылочных, шейных, подмышечных лимфатических узлов. Размеры лимфатических узлов достигали 0,5–1 см, при пальпации узлы плотно-эластичной консистенции, подвижные, не спаянные с окружающими тканями, умеренно болезненные.

Экзантема была выявлена у 6 больных. Сыпь носила пятнисто-папулезный характер, преимущественно локализовалась на туловище и конечностях. Инъекция сосудов склер наблюдалась у 2 больных. Физикальное увеличение печени определяли у 2 пациентов, по данным ультразвукового исследования брюшной полости – у 5. Спленомегалия была выявлена только при ультразвуковом исследовании у 5 пациентов.

Диагноз был верифицирован на 2–3-й день пребывания в стационаре. Методом ПЦР возбудитель выявлен у 5 больных (у 2 – в смыве с первичного аффекта, у 3 – в крови), методом ИФА – у 2 пациентов. В процессе обследования диагностированы АПЛ (у 3 пациентов, выезжавших в Астраханскую область), сибирский клещевой тиф (пациент, вернувшийся из Республики Алтай) и лихорадка цуцугамуши (больная, посетившая Индию). Двоим пациентам, прибывшим из ЮАР и Таиланда, выставлен диагноз «клещевая пятнистая лихорадка неуточненная» (МКБ А77.9) на основании эпидемиологического анамнеза, клинических данных (интоксикационный синдром, первичный аффект, лимфаденит, пятнисто-папулезная сыпь), положительный результат ПЦР-исследования крови (ДНК группы *Rickettsia*).

У 2 поздно поступивших пациентов с АПЛ и лихорадкой цуцугамуши течение болезни осложнилось развитием инфекционно-токсического шока, отека головного мозга и синдрома полиорганной недостаточности. В качестве этиотропной терапии все больные получали препараты тетрациклинового ряда в рекомендуемых дозах.

Пребывание в стационаре составило 8–12 койко-дней (к/д), при осложненной форме болезни у двух пациентов – 26 и 29 к/д соответственно. Больные выписаны в удовлетворительном состоянии.

Трудности дифференциальной диагностики клещевых риккетсиозов с другими инфекционными болезнями демонстрирует представленный клинический случай тяжелого течения лихорадки цуцугамуши.

Больная Е., 39 лет, поступила 03.11.2017 в приемное отделение Инфекционной клинической больни-

цы (ИКБ) № 2 Москвы с направительным диагнозом: «Энтеровирусная инфекция? Инфекционный мононуклеоз? Лихорадка неясного генеза». Согласно эпидемиологическому анамнезу, пациентка активно путешествует по миру. Последняя поездка была в Индию (с 14 по 28.10.2017), где, с ее слов, она соблюдала все основные санитарно-гигиенические правила нахождения в странах с тропическим и субтропическим климатом: употребление термически обработанной пищи, питьевой воды только в фабричной упаковке, обработка овощей и фруктов, отказ от употребления льда, предотвращение попадания воды в ротовую полость при купании в водоемах и бассейнах. Отмечала укусы насекомых. Наличие в анамнезе хронических соматических, наследственных заболеваний отрицала.

17.10 во время пребывания в Индии пациентка отметила ухудшение самочувствия: стал беспокоить кашицеобразный стул до 3–4 раз в сутки без патологических примесей, появилась боль в животе, повышение температуры тела отрицала. Жалобы сохранялись в течение 2 дней, а затем самочувствие улучшилось. Ничем не лечилась.

28.10 больная обнаружила покраснение и припухлость в области правого плеча, в месте укуса неизвестного насекомого. 30.10 вернулась в Москву. К вечеру этого же дня повысилась температура до 39–40 °С с ознобом, появилась слабость, снизился аппетит, сохранялись прежние изменения в месте укуса насекомого. 01.11 появились сыпь на лице, руках, туловище, не сопровождающаяся кожным зудом, увеличение шейных и подчелюстных лимфатических узлов. Принимала самостоятельно жаропонижающие и десенсибилизирующие препараты с кратковременным положительным эффектом. В связи с высокой лихорадкой 03.11 была госпитализирована бригадой скорой медицинской помощи в ИКБ № 2.

При поступлении состояние средней тяжести. Температура тела 39 °С. При общении пациентка контактна, правильно ориентирована в месте, времени, в собственной личности. Зрительные и слуховые галлюцинации отрицает, бредовых идей не высказывает. Кожные покровы физиологической окраски, на лице, туловище, верхних конечностях пятнистые высыпания. Периферических отеков нет. В области правого предплечья пальпируется безболезненный участок уплотнения и неяркой гиперемии кожи размером около 1 см. Склеры субиктеричные. Слизистая оболочка ротоглотки гиперемирована, наложений нет. Миндалины не увеличены. Отмечено увеличение шейных, околоушных, подчелюстных и затылочных лимфатических узлов плотно-эластичной консистенции размером до 1 см, лимфоузлы подвижные, безболезненные. Дыхание носовое, свободное, при аускультации в легких везикулярное дыхание, проводится во все отделы, хрипов нет, ЧДД 20 в минуту, Sat 98%. Тоны сердца ритмичные, ясные, ЧСС 86 в минуту, АД 110/80 мм рт. ст. Шумы не выслушиваются. Язык чистый, влажный. Живот мягкий, безболезненный во всех отделах. Перистальтика кишечника выслушивается. Печень выступает на 3 см из-под края реберной дуги, край печени безболезненный. Селезенка не пальпируется. Мочиспускание не нарушено. Симптом поколачивания по поясничной области отрицательный с 2 сторон. Цвет мочи желтый. Менингеальные знаки отрицательные, очаговой симптоматики не выявлено.

Больной проведено комплексное обследование с целью исключения заболеваний инфекционной и неинфекционной этиологии.

При лабораторном обследовании в клиническом анализе крови отмечался лейкоцитоз до $13 \times 10^9/\text{л}$ с палоч-

коядерным сдвигом влево, тромбоцитопения (тромбоциты $50 \times 10^9/\text{л}$); в общем анализе мочи – протеинурия; в биохимическом анализе крови – гипербилирубинемия (общий билирубин 75,5 мкмоль/л, прямой – 49 мкмоль/л), гипоальбуминемия (альбумин 20,3 г/л), повышение АЛТ до 196 Ед/л, АСТ – до 576,3 Ед/л, ЛДГ – до 1189 Ед/л; ЩФ 338,7 Ед/л; в коагулограмме: протромбиновый индекс 57,8%, активированное частичное тромбопластиновое время > 120 с, D-димер 3531.

УЗИ органов брюшной полости: увеличение и диффузные изменения в паренхиме печени и селезенки, выраженный отек стенки желчного пузыря с перипузырной клетчаткой, увеличение и диффузные изменения лимфатических узлов печени и парапанкреальных лимфоузлов. Выявлено умеренное количество свободной жидкости в брюшной полости и в малом тазу.

По данным компьютерной томографии органов грудной клетки определяются субсегментарно облаковидные участки уплотнения легочной ткани по типу матового стекла. Прослеживается увеличение паратрахеальных, бронхопюльмональных и подмышечных лимфоузлов. Средостение расположено по средней линии, не смещено. Сердце не расширено. В плевральной полости жидкость: справа – до 22 мм, слева – до 9 мм, свободного газа не выявлено.

Эхокардиография: полости не расширены; небольшое количество жидкости в полости перикарда; данных о дополнительных наложениях не выявлено. Больная осмотрена кардиологом, гематологом, терапевтом.

Проведена диагностическая бронхоскопия: признаки билатерального локального катарально-геморрагического эндобронхита. Анализ бронхоальвеолярного лаважа методом ПЦР выявил ДНК метициллин-резистентных коагулазонегативных *Staphylococcus* spp. (MRCoNS), при посеве промывных вод бронхов на флору – *Enterobacter aerogenes*.

Пациентке проведена дезинтоксикационная, десенсибилизирующая терапия. Фебрильная лихорадка, наличие лейкоцитоза в общем анализе крови, результаты исследования бронхоальвеолярного лаважа послужили основанием для назначения цефтриаксона 4 г в сутки в/в.

Однако на фоне проводимого лечения, на 3-и сутки пребывания в стационаре, состояние больной ухудшилось: появились одышка, онемение языка, интенсивная головная боль, слабость. При осмотре состояние расценено как тяжелое. Больная заторможена. Кожные покровы и видимые слизистые оболочки желтушные, признаков геморрагического синдрома нет. Сохраняется пятнистая сыпь на лице, туловище, конечностях. В легких на фоне жесткого дыхания в нижних отделах выслушиваются влажные мелкопузырчатые хрипы, ЧДД 28 в минуту, Sat 96%. Тоны сердца ритмичные, ясные, ЧСС 100 в минуту, АД 110/70 мм рт. ст. Систолический шум на верхушке. Живот мягкий, при пальпации болезненный по ходу толстого кишечника, урчит. Перистальтика выслушивается. Симптомов раздражения брюшины не выявлено. Печень остается увеличенной, край ровный, гладкий. Селезенка не пальпируется. Мочиспускание не нарушено. Стул участился до 7 раз в сутки, кашицеобразный без патологических примесей. Менингеальные знаки отрицательные. Патологии черепно-мозговых нервов не выявлено. Явления афазии.

Пациентка осмотрена неврологом, рекомендовано проведение люмбальной пункции с целью исключения энцефалита. При проведении процедуры получен ксантохромный ликвор, цитоз 75 клеток в 1 мкл, белок 0,92 г/л, сахар 5,05 ммоль/л, лактат 2,3 ммоль/л, в мазке: на

75 клеток — 42 нейтрофила (56%), 32 лимфоцита (34%), 10–12 эритроцитов.

С учетом особенностей клинического течения болезни (наличие элемента, внешне похожего на первичный аффект в месте укуса неизвестного насекомого, генерализованная лимфаденопатия, экзантема, полисерозиты, поражение ЦНС), данных эпидемиологического анамнеза (укус насекомого, путешествие по странам Юго-Восточной Азии), был заподозрен клещевой риккетсиоз. Диагноз подтвержден обнаружением ДНК *Orientia tsutsugamushi* в крови больной методом ПЦР в ЦНИИЭ. В связи с нарастанием полиорганной недостаточности пациентка была переведена в отделение реанимации и интенсивной терапии, где ей проводилась коррекция антибактериальной терапии: введение комбинации антибиотиков широкого спектра действия с тигециклином 100 мг в сутки, а также осуществлялись экстракорпоральные методы детоксикации (плазмаферез), респираторная поддержка. На фоне проводимого лечения в состоянии больной отмечена положительная динамика: регрессировали симптомы полиорганной недостаточности, отмечалась стойкая нормализация температуры. Для дальнейшего лечения пациентка была переведена в инфекционное отделение.

Больная выписана 01.12.2017 (29 к/д) в удовлетворительном состоянии с диагнозом: «тиф, вызванный *Rickettsia tsutsugamushi*, тяжелое течение. Двусторонняя полисегментарная пневмония смешанной этиологии (*Enterobacter aerogenes* + *MRCoNS Staphylococcus spp.*). Состояние после искусственной вентиляции легких. Синдром полиорганной недостаточности. Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания».

Таким образом, представленный ретроспективный анализ историй болезни и клинический пример иллюстрируют необходимость сохранения настороженности у практикующих врачей к клещевым риккетсиозам.

Диагноз КР устанавливается на основании сопоставлении эпидемиологических данных (пребывание в эндемичной зоне, укусы насекомых), комплекса характерных клинических признаков (интоксикационный синдром, наличие первичного аффекта в месте присасывания насекомого, лимфаденит, полиморфная сыпь), а также результатов лабораторной диагностики (ПЦР-метод, серологические реакции). В остром периоде заболевания предпочтительно использование ПЦР, со 2–3-й недели болезни — серологических реакций (реакция непрямой иммунофлюоресценции, ИФА, реакция непрямой гемагглютинации) в связи с поздним образованием специфических антител [8].

Одним из важных диагностических признаков КР является наличие первичного аффекта, который представляет собой воспалительный инфильтрат в месте входных ворот возбудителя. Он появляется сразу после присасывания зараженного клеща и сохраняется на протяжении всей болезни. Необходимо отметить, что этот признак не является абсолютным, у местных жителей он обнаруживается относительно редко, но у приезжих частота его обнаружения достигает 90–100%. Отсутствие указания на присасывание клеща не является основанием для исключения КР.

Лимфаденопатия при КР, в том числе и при лихорадке цуцугамуши, в начале болезни носит региональный характер, в зоне лимфатического дренирования первичного аффекта, а в дальнейшем, с 4–5-го дня болезни, приобретает генерализованный. Эта клиническая

особенность была отмечена и у наблюдаемой больной: кроме периферических лимфатических узлов были увеличены паратрахеальные, бронхопульмональные и парапанкреальные лимфоузлы.

Изменения в дыхательной системе при этой патологии являются патогенетически обусловленными, в начале в виде трахеита и трахеобронхита, в дальнейшем может развиваться интерстициальная пневмония, связанная с поражением мелких сосудов легких риккетсиозными гранулемами. В процессе развития болезни может подключаться вторичная бактериальная микрофлора, пневмония приобретает смешанный характер. В представленном примере при поступлении пациентки в легких физикальные изменения не выявлялись, в дальнейшем появились одышка до 28 дыханий в минуту, жесткое дыхание, влажные мелкопузырчатые хрипы. Рентгенологически выявлены субсегментарно облаковидные участки уплотнения легочной ткани по типу матового стекла, в БАЛ обнаружены метициллин-резистентные коагулазонегативные *Staphylococcus spp.* (MRCoNS) и *Enterobacter aerogenes*.

Особенностью лихорадки цуцугамуши, в отличие от других риккетсиозов, являются гиперемия слизистой оболочки мягкого неба с возможной ранней экзантемой на 2–3-й день болезни. При этой патологии гиперемия слизистой оболочки ротоглотки обусловлена не только инъекцией сосудов, характерной для риккетсиозов, но и воспалительным процессом. Отличительной чертой этого риккетсиоза является также полисерозит с накоплением экссудата в полостях перикарда, плевры, брюшины, что мы и наблюдали в нашем клиническом случае [1].

Заключение

Знание краевой патологии, тщательный сбор эпидемиологического анамнеза в сопоставлении с клинической картиной в условиях активной трудовой и туристической миграции населения позволят своевременно диагностировать заболевание, назначить адекватную этиотропную терапию и избежать развития осложнений и летальных исходов.

Литература/References

1. Лобан К.М., Лобзин Ю.В., Лукин Е.П. Риккетсиозы человека: Руководство для врачей. СПб: ЭЛБИ, 2002. 473 с.
Loban K.M., Lobzin Yu.V., Lukin E.P. [Human Rickettsioses: A guide for doctors]. St. Petersburg: ELBI, 2002. 473 p. (In Russ.).
2. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2021 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2021. 256 с.
[On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population in the Russian Federation in 2020: State report]. Moscow: Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare, 2021. 256 p. (In Russ.).
3. Рудаков Н.В., Самойленко И.Е. Риккетсии и риккетсиозы группы клещевой пятнистой лихорадки. Инфекционные болезни: новости, мнение обучение 2017; 2(19): 43–8.
Rudakov N.V., Samoilenko I.E. [Rickettsia and rickettsiosis of the tick-borne spotted fever group]. Infectious Diseases: News, Opinions, Training. 2017; 2(19): 43–8. (In Russ.).

4. Тарасевич И.В. Развитие учения о риккетсиях и риккетсиозах. Инфекционные заболевания: Новости, Мнения, Обучение 2017; 2(19): 22–30.
Tarasevich I.V. [Development of the doctrine of rickettsiae and rickettsiosis]. Infectious Diseases: News, Opinions, Training 2017; 2(19): 22–30. (In Russ.).
5. Рудаков Н.В., Шпынов С.Н., Решетникова Т.А., Пеньевская Н.А., Абрамова Н.В., Кумпан Л.В. Новые данные о патогенности *Rickettsia sibirica subsp.* BJ-90. Эпидемиол и инфекц. бол. 2014; (5): 10–3.
Rudakov N.V., Shpynov S.N., Reshetnikova T.A., Penjevskaia N.A., Abramova N.V., Kupman L.V. [New data on the pathogenicity of *Rickettsia sibirica subsp.* BJ-90]. Epidemiology and Infectious Diseases 2014; (5): 10–3. (In Russ.).
6. Parola P., Paddock C.D., Socolovschi C., Labruna M.B., Mediannikov O., Kernif T. Update on tick-borne rickettsioses around the world: a geographic approach. Clin. Microbiol. Rev. 2013; 26(4): 657–702. DOI: 10.1128/CMR.00032-13
7. Рудаков Н.В., Самойленко И.Е., Решетникова Т.А. Проблемы лабораторной диагностики риккетсиозов группы клещевой пятнистой лихорадки. Клин. лаб. диагностика 2015; (1): 50–2.
Rudakov N.V., Samoilenko I.E., Reshetnikova T.A. [Problems of laboratory diagnosis of rickettsiosis of the tick-borne spotted fever group]. Clinical and laboratory diagnostics 2015; (1): 50–2. (In Russ.).
8. Ющук Н.Д., Венгеров Ю.Я. (ред.). Инфекционные болезни. Национальное руководство. 3-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021. 1104 с.
Yushchuk N.D., Vengerov Yu.Ya. (eds.). [Infectious diseases. National leadership]. 3rd ed. Moscow: GEOTAR-Media, 2021. 1104 p. (In Russ.).

Поступила 15.09.2022

Received 15.09.2022

Принята в печать 16.12.2022

Accepted 16.12.2022

Сведения об авторах:

Харламова Татьяна Владимировна – к.м.н., ассистент кафедры инфекционных болезней с курсами эпидемиологии и фтизиатрии, Российский университет дружбы народов, Москва, Россия; kharlamova-tv@rudn.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4261-3000>

Голуб Вениамин Петрович – к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней с курсами эпидемиологии и фтизиатрии, Российский университет дружбы народов, Москва, Россия; golub-vp@rudn.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7725-6368>

Барышева Ирина Владимировна – старший преподаватель кафедры инфекционных болезней с курсами эпидемиологии и фтизиатрии, Российский университет дружбы народов, Москва, Россия; barysheva-iv@rudn.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3543-9086>

Половинкина Надежда Александровна – к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней с курсами эпидемиологии

и фтизиатрии, Российский университет дружбы народов, Москва, Россия; polovinkina-na@rudn.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3183-852X>

Филиппов Павел Геннадьевич – д.м.н., профессор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии, Московский Государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, Москва, Россия; filipavel@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7672-9207>

Корчагина Мария Владимировна – врач-инфекционист, Инфекционная клиническая больница № 2 Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия; korchaginamv@ikb2.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6175-6771>

Information about the authors:

Tatiana V. Kharlamova, Cand. Med. Sci., Assistant Lecturer, Department of Infectious Diseases with Courses of Epidemiology and Phthiology, Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia; kharlamova-tv@rudn.ru <https://orcid.org/0000-0003-4261-3000>,

Veniamin P. Golub, Cand. Med. Sci., Associate Professor, Department of Infectious Diseases with Courses of Epidemiology and Phthiology, Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia; golub-vp@rudn.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4261-3000>,

Irina V. Barysheva, Senior Teacher, Department of Infectious Diseases with Courses of Epidemiology and Phthiology, Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia; barysheva-iv@rudn.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3543-9086>,

Nadezhda A. Polovinkina, Cand. Med. Sci., Associate Professor, Department of Infectious Diseases with Courses of Epidemiology and Phthiology, Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia; polovinkina-na@rudn.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3183-852X>

Pavel G. Filippov, MD, Professor, Department of Infectious Diseases and Epidemiology, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia; filipavel@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7672-9207>;

Maria V. Korchagina, Infectiologist, Clinical Infectious Diseases Hospital Two, Moscow City Healthcare Department, Moscow, Russia korchaginamv@ikb2.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6175-6771>,

Вклад авторов. Все авторы внесли эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Authors contributions. All the authors have made an equivalent contribution to the preparation of the publication.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

© Коллектив авторов, 2023

DOI: 10.18565/epidem.2023.13.1.99–104

V.V. MAKASHOVA, KH.G. OMAROVA, ZH.B. PONEZHEVA, T.A. IVASHKOVA, A.V. GORELOV

ХРОНИЧЕСКИЙ ГЕПАТИТ С И ЕГО ИСХОДЫ: ЦИРРОЗ ПЕЧЕНИ, ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНАЯ КАРЦИНОМА

Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия

Обзор литературы посвящен течению хронического гепатита С (ХГС), описаны новые методы лечения препаратами прямого противовирусного действия и их эффективность. Показаны исходы ХГС – цирроз печени и гепатоцеллюлярная карцинома, сроки, длительность и частота их возникновения. Представлены проведенные исследования по полиморфизмам генов, которые могут служить биомаркерами формирования цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы.

Ключевые слова: хронический гепатит С, исходы, цирроз печени, гепатоцеллюлярная карцинома, гены полиморфизма.

Для цитирования: Макашова В.В., Омарова Х.Г., Понежева Ж.Б., Ивашкова Т.А., Горелов А.В. Хронический гепатит С и его исходы: цирроз печени, гепатоцеллюлярная карцинома. Эпидемиол. инфекц. болезни. Актуал. вопр. 2023; 13(1): 99–104

DOI: 10.18565/epidem.2023.13.1.99–104

V.V. MAKASHOVA, KH.G. OMAROVA, ZH.B. PONEZHEVA, T.A. IVASHKOVA, A.V. GORELOV

CHRONIC HEPATITIS C AND ITS OUTCOMES: LIVER CIRRHOSIS, HEPATOCELLULAR CARCINOMA

Central Research Institute of Epidemiology, Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being, Moscow, Russia

The literature review is devoted to the course of chronic hepatitis C (CHC), describes new treatments with direct-acting antivirals and their efficacy. The outcomes of CHC, such as liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma, the timing, duration and frequency of their occurrence, are shown. The review presents the conducted studies on gene polymorphisms that can serve as biomarkers for the development of liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma.

Keywords: chronic hepatitis C, outcomes, liver cirrhosis, hepatocellular carcinoma, polymorphism genes.

For citations: Makashova V.V., Omarova Kh.G., Ponezheva Zh.B., Ivashkova T.A., Gorelov A.V. Chronic hepatitis C and its outcomes: liver cirrhosis, hepatocellular carcinoma. Epidemiology and infectious diseases. Current items 2023; 13(1): 99–104. (In Russ.).

DOI: 10.18565/epidem.2023.13.1.99–104

До настоящего времени хронический гепатит С (ХГС) остается одной из актуальнейших проблем современной медицины. Несмотря на появление новых препаратов прямого противовирусного действия (ПППД) и их высокую эффективность, доступ к лечению у подавляющего большинства больных во всем мире ограничен. Кроме того, чем длительнее заболевание, тем выше риск развития неблагоприятных исходов, таких как цирроз печени (ЦП) и гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК).

По оценке ВОЗ, на 2019 г. в мире зарегистрировано 58 млн чел., живущих с вирусом гепатита С (ВГС), из них 1,5 млн чел. были инфицированы впервые [1]. Риск развития ЦП в течение последующих 20 лет колеблется от 15 до 30%. ГС распространен во всем мире: в странах Восточного Средиземноморья и Европейского региона

инфицированы 12 млн чел., в Юго-Восточной Азии и Западной части Тихого океана – по 10 млн, в Африканском регионе – 9 млн, в Америке – 5 млн. От ГС в 2019 г. умерли приблизительно 290 000 чел., главным образом в результате ЦП и ГЦК – первичного рака печени.

В мае 2016 г. Всемирная ассамблея здравоохранения приняла первую «Глобальную стратегию сектора здравоохранения по вирусному гепатиту на 2016–2021 гг.». Главной целью стратегии является элиминация вирусного гепатита как проблемы общественного здравоохранения. Это нашло отражение в глобальных задачах по сокращению к 2030 г. числа новых случаев инфицирования вирусным гепатитом на 90% и смертности от него на 60% [1].

Появление в 2015 г. ПППД положило начало настоящей медицинской революции – стало возможным пол-

ное и окончательное излечение от ГС. Теоретически все пациенты с ГС теперь могут получать терапию и полностью излечиваться [2, 3].

В обновленном руководстве ВОЗ (2018 г.) рекомендуется проводить терапию на основе пангенотипных ПППД всех лиц с хронической инфекцией ВГС в возрасте 12 лет и старше. ПППД позволяет излечивать большинство инфицированных, при этом курс лечения является коротким (обычно от 8–12 до 24 нед.), его продолжительность зависит от отсутствия или наличия ЦП [2].

Во многих странах с высоким уровнем доходов и уровнем доходов выше среднего стоимость лечения остается высокой, но есть страны, в которых благодаря появлению препаратов-дженериков цены резко снизились.

Необходимо продолжить наблюдение за пациентами с выраженным фиброзом (F3–4 по шкале METAVIR) и ЦП, поскольку устойчивый вирусологический ответ (УВО) снизит, но не устранил риск развития ГЦК [2].

За последнее время в Российской Федерации отмечается снижение заболеваемости ХГС. Так, она сократилась с 30,9 на 100 тыс. населения в 2019 г. до 16,4 в 2021 г.¹ По количеству больных ХГС Россия занимает 5-е место в мире [4], однако лечение получают лишь 29 600 из 5,7 млн инфицированных что составляет лишь 5%¹.

В связи с тем, что ХГС характеризуется прогрессирующим формированием фиброза печени (ФП), а в дальнейшем ЦП и ГЦК, увеличивается смертность от этих осложнений. Так, смертность от ЦП занимает 9-е место в мире среди всех причин смерти и 6-е среди лиц трудоспособного возраста, что составляет 14–30 случаев на 100 тыс. населения [4]. В РФ этот показатель значительно больше – 60,5 случая на 100 тыс. населения [5]. Самым неблагоприятным исходом ХГС, кроме ЦП, является развитие ГЦК. В мире, по данным ВОЗ, ежегодно от ЦП и ГЦК в исходе ХГС умирают приблизительно 399 000 чел. [6].

Рак печени по распространенности занимает 6-е место среди всех злокачественных заболеваний, 3-е место среди причин смерти от рака и 1-е место среди причин смерти пациентов с ЦП [7]. На долю ГЦК – наиболее распространенной формы рака печени – приходится около 90% случаев заболевания. Значимыми факторами риска развития ГЦК являются инфекции, вызванные вирусом гепатита В (ВГВ), на долю которого приходится до 50% случаев [8], и ВГС, доля которого снизилась благодаря УВО пациентов на противовирусные препараты [9]. Тем не менее пациенты с ЦП по-прежнему считаются подверженными высокому риску формирования ГЦК, даже после элиминации ВГС.

Наиболее высокие показатели заболеваемости и смертности от ГЦК наблюдаются в странах Восточной Азии и Африки, однако растет заболеваемость и в разных частях Европы и США. Самая высокая заболеваемость ГЦК отмечается в Монголии. ВГВ является основным этиологическим фактором в большинстве регионов Азии (за исключением Японии), Южной Америки и Африки, ВГС преобладает в Северной Америке, Японии, Западной Европе [8]. В Центральной и Восточной Европе основным фактором риска является употребление алкоголя [7, 10].

ВГС представляет собой РНК-содержащий вирус, который не интегрируется в геном хозяина. Развитие ГЦК происходит вследствие воспалительно-регенераторных процессов на фоне цирротической трансформации печени.

Несмотря на успехи противовирусной терапии больных ХГС, смертность от ХГС/ГЦК остается высокой, особенно среди пожилых людей. В Америке провели исследование, в котором анализировали смертность от ГЦК с 1999 по 2018 гг. Смертность, обусловленная ГЦК, увеличивалась на 2,1% ежегодно. Показатели смертности от ГЦК, связанной с ВГС, увеличивались с 1999 по 2012 гг. с 7,6 до 10,2%, а затем ежегодно снижались на 1,3%. Среди людей старше 65 лет смертность возрастала на 7,3% в год [11].

В 2022 г. N. Veracruz и соавт. [12] опубликовали результаты анализа заболеваемости и смертности, связанных с наличием ХГВ и ХГС, осложненных ЦП и ГЦК с 2010 по 2019 гг. в 21 регионе мира. Заболеваемость ХГС снижалась до 2015 г., после чего вновь начала расти. Заболеваемость ЦП, обусловленным ХГС, увеличилась на 5,3%, а ГЦК, связанной с ХГВ, оставалась стабильной.

При использовании противовирусной терапии прямого действия все большее количество пациентов достигают УВО, что приводит к снижению риска развития ГЦК на 50–80%. Однако у пациентов с ЦП, вызванным ВГС, даже после успешной противовирусной терапии сохраняется постоянный риск развития ГЦК: они должны оставаться под пристальным динамическим наблюдением специалистов различных областей [7, 11–15].

По опубликованным в 2017 г. результатам исследования, проведенного во Франции [15], сделаны выводы о влиянии противовирусной терапии больных ХГС с УВО на риск возникновения ГЦК у пациентов с ЦП. Были проанализированы данные 1323 больных с подтвержденным диагнозом ЦП в исходе ХГС, которые наблюдались с 2006 по 2012 гг. Все пациенты получали противовирусную терапию и были разделены на 2 группы в зависимости от УВО, который был достигнут у 668 (50,5%) больных. Уменьшение частоты ГЦК было достоверно выше у пациентов с УВО.

F. Kanwal и соавт. [9] в 2017 г. опубликовали результаты исследования риска развития ГЦК у больных ХГС на фоне противовирусной терапии ПППД после достижения УВО. Из 22 500 пациентов, получавших ПППД, 19 518 (86,7%) имели УВО, 2982 (13,3%) его не имели. ЦП был диагностирован у 8775 (39%). У 271 больного был зарегистрирован новый случай ГЦК, в том числе у 183 пациентов с УВО (0,94%). В сравнении с пациентами с УВО у пациентов без УВО риск ГЦК был значительно выше (3,45 против 0,90 ГЦК/100 человеко-лет). Самая высокая ежегодная заболеваемость ГЦК отмечена среди пациентов с ЦП (1,82 против 0,34 ГЦК/100 человеко-лет среди пациентов без ЦП).

С 2000 по 2015 г. проводилось динамическое наблюдение за 48 135 больными, которым проводили противовирусное лечение ХГС. ПППД получали 29 033 чел., а 19 102 чел. получали схемы на основе ИФН. Пациенты наблюдались после окончания лечения до 2019 г. К моменту окончания исследования было выявлено 1509 случаев ГЦК. Установлено, что у пациентов, у которых до начала лечения был ЦП с фиброзом > 3,25, наблюдали более высокую годовую заболеваемость ГЦК (3,66%), чем у больных с фиброзом < 3,25 (1,16%). У пациентов с ЦП с фиброзом > 3,25, получав-

¹Данные автоматической информационной системы Референс-центра по мониторингу за вирусными гепатитами Роспотребнадзора (АИС РЦВГ), 2021.

ших ПППД, годовой риск ГЦК после УВО снизился до 2,4% к 4-му году; а у получавших ИФН пациентов с фиброзом > 3,25 ежегодный риск ГЦК оставался выше 2% даже через 10 лет после УВО. Пациенты, у которых до начала лечения ЦП не регистрировали, имели низкий риск развития ГЦК, за исключением пациентов с оценкой фиброза > 3,25, у которых риск формирования ГЦК сохранялся [13].

В ранее опубликованном нами исследовании эффективности ПППД в лечении пациентов с ХГС также были отмечены высокая клиническая эффективность этих препаратов, их хорошая переносимость и возможность уменьшения стадии ФП после курса лечения. Через 48 нед. после окончания терапии доля больных со стадией F0 увеличилась до 71,4%, со стадией F4 – уменьшилась до 2,9%, что свидетельствует о довольно быстром обратном развитии ФП [16].

О.Н. Хохлова и соавт. [17] выявили особенности иммунологических сдвигов на фоне терапии ПППД путем сравнения изменений количественных параметров плазмацитоидных дендритных клеток (pDCs) и показателей иммунного статуса у больных ХГС до терапии, на фоне приема различных схем терапии и в катамнезе (48 нед. после терапии). Всего обследовано 137 больных ХГС и 12 здоровых лиц. Из них 78 чел. обследованы до начала терапии, 59 чел. – на фоне терапии (лечение препаратами ИФН получали 25 чел., ПППД – 34 чел.), в катамнезе обследован 31 чел. из группы пациентов, получавших различные схемы противовирусного лечения. Было выявлено, что количество pDCs изменяется в зависимости от типа проводимой терапии ХГС. В группе больных, получавших препараты ИФН, на фоне лечения отмечено выраженное истощение пула клеток по сравнению с группой получавших ПППД. Однако по окончании терапии эти различия нивелировались. При исследовании иммунного статуса показано, что показатель Т-цитотоксических лимфоцитов (CD3⁺/CD8⁺) достоверно снизился и составил 21% по сравнению с показателем до лечения (25,8%; $p = 0,05$). Кроме того, отмечено двукратное снижение как относительного, так и абсолютного количества активированных Т-клеток, несущих маркеры (CD3⁺/CD56⁺). Авторы делают вывод, что количественные показатели pDCs меняются в зависимости от типа проводимой терапии, что может лежать в основе отсроченных изменений и формирования иммунологических особенностей, связанных с быстрой эрадикацией ВГС из организма. Однако общие показатели иммунного статуса остаются относительно стабильными, за исключением цитотоксических Т-лимфоцитов и активированных Т-клеток, несущих маркеры НК-клеток.

С января 2010 г. по декабрь 2019 г. в Китае проводили исследование, в ходе которого оценивали влияние алкоголя на клинические исходы у пациентов с ЦП, вызванным ВГВ и ВГС. 22 287 больных ЦП были разделены на 5 групп в соответствии с этиологией: алкоголь (А), ХГВ (ВГВ), ХГВ на фоне приема алкоголя (ХГВ + А), ХГС и ХГС на фоне приема алкоголя (ХГС + А). ГЦК реже встречалась в группе А (10,3%) в сравнении с группой ХГВ (42,4%) и группой ХГС (20,8%). Первичный рак печени чаще диагностировали в группе ХГВ + А в сравнении с группой ХГВ (52,2% против 42,2%), а также в группе ХГС + А в сравнении с группой ХГС (34,3% против 20,8%). Также в ходе этого исследования было показано, что доля ГЦК снижалась в зависимости от длительности воздержания от алкоголя и

факта противовирусной терапии в анамнезе. Пациенты в группах ХГВ + А и ХГС + А с обоими видами лечения (противовирусная терапия и воздержание от алкоголя) имели более низкий риск развития ГЦК, чем больные этих же групп без какого-либо лечения [18].

Цитокины (ЦК) представляют собой ключевые иммуномодулирующие молекулы, участвующие в защитном механизме против вирусной инфекции. Вариации, возникающие в результате однонуклеотидных полиморфизмов в генах ЦК, могут сильно влиять на продукцию ЦК, что, в свою очередь, нарушает общий иммунный ответ. Таким образом, от уровня и соотношения ЦК зависит хронизация вирусной инфекции с переходом в ЦП или развитие ГЦК [19]. Следовательно, ЦК играют неотъемлемую роль в иммунном ответе хозяина и могут быть критическим фактором, определяющим продолжительность и тяжесть вирусной инфекции, а также формирование ФП и развитие ГЦК.

IL-10 представляет собой противовоспалительный цитокин, секретируемый моноцитами, Т-клетками, В-клетками, небольшой фракцией естественных киллеров, макрофагами и дендритными клетками. Считается, что IL-10 непосредственно вовлечен в прогрессирование заболевания печени, связанного с ХГС. Существуют противоречивые результаты, которые могут быть связаны с этническими различиями, проведением исследований в разных группах населения, малой выборкой. Предполагают 3 различных полиморфизма – 1082 G/A (*rs1800896*), -819 C/T (*rs1800871*) и -592 C/A (*rs1800872*), связанных с ЦП [20]. В некоторых исследованиях [21–23] сообщается о корреляции между полиморфизмом гена IL-10 и прогрессированием ХГС, хронических заболеваний печени и ГЦК.

Был проведен анализ публикаций из PubMed, Embase, Cochrane Library, Web of Science, Google Scholar, SinoMed (CNKI и Wanfang), в которых оценивали связь между полиморфизмом генов IL-6, -10 и риском формирования ЦП [21]. После комплексного поиска были отобраны 3 распространенных полиморфизма в гене IL-10 (*rs18008772*, *rs18008771*, *rs1800896*), и 3 распространенных полиморфизма в гене IL-6 (*rs1800795*, *rs1800796*, *rs1800797*). IL-10 *rs1800872* был фактором риска развития ЦП. Также была выявлена значительная связь между *rs1800896* и первичным билиарным циррозом. Во всех вариантах полиморфизма IL-6 ассоциации с ЦП не наблюдали.

В исследовании Р. Varooah и соавт. [22] были включены 266 пациентов из Северо-Восточной Индии: 96 (36%) чел. с ЦП, связанным с ХГВ; 60 (22%) – с ГЦК; остальные 110 (43%) – с ХГС. Авторы сделали вывод, что генотип IL-10-592 является маркером ЦП и ГЦК у пациентов с ХГС. Гаплотип IL-10 ACC также может предрасполагать к более высокому риску ГЦК. IL-10-1082 и -819, IL-12B-1188 не квалифицируются в качестве маркеров ГЦК.

С.Е. Ghanem и соавт. [23] оценивали корреляции между генотипами IL-10 (полиморфизм IL-10 *rs1800871*) и заболеваемостью ГЦК среди пациентов с ХГС. У 200 пациентов с ХГС, получавших ПППД, было проведено исследование полиморфизма IL-10 *rs18008771*. Были отобраны 100 пациентов, у которых развилась ГЦК, их сравнивали со 100 пациентами без каких-либо осложнений. С/Т был наиболее частым генотипом у больных с ГЦК (56%) среди различных схем лечения (67,8%). В группе пациентов с ГЦК регистрировали аллель Т (61%) как наиболее распространенный и наименее

распространенный – аллель С (39%). Была отмечена высокая значимость генотипирования. Изучение экспрессии IL-10 и его полиморфизма имеет большое значение в выборе наиболее безопасной и точной схемы лечения.

В 2020 г. проведено исследование [24], целью которого было определение связи между полиморфизмом гена металлопротеиназы-11 (ММР-11) и риском развития ГЦК у пациентов с ЦП. В исследовании были включены 260 чел. Из них у 140 выявлена ГЦК на фоне ХГС, у 120 – ЦП на фоне ХГС. Контрольную группу составили 140 чел. Авторы сделали вывод о возможной связи генетического полиморфизма ММР-11 с развитием ГЦК.

Другие авторы [25] провели исследование для установления возможной связи полиморфизма *BCL-2* (*rs2279115*) с предрасположенностью к ГЦК, связанной с ХГС. В нем участвовали 270 чел. (по 90 пациентов с ХГС и ГЦК, обусловленной ХГС, и 90 практически здоровых лиц в качестве группы контроля). Показано, что полиморфизм гена *BCL-2* (*rs2279115*) был связан с высоким риском ГЦК в исходе ХГС.

В 2019 г. проведено исследование с целью выявления связи между полиморфизмом *VDR*, *GC*, *CYP2R1* и ГЦК у пациентов с ХГС [26]. В исследовании были включены 167 больных ХГС, у 124 был ЦП, у 60 – ГЦК. Контрольную группу составили 102 здоровых лиц. Были генотипированы полиморфизмы генов *VDR* (*BsmI*, *ApaI*, *TaqI*), *GC* (*rs4588*, *rs7051*) и *CYP2R1* (*rs10741657*). В результате установлено, что генотип *VDR* *ApaI* *CC* является важным показателем развития ГЦК у пациентов, с ХГС [26].

Другие исследователи [27] изучали связь полиморфизма SNP *ApaI* (*rs7975232*) в рецепторе витамина D у больных с ГЦК при ЦП, связанном с ХГС. Пациенты были разделены на 3 группы: 80 больных с ЦП и ГЦК, 80 – с ЦП без ГЦК и 80 – здоровых (контрольная группа). В результате авторы подтвердили данные P. Vaagoah и соавт., что генотип *ApaI* *CC* связан с ГЦК у пациентов с ЦП, обусловленным ХГС. Таким образом, генотип *ApaI* *CC* может быть биомаркером, предсказывающим формирование ГЦК при ХГС.

В 2021 г. в Египте проводили исследование, направленное на изучение связи между полиморфизмом гена *Survivin* и риском развития ГЦК в исходе ХГС [28]. В нем участвовали 164 пациента, у 57 из них была выявлена ГЦК, обусловленная ХГС. В результате установлено, что полиморфизм *Survivin* *rs1042489* может способствовать риску возникновения ГЦК. Полиморфизм *Survivin* *rs8073069* не имел значимой связи с повышенным риском развития ГЦК.

В 2021 г. Y. Huang и соавт. [29] провели анализ 16 статей, включающих 3606 пациентов с ХГС/ГЦК и 3387 пациентов с ХГС без ГЦК. Цель исследования заключалась в оценке циркулирующих miRNAs в качестве биомаркера ГЦК, ассоциированной с ХГС. В результате анализа установлена возможность использования циркулирующих микро-РНК в качестве биомаркера ХГС/ГЦК.

В более крупном исследовании, проведенном в Европе, определяли связь локуса *rs429358* в аполипротеине E с развитием ГЦК у пациентов с ЦП. Были рассмотрены 4 варианта-кандидата на ассоциацию с ГЦК: 1) *rs429358*:С (APOE), 2) *rs2792751*:Т (GRAM), 3) *rs2642438*:А (MARCI) и 4) *rs187429064*:G (TM6SF2). Участвовали 2070 пациентов с ГЦК, 4121 пациента с ЦП и 525 779 чел. из группы контроля. Авторы связыва-

ют носительство *rs429358*:С с низким риском развития ГЦК у пациентов с ЦП; носительство *rs187429064*:G в TM6SF2 связано с повышением риска возникновения ГЦК у пациентов с ЦП [30].

M. Arafat и соавт. [31] опубликовали результаты исследования, в котором пытались установить корреляцию между генетическими вариантами XRCC1 и ГЦК у пациентов с ХГС. В исследовании приняли участие 210 чел: 70 больных с ГЦК, 70 – с ЦП и 70 здоровых людей из контрольной группы. По результатам исследования, T-аллель с.1254C>T (*rs2293035*) и C-аллель с.1517G>C (*rs139599857*) могут быть связаны с повышенным риском формирования ГЦК среди пациентов с ХГС.

В 2022 г. в Египте проведено исследование, посвященное определению возможной диагностической способности *circ-ITCN* в плазме крови в качестве маркера ГЦК у пациентов с ХГС. Показано, что *circ-ITCN*, без сомнения, участвует в патогенезе ГЦК и может использоваться в качестве маркера ГЦК при ХГС [32].

Заключение

Таким образом, в настоящее время вызывают большой научный интерес исследования по выявлению ранних маркеров прогноза развития ГЦК, что важно для своевременной диагностики и оказания специализированной помощи. Раннее прогнозирование исходов ХГС позволит повысить качество оказания медицинской помощи и увеличить продолжительность жизни пациентов.

Литература/References

1. World Health Organization et al. Global progress report on HIV, viral hepatitis and sexually transmitted infections, 2021: accountability for the global health sector strategies 2016–2021: actions for impact: web annex 2: data methods. – 2021. who-global-progress-report-hiv-viral-hepatitis-and-sti-2021.pdf
2. Practice Guideline. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C. J. Hepatol. 2018; 69(2): 461–511. doi:10.1016/j.jhep.2018.03.026.
3. Cooke G.S., Andrieux-Meyer I., Applegate T.L., Atun R., Burry Je.R., Cheinquer H. Accelerating the elimination of viral hepatitis: a Lancet Gastroenterology & Hepatology Commission. Lancet Gastroenterol. Hepatol. 2019; 4(2): 135–84. doi: 10.1016/S2468-1253(18)30270-X
4. Soriano V., Young B., Reau N. V Report from the International Conference on Viral Hepatitis – 2017. AIDS reviews. 2018. DOI: 10.24875/AIDSRev.M17000012
5. Малеев В.В., Ситников И.Г., Бохонов М.С. Вопросы гепатологии: учебное пособие. СПб: СпецЛит. 2016. 229 с. Maleev V.V., Sitnikov I.G., Bokhonov M.S. [Questions of hepatology: textbook]. St. Petersburg: SpecLit. 2016. 229 p. (In Russ.).
6. Report from the International Viral Hepatitis Elimination Meeting (IVHEM), 17–18 November 2017, Amsterdam, the Netherlands: gaps and challenges in the WHO 2030 hepatitis C elimination framework. [http://dx.doi.org/10.1016/S2055-6640\(20\)30264-8](http://dx.doi.org/10.1016/S2055-6640(20)30264-8)
7. Kim D.W., Talati C., Kim R. Hepatocellular carcinoma (HCC): beyond sorafenib-chemoth. J. Gastrointestinal Oncology 2017; 8 2): 256–65. DOI: 10.21037/jgo.2016.09.07
8. Akinyemiju T., Abera S., Ahmed M., Alam N., Alemayohu M.A., Allen C. et al. The burden of primary liver cancer and underlying etiologies from 1990 to 2015 at the

- global, regional, and national level: results from the global burden of disease study 2015. *JAMA oncology* 2017; 3(12): 1683–91. doi: 10.1001/jamaoncol.2017.3055.
9. Kanwal F., Kramer J., Asch S.M., Chayanupatkul M., Cao Y., El-Serag H.B. et al. Risk of hepatocellular cancer in HCV patients treated with direct-acting antiviral agent. *Gastroenterology* 2017; 153(4): 996–1005. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.06.012
 10. Singal A.G., Lampertico P., Nahon P. Epidemiology and surveillance for hepatocellular carcinoma: New trends. *J. Hepatol.* 2020; 72(2): 250–61. DOI: 10.1016/j.jhep.2019.08.025
 11. Ramani A., Tapper E.B., Griffin C., Shankar N., Parikh N.D., Asrani S.K. Hepatocellular Carcinoma-Related Mortality in the USA, 1999–2018. *Dig. Dis. Sci.* 2022; 67(8): 4100–11. doi: 10.1007/s10620-022-07433-8-1-12
 12. Veracruz N., Gish R.G., Cheung R., Chitnis A.S., Wong R.J. Global incidence and mortality of hepatitis B and hepatitis C acute infections, cirrhosis and hepatocellular carcinoma from 2010 to 2019. *J. Viral Hepat.* 2022; 29(5): 352–65. doi: 10.1111/jvh.13663.352–65
 13. Ioannou G.N., Beste L.A., Green P.K., Singal A.G., Tapper E.B., Waljee A.K. et al. Increased risk for hepatocellular carcinoma persists up to 10 years after HCV eradication in patients with baseline cirrhosis or high FIB-4 scores. *Gastroenterology* 2019; 157(5): 1264–78. e4. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.07.033
 14. Llovet J.M., Villanueva A. Effect of HCV clearance with direct-acting antiviral agents on HCC. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology* 2016; 13(10): 561–2. DOI: 10.1038/nrgastro.2016.140
 15. Nahon P., Bourcier V., Layese R., Audureau E., Cagnot C., Marcellin P. et al. Eradication of hepatitis C virus infection in patients with cirrhosis reduces risk of liver and non-liver complications. *Gastroenterology* 2017; 152(1): 142–6. e2. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.09.009
 16. Макашова В.В., Омарова Х.Г., Понежева Ж.Б. Эффективность препаратов прямого противовирусного действия у больных хроническим гепатитом С. *Евразийский Союз Ученых* 2019; 8-1 (65): 47–9. DOI: 10.31618/ESU.2413-9335.2019.1.65.257
Makashova V.V., Omarova H.G., Ponezheva Zh.B. Efficacy of direct antiviral drugs in patients with chronic hepatitis C]. *Eurasian Union of Scientists* 2019; 8-1 (65): 47–9. (In Russ.). DOI: 10.31618/ESU.2413-9335.2019.1.65.257
 17. Хохлова О.Н., Иванова Л.А., Макашова В.В., Покровский В.В., Рейзис А.Р. Иммунологические изменения у больных хроническим гепатитом С, получавших терапию препаратами прямого противовирусного действия. *Инфекционные болезни* 2019; 17(1): 33–8. DOI: 10.20953/1729-9225-2019-1-33-38
Khokhlova O.N., Ivanova L.A., Makashova V.V., Pokrovsky V.V., Reizis A.R. [Immunological changes in patients with chronic hepatitis C treated with direct antiviral drugs]. *Infectious Diseases* 2019; 17(1): 33–8. (In Russ.). DOI: 10.20953/1729-9225-2019-1-33-38
 18. Abassa K.K., Wu X.Y., Xiao X.P., Zhou H-X., Guo Y-W., Wu B. Effect of alcohol on clinical complications of hepatitis virus-induced liver cirrhosis: a consecutive ten-year study. *BMC gastroenterology* 2022; 22(1): 1–12. DOI: 10.1186/s12876-022-02198-w
 19. Dondeti M.F., El-Maadawy E.A., Talaat R.M. Hepatitis-related hepatocellular carcinoma: Insights into cytokine gene polymorphisms. *World J. Gastroenterol.* 2016; 22(30): 6800. DOI: 10.3748/wjg.v22.i30.6800
 20. Akdis M., Aab A., Altunbulakli C., Azkur K., Costa R.A., Cramer R. et al. Interleukins (from IL-1 to IL-38), interferons, transforming growth factor β , and TNF- α Receptors, functions, and roles in diseases. *J. Allergy and Clinical Immunology* 2016; 138(4): 984–1010. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.06.033
 21. Zheng M., Fang W., Yu M., Ding R., Zeng H., Huang Y., Mi Y. et al. IL-6 and IL-10 gene polymorphisms and cirrhosis of liver risk from a comprehensive analysis. *BMC Endocrine Disorders* 2021; 21(1): 1–13. DOI: 10.1186/s12902-021-00906-3
 22. Barooah P., Saikia S., Kalita M.J., Bharadwaj R., Sarmah P., Bhattacharyya M., et al. IL-10 polymorphisms and haplotypes predict susceptibility to hepatocellular carcinoma occurrence in patients with hepatitis C virus infection from Northeast India. *Viral Immunol.* 2020; 33(6): 457–67. DOI: 10.1089/vim.2019.0170
 23. Ghanem S.E., Shebl N.A., El Sayed I.E.T., Abdel-Bary H.M., Saad B. F., Saad W.O. Direct Relationship between Interleukin-10 Gene Polymorphism and Hepatocellular Carcinoma Complicated by Direct Acting Antiviral Treatment of Hepatitis C Virus. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention (APJCP)* 2021; 22(10): 3203. DOI: 10.31557/APJCP.2021.22.10.3203
 24. Saad H., Zahran M.A., Hendy O. Abdel-Samiee M., Bedair H.M., Abdelsameea E. et al. Matrix Metalloproteinase-11 Gene Polymorphisms as a Risk for Hepatocellular Carcinoma Development in Egyptian Patients. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention (APJCP)* 2020; 21(12): 3725. DOI: 10.31557/APJCP.2020.21.12.3725
 25. Ahmed H.S., Wahab E.A., Elhady H.A., Elgerby M.M. Association of genetic polymorphism of BCL-2 (rs2279115) with susceptibility to HCV-related hepatocellular carcinoma. *Immunol. Res.* 2020; 68(4): 189–97. DOI: 10.1007/s12026-020-09143-7
 26. Barooah P., Saikia S., Bharadwaj R., Sarmah P., Bhattacharyya M., Goswami B. et al. Role of VDR, GC, and CYP2R1 polymorphisms in the development of hepatocellular carcinoma in hepatitis C virus-infected patients. *Genetic Testing and Molecular Biomarkers* 2019; 23(5): 325–31. DOI: 10.1089/gtmb.2018.0170
 27. Rowida R.I., Eshra K.A., El-Sharaby R.M., Eissa R., Saied S. M., Amer I. et al. Apal (rs7975232) SNP in the vitamin D receptor is linked to hepatocellular carcinoma in hepatitis C virus cirrhosis. *Brit. J. Biomed. Sci.* 2020; 77(2): 53–7. DOI: 10.1080/09674845.2019.1680166
 28. Mohamed A.A., Yassin A.S., Gomaa B.S., Darwish H., Mohamed R.S., Makled S. et al. Association of Polymorphism in Survivin Gene and the Risk of Liver Cancer Resulting from Hepatitis C Virus Among Egyptian Patients. *Current Cancer Drug Targets* 2021; 21(6): 536–43. DOI: 10.2174/1568009621666210302090917
 29. Huang Y., Chen Y., Tu S., Zhang J., Qiu Y., Yu W. Diagnostic Accuracy of Circulating microRNAs for Hepatitis C Virus-Associated Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *BMC Infect. Dis.* 2022; 22(1): 1–13. DOI: 10.1186/s12879-022-07292-8
 30. Innes H., Nischalke H.D., Guha I.N., Weiss K.H., Irving W., Gotthardt D. et al. The rs429358 Locus in Apolipoprotein E Is Associated With Hepatocellular Carcinoma in Patients With Cirrhosis. *Hepatology Communications* 2022; 6(5): 1213––26. DOI: 10.1002/hep4.1886
 31. Arafa M., Besheer T., El-Eraky A.M., El-Khair S.M.A., Elsamanoudy A.Z. Genetic variants of XRCC1 and risk of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C patients. *Brit. J. Biom. Sci.* 2019; 76(2): 64–9. DOI: 10.1080/09674845.2019.1594487
 32. Sharkawi F.Z.E., El-Sherbiny M., Ali S.A.M., Nassifv W.M.H. The potential value of plasma Circ-ITCH in Hepatocellular carcinoma patients with current Hepatitis C virus infection.

Gastroenterol. Hepatol. 2023; 46(1): 17–27. DOI:10.1016/j.gastrohep.2022.03.006

Поступила 15.09.2022

Received 15.09.2022

Принята в печать 16.12.2022

Accepted 16.12.2022

Сведения об авторах:

Макашова Вера Васильевна – д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник, Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия; veramakashova@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0982-3527>

Омарова Хадизат Гаджиевна – к.м.н., руководитель отдела клинических исследований, Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия; omarova71@inbox.ru; <http://orcid.org/0000-0002-9682-2230>

Понежева Жанна Бетовна – д.м.н., заведующая клиническим отделом инфекционной патологии, Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора; Москва, Россия; doktorim@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-6539-4878>

Ивашкова Татьяна Андреевна – клинический ординатор, Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора; Москва, Россия; tany_k000@mail.ru

Горелов Александр Васильевич – академик РАН, д.м.н., профессор, заместитель директора по науке, НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора; Москва, Россия; agorelov_05@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-6539-4878>

Information about the authors

Professor **Vera V. Makashova**, MD, Leading Researcher, Central Research Institute of Epidemiology, Russian Federal Service

for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being, Moscow, Russia; veramakashova@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0982-3527>

Khadizhat G. Omarova, Cand. Med. Sci., Head, Department of Clinical Trials, Central Research Institute of Epidemiology, Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being, Moscow, Russia; omarova71@inbox.ru; <http://orcid.org/0000-0002-9682-2230>

Zhanna B. Ponezheva, MD, Head, Clinical Infectious Pathology Department, Central Research Institute of Epidemiology, Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being, Moscow, Russia; doktorim@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-6539-4878>

Tatiana A. Ivashkova, Resident, Central Research Institute of Epidemiology, Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being, Moscow, Russia; tany_k000@mail.ru

Professor **Aleksandr V. Gorelov**, Academician of the Russian Academy of Sciences; MD, Deputy Director for Science, Central Research Institute of Epidemiology, Russian Federal Service for Supervision of Rights Protection and Human Well-Being; Moscow, Russia; crie@pcr.ru; <http://orcid.org/0000-0002-6539-4878>

Вклад авторов. Все авторы внесли эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Authors contributions. All the authors have made an equivalent contribution to the preparation of the publication.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Conflict of interest. The authors declare that there are no possible conflicts of interest.

ОБМЕН ОПЫТОМ

© Коллектив авторов, 2023

DOI: 10.18565/epidem.2023.13.1.105–15

Б.А. БАКИРОВ¹, А.С. АГАФЬИНА², Е.В. ТАВЛУЕВА³, В.С. ЛЕСИНА⁴, Н.Э. КОСТИНА⁴, Г.Л. ИГНАТОВА⁵,
О.П. ОСТРОВЕРХОВ⁶, В.Н. РЕЧНИК⁷, В.М. СОЛДАТОВ⁸, И.В. ДЕМКО⁹, Т.А. МУХА¹⁰, В.А. БАХТИНА¹¹,
Е.В. КУНЦЕВИЧ¹², А.И. СИМАКОВА¹³, А.С. ВОРОБЬЕВ¹⁴, В.Г. МОЗГОВАЯ¹⁵, О.В. ФИЛОН¹⁵, А.В. ПЕТКОВА¹⁵,
Е.А. ДОКУКИНА¹⁵, Е.К. ХАНОНИНА¹⁵, М.Ю. САМСОНОВ¹⁵, В.Г. ИГНАТЬЕВ¹⁵

ЭФФЕКТИВНОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ РЕЖИМОВ ДОЗИРОВАНИЯ ОЛОКИЗУМАБА У ПАЦИЕНТОВ С ЛЕГКИМ И СРЕДНЕТЯЖЕЛЫМ ТЕЧЕНИЕМ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19

¹Башкирский государственный медицинский университет Минздрава России, Уфа, Россия;

²Городская больница № 40 Курортного района, Санкт-Петербург, Россия;

³Городская клиническая больница им. Ф.И. Иноземцева Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия;

⁴Воронежская областная клиническая больница № 1, Воронеж, Россия;

⁵Южно-Уральский государственный медицинский университет, Институт дополнительного профессионального образования, Челябинск, Россия;

⁶Астраханский государственный медицинский университет Минздрава России, Астрахань, Россия;

⁷Центральная городская клиническая больница, Ульяновск, Россия;

⁸Псковская областная инфекционная клиническая больница, Псков, Россия;

⁹Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, Красноярск, Россия;

¹⁰Воронежский областной клинический центр профилактики и борьбы со СПИДом, Воронеж, Россия;

¹¹Специализированная клиническая инфекционная больница Министерства здравоохранения Краснодарского края, Краснодар, Россия;

¹²Самарская городская больница № 6. Самара, Россия;

¹³Краевая клиническая инфекционная больница № 2, Владивосток, Россия;

¹⁴Независимый исследователь

¹⁵АО «Р-Фарм», Москва, Россия

Цель исследования. Определение профиля пациентов и оценка эффективности применения различных доз и способов введения препарата олокизумаб у пациентов с COVID-19 легкого и среднетяжелого течения.

Материалы и методы. Проведено многоцентровое ретроспективное неинтервенционное исследование RESMICA. В него были включены данные 1104 пациентов с легким и среднетяжелым течением COVID-19, которые получали терапию олокизумабом в дозах 64 или 128 мг подкожно (п/к) или внутривенно (в/в). Применяли статистические тесты и моделирование с поправкой на демографические характеристики, исходное состояние пациентов и факторы риска.

Результаты. Олокизумаб в дозе 64 мг п/к назначали преимущественно пациентам с легкой или среднетяжелой формой COVID-19 с невысоким уровнем коморбидности и умеренно выраженными признаками воспаления, в дозе 128 мг п/к – пациентам со схожим профилем, но значительно более высоким уровнем коморбидности. Препарат в дозах 64 или 128 мг в/в назначали преимущественно пациентам со среднетяжелым течением COVID-19 и более выраженными признаками заболевания.

Заключение. Применение олокизумаба в дозе 128 мг снижает вероятность неблагоприятного исхода COVID-19.

Ключевые слова: олокизумаб, COVID-19, ингибитор ИЛ-6, цитокиновый шторм.

Финансирование. Исследование проводилось при финансовой поддержке АО «Р-Фарм».

Для цитирования: Бакиров Б.А., Агафьина А.С., Тавлуева Е.В., Лесина В.С., Костина Н.Э., Игнатова Г.Л., Островерхов О.П., Речник В.Н., Солдатов В.М., Демко И.В., Муха Т.А., Бахтина В.А., Кунцевич Е.В., Симакова А.И., Воробьев А.С., Мозговая В.Г., Филон О.В., Петкова А.В., Докукина Е.А., Ханонина Е.К., Самсонов М.Ю., Игнатьев В.Г. Эффективность различных режимов дозирования олокизумаба у пациентов с легким и среднетяжелым течением новой коронавирусной инфекции COVID-19. Эпидемиол. инфекц. болезни. Актуал. вопр. 2023; 13(1): 105–15

DOI: 10.18565/epidem.2023.13.1.105–15

B.A. BAKIROV¹, A.S. AGAFYINA², E.V. TAVLUEVA³, V.S. LESINA⁴, N.E. KOSTINA⁴, G.L. IGNATOVA⁵, O.P. OSTROVERKHOV⁶, V.N. RECHNIK⁷, V.M. SOLDATOV⁸, I.V. DEMKO⁹, T.A. MUKHA¹⁰, V.A. BAKHTINA¹¹, E.V. KUNCEVICH¹², A.I. SIMAKOVA¹³, A.S. VOROBYEV¹⁴, V.G. MOZGOVAYA¹⁵, O.V. FILON¹⁵, A.V. PETKOVA¹⁵, E.A. DOKUKINA¹⁵, E.K. KHANONINA¹⁵, M.YU. SAMSONOV¹⁵, V.G. IGNATYEV¹⁵

THE EFFICACY OF DIFFERENT OLOKIZUMAB DOSAGE REGIMENS IN PATIENTS WITH MILD AND MODERATE CORONAVIRUS DISEASE (COVID-19)

¹Bashkir State Medical University, Ministry of Health of Russia, Ufa, Russia;

²City Hospital Forty, Kurortnyi District, Saint Petersburg, Russia;

³F.I. Inozemtsev City Clinical Hospital, Moscow City Healthcare Department, Moscow, Russia;

⁴Voronezh Regional Clinical Hospital One, Voronezh, Russia;

⁵Institute of Additional Professional Education, South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia;

⁶Astrakhan State Medical University, Ministry of Health of Russia, Astrakhan, Russia;

⁷Central City Clinical Hospital, Ulyanovsk, Russia;

⁸Pskov Regional Infectious Diseases Clinical Hospital, Pskov, Russia;

⁹Professor V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Krasnoyarsk, Russia;

¹⁰Voronezh Regional Center for AIDS Prevention and Control, Voronezh, Russia;

¹¹Specialized Clinical Infectious Diseases Hospital, Ministry of Health of the Krasnodar Territory, Krasnodar, Russia;

¹²Samara City Hospital Six, Samara, Russia;

¹³Territorial Clinical Infectious Diseases Hospital Two, Vladivostok, Russia; Ministry of Health of the Krasnodar Territory, Krasnodar, Russia;

¹⁴Independent Researcher;

¹⁵JSC «R-Pharm», Moscow, Russia

Objective. To identify a patient profile and to evaluate the efficacy of different doses and routes of administration of olokizumab in patients with mild to moderate COVID-19.

Subjects and methods. The RESMICA multicenter non-interventional retrospective study was conducted. This study included patients data 1,104 patients with mild to moderate COVID-19 who received therapy with olokizumab at doses of 64 or 128 mg subcutaneously (SC) or intravenously (IV). The investigators used statistical tests and modeling adjustment for demographic characteristics, initial state of the patients, and risk factors.

Results. Olokizumab at a SC dose of 64 mg was primarily prescribed to patients with mild or moderate COVID-19, a low level of comorbidity, and moderate signs of inflammation. That at a SC dose of 128 mg was given to patients with a similar profile, but a significantly higher level of comorbidity. The drug at IV doses of 64 or 128 mg was prescribed mainly to patients with moderate COVID-19 and more pronounced signs of the disease.

Conclusion. The use of olokizumab at a dose of 128 mg reduces the risk of an adverse COVID-19 outcome.

Keywords: olokizumab, COVID-19, IL-6 inhibitor, cytokine storm.

Financing. The investigation has been financially supported by the JSC «R-Pharm».

For citations: Bakirov B.A., Agafyina A.S., Tavlueva E.V., Lesina V.S., Kostina N.E., Ignatova G.L., Ostroverkhov O.P., Rechnik V.N., Soldatov V.M., Demko I.V., Mukha T.A., Bakhtina V.A., Kuncevic E.V., Simakova A.I., Vorobyev A.S., Mozgovaya V.G., Filon O.V., Petkova A.V., Dokukina E.A., Khanonina E.K., Samsonov M.Yu., Ignatyev V.G. The efficacy of different olokizumab dosage regimens in patients with mild and moderate coronavirus disease (COVID-19). *Epidemiology and infectious diseases. Current items 2023*; 13 (1): 105–15. (In Russ.).

DOI: 10.18565/epidem.2023.13.1.105–15

Воспаление является ключевым механизмом в патогенезе новой коронавирусной инфекции COVID-19. Прогрессирование воспалительных реакций приводит к развитию пневмонии, цитокинового шторма, острого респираторного дистресс-синдрома и летального исхода [1, 2]. В связи с этим возрастает роль упреждающей противовоспалительной терапии (УПТ), целью которой является предотвращение или купирование симптомокомплекса гипервоспаления.

Согласно Временным методическим рекомендациям «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» [3], в качестве УПТ следует использовать ингибиторы янус-киназы

или рецепторов интерлейкинов 1 и 6 (ИЛ-1 и ИЛ-6), ингибиторы самого ИЛ-6, а также системные глюкокортикостероиды.

Олокизумаб (Артлегиа) представляет собой гуманизированное моноклональное антитело, которое связывается с ИЛ-6, нейтрализуя его эффекты [4]. Препарат доказал свою эффективность и безопасность в терапии пациентов с ревматоидным артритом [5], а также в качестве патогенетической терапии COVID-19.

Он рекомендован для лечения пациентов с легким течением и наличием факторов риска тяжелого течения COVID-19 в дозе 64 мг подкожно (п/к), для пациентов со среднетяжелым течением – в дозе 64–128 мг

внутривенно (в/в), при тяжелом или крайне тяжелом течении – в дозе 128 мг в/в. Препарат вводят однократно, при недостаточном эффекте возможно повторное введение.

Достижение максимальной концентрации препарата при введении в/в происходит значительно быстрее, чем при введении п/к. В ходе открытого многоцентрового рандомизированного клинического исследования RESET (CL04041094) определяли фармакокинетические параметры олокизумаба при однократном введении в/в пациентам с COVID-19 [6]. Медиана (Me) T_{max} (время достижения максимальной концентрации) при введении в/в дозы 128 мг составила 6 [2; 18] ч. В исследованиях с участием пациентов с ревматоидным артритом при введении в/в в дозе 1 мг/кг Me T_{max} олокизумаба составила 2 [2; 14] ч соответственно. В то же время при введении препарата п/к пациентам с ревматоидным артритом в дозах 1 и 3 мг/кг Me T_{max} составили 313 и 171 ч соответственно. Таким образом, с учетом высокой скорости патогенетических процессов, возникающих при COVID-19, введение олокизумаба в/в может способствовать более благоприятному прогнозу.

Материалы и методы

RESMICA (CL04041178) представляет собой многоцентровое неинтервенционное ретроспективное исследование, целью которого является определение профиля пациентов и оценка эффективности применения различных доз и способов введения препарата олокизумаб у пациентов с COVID-19 легкого и среднетяжелого течения.

Исследование проводили в период с января 2021 г. по октябрь 2022 г. На протяжении этого периода в клиникеских центрах не отмечалось значимых проблем с доступностью препарата, а врачи имели возможность свободно назначать олокизумаб в любой из рекомендованных доз. Около 25% пациентов, данные которых были использованы для анализа, проходили лечение COVID-19 в период с января 2021 г. по январь 2022 г., когда доминирующим вариантом SARS-CoV-2 на территории России был дельта (B.1.617.2). Остальные пациенты были госпитализированы в период, когда доминирующим вариантом SARS-CoV-2 стал омикрон, который характеризуется значительно более низкой летальностью и более высокой контагиозностью по сравнению с вариантом дельта. Никаких дополнительных лечебных и диагностических процедур пациентам в рамках исследования не проводилось. Сбор данных осуществляли анонимно ретроспективно, в связи с чем подписание информированного согласия пациентами не требовалось.

Протокол исследования RESMICA был рассмотрен и одобрен Независимым междисциплинарным Комитетом по этической экспертизе клинических исследований, а также локальными этическими комитетами при исследовательских центрах. Исследование проводилось на базе 14 клинических центров в Российской Федерации.

Изучали медицинские данные пациентов, собранные в начале госпитализации, в день начала терапии (исходная точка), а также на протяжении госпитализации в дни 2 ± 1 , 4 ± 1 , 7 ± 1 , 10 ± 1 , 14 ± 1 , 28 ± 1 от начала терапии олокизумабом. В качестве данных об исходной точке могла быть использована информация из точки «начало госпитализации», если терапию

начинали в день госпитализации или на следующий день. Анализировали анамнез основного заболевания, демографические и антропометрические характеристики, данные о сопутствующих заболеваниях и их терапии, результаты лабораторных обследований, сатурацию, температуру тела, результаты компьютерной томографии (КТ), информацию о назначении кислородной поддержки, переводе в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) и других значимых медицинских событиях.

В исследовании участвовали лица старше 18 лет с подтвержденным диагнозом COVID-19 легкого или среднетяжелого течения, которые были госпитализированы и получали терапию олокизумабом в одном из режимов дозирования: 64 мг п/к, 128 мг п/к, 64 мг в/в или 128 мг в/в.

Критерии включения: наличие патологических изменений в легких, соответствующих КТ-1 или КТ-2, в сочетании с двумя и более признаками: SpO_2 – 94% и выше; уровень С-реактивного белка (СРБ) в пределах 3–9 ВГН (верхних границ нормы); температура тела $37,5$ °C и выше в течение 3–5 дней; лейкоциты – $3,0$ – $4,0 \times 10^9$ /л, лимфоциты – $1,0$ – $2,0 \times 10^9$ /л.

Критерии невключения: наличие признаков тяжелого и крайне тяжелого течения COVID-19; перевод пациента в ОРИТ до назначения олокизумаба; применение до начала терапии олокизумабом других препаратов УПТ, а также высоких доз глюкокортикостероидов.

Выбор дозы и способа введения олокизумаба врачи осуществляли на основании клинических и лабораторных признаков COVID-19.

Эффективность оценивали по следующим конечным точкам: частоте летальных исходов; суммарной частоте перевода в ОРИТ на неинвазивную или инвазивную вентиляцию легких (НИВЛ/ИВЛ) и/или летальных исходов; динамике лабораторных показателей в течение исследования; частоте клинического улучшения или ухудшения, оцениваемой по 11-категориальной шкале клинического прогрессирования ВОЗ, согласно которой:

0 – неинфицированный; отсутствие вирусной РНК при проведении ПЦР на SARS-CoV-2;

1 – амбулаторный; отсутствие клинических проявлений, определяется РНК вируса SARS-CoV-2;

2 – амбулаторный; есть клинические проявления, нет ограничений активности;

3 – амбулаторный; есть клинические проявления, есть ограничения активности (нуждается в помощи);

4 – госпитализирован; кислородная поддержка не требуется;

5 – госпитализирован; требуется кислородная поддержка (маска или носовые канюли);

6 – госпитализирован; НИВЛ или высокопоточная оксигенация;

7 – интубация; ИВЛ (индекс оксигенации $pO_2/FiO_2 \geq 150$ или $SpO_2/FiO_2 \geq 200$);

8 – ИВЛ (индекс оксигенации $pO_2/FiO_2 < 150$ или $SpO_2/FiO_2 < 200$) или вазопрессоры;

9 – ИВЛ, (индекс оксигенации $pO_2/FiO_2 < 150$) и вазопрессоры, диализ или ЭКМО;

10 – летальный исход.

Под клиническим улучшением понимали снижение оценки по крайней мере на 1 балл по сравнению с исходным значением. Оценку проводили на день 7 ± 1 после введения олокизумаба.

Клиническим ухудшением считали повышение оценки по меньшей мере на 1 балл по сравнению с

исходным. Оценку производили за весь период наблюдения.

Уровень статистической значимости оценки различий принят равным 0,05. С учетом многогруппового характера сравнений была применена поправка на ошибку 1-го рода по методу Бонферрони. Различия центральных тенденций оценивали с помощью теста Манна–Уитни. Для оценки различий категориальных данных использован точный тест Фишера. Линейную связь между переменными оценивали с помощью коэффициентов корреляции Спирмена.

Для оценки влияния независимых переменных на конечные точки построена обобщенная линейная модель с бинарным откликом, где все демографические, лабораторные и инструментальные данные, а также все факторы риска тяжелого течения заболевания учтены в качестве фиксированных эффектов. Подбор наилучшей модели осуществляли путем пошагового включения/исключения потенциальных предикторов и их взаимодействий с максимизацией С-статистики (площади под ROC-кривой) и минимизацией информационного критерия Акаике (AIC), контроль мультиколлинеарности – путем проверки коэффициентов инфляции дисперсии.

Результаты

В исследование были включены 1104 пациента. В зависимости от дозы и способа введения олокизумаба они были разделены на 4 группы: 64 мг п/к получали 363 чел. (1-я группа), 64 мг в/в – 210 чел. (2-я группа), 128 мг п/к – 210 чел. (3-я группа) и 128 мг в/в – 321 чел. (4-я группа).

При оценке исходных характеристик группы сравнивали попарно. Было сформировано 4 пары: 1-я и 2-я группы (64 мг п/к и в/в); 3-я и 4-я (128 мг п/к и в/в); 1-я и 3-я (64 и 128 мг п/к); 2-я и 4-я (64 и 128 мг в/в)

Исходные данные пациентов представлены в табл. 1

В 1-й группе (64 мг п/к) у 41% участников исходная тяжесть течения COVID-19 оценивалась как легкая. Большинство пациентов на момент начала терапии олокизумабом не получали кислородной поддержки. Ме уровень СРБ в исходной точке составила 22,2 [6; 37,59] мг/л, а Ме количества лимфоцитов – 1,5 [1; 1,7] $\times 10^9$ /л. По крайней мере одно заболевание, относящееся к факторам риска развития тяжелого течения COVID-19, имели 190 (52,3%) чел., 165 (45,5%) чел. были в возрасте 60 лет или старше.

В 3-й группе (128 мг п/к) 51,9% пациентов до начала противовоспалительной терапии имели легкую степень тяжести заболевания, при этом кислородная поддержка была назначена 120 (57,14%) из них. Ме уровня СРБ в исходной точке составила 28,5 [22,45; 40,05] мг/л, а Ме количества лимфоцитов – 1,48 [1,12; 1,61] $\times 10^9$ /л. У пациентов этой группы отмечена достаточно высокая коморбидность: в среднем на каждого пациента приходилось по 4,26 заболевания из числа факторов риска тяжелого течения COVID-19. 136 (64,8%) чел. были в возрасте 60 лет и старше. Значения лабораторных показателей в этой группе соответствовали клинической картине легкого и среднетяжелого течения заболевания.

По многим исходным параметрам разница между пациентами 2-й (64 мг в/в) и 4-й (128 мг в/в) групп не имела статистической значимости. Среднетяжелое течение COVID-19 на момент начала терапии наблюдалось более чем у 95% пациентов. Ме уровнем СРБ

составили 39,9 [23,1; 48,73] и 39 [26; 48,08] мг/л соответственно. Более 65% пациентов, получавших олокизумаб в/в, имели исходный уровень СРБ, равный 6 ВГН (30 мг/л) и выше. У большинства пациентов в этих группах наблюдалась выраженная лимфопения. Ме количества лимфоцитов во 2-й группе составила 1,13 [0,87; 1,5] $\times 10^9$ /л, в 4-й группе – 1,03 [0,8; 1,38] $\times 10^9$ /л. В обеих группах каждый пациент в среднем имел по 2 сопутствующих заболевания, относящихся к факторам риска тяжелого течения COVID-19.

Наиболее значимые с клинической точки зрения различия наблюдались при разных способах введения препарата. Пациенты 2-й и 4-й групп имели исходно более высокий уровень СРБ и более низкий уровень лимфоцитов по сравнению с пациентами 1-й и 3-й групп, что свидетельствует о более выраженной воспалительной реакции. Более чем у 95% больных 2-й и 4-й групп течение COVID-19 было среднетяжелым, в то время как в 1-й и 3-й группах среднетяжелое течение отмечали у 214 (58,95%) и 101 (48,1%) пациента.

Возраст и ИМТ пациентов во 2-й группе были значительно выше, чем в 1-й. Частота всех оцениваемых сопутствующих заболеваний, кроме ХЗЛ, во 2-й группе также была выше.

Примечательно, что самая высокая частота сопутствующих заболеваний, относящихся к факторам риска, была у пациентов 3-й группы. Так, 95,71% из них имели хроническое ССЗ, в то время как в 4-й группе этот показатель составил 75,7% ($p < 0,001$). Ожирение наблюдалось в этих группах у 47,14 и 30,22% пациентов соответственно ($p < 0,001$). Таким образом, в 3-й группе риск развития тяжелого течения COVID-19 был выше, чем в 4-й, однако данные клинико-лабораторного обследования показали, что исходно пациенты 4-й группы имели более выраженные признаки воспаления. В частности, более высокий уровень СРБ, и более низкие уровни сатурации и лимфоцитов говорят о более тяжелом состоянии пациентов 4-й группы. Это наблюдение подтверждается тем, что в 4-й группе гораздо больше пациентов имели исходно среднетяжелое течение COVID-19, чем в 3-й группе ($p < 0,001$).

Пациенты 2-й и 4-й групп не имели статистически значимой разницы по большинству оцениваемых показателей. Частота сопутствующих заболеваний, которые относятся к факторам риска тяжелого течения COVID-19, в этих группах была сопоставимой. Статистически значимые различия между этими группами наблюдались только по частоте назначения кислородной поддержки в исходной точке, возрасту и частоте ХБП, при этом Ме возраста пациентов во 2-й группе была выше, чем в 4-й – 70 [60; 79] и 65 [56; 74] лет соответственно ($p = 0,001$).

Таким образом, пациентам с более выраженными признаками COVID-19 чаще назначали олокизумаб в/в. Различия между пациентами, получавшими разные дозы препарата в рамках одного способа введения были менее выражены.

Результаты оценки основных конечных точек представлены в табл. 2.

Было зарегистрировано всего 11 летальных исходов: 5 в 1-й группе, 4 – во 2-й, по 1 – в 3-й и 4-й группах. Из-за небольшого числа летальных исходов невозможно было провести полноценную статистическую оценку этого показателя. Все пациенты с летальным исходом имели по крайней мере 1 фактор риска развития тяжелого течения COVID-19, 10 из них имели 2 и более заболевания, относящихся к факторам риска.

Таблица 1. Характеристика пациентов в группах
Table 1. Characteristics of patients in the groups

Показатель	1-я группа (n = 363)	2-я группа (n = 210)	3-я группа (n = 210)	4-я группа (n = 321)	$p_{1,2}$	$p_{3,4}$	$p_{1,3}$	$p_{2,4}$
Возраст, лет	58 [48; 67]	70 [60; 79]	65 [53; 73]	65 [56; 74]	< 0,001	1,000	< 0,001	0,002
ИМТ, кг/м ²	26,79 [25,18; 30,11]	29,1 [25,48; 33,27]	28,41 [24,62; 32,67]	28,39 [25,76; 31,64]	< 0,001	1,000	0,020	0,550
Лейкоциты, x10 ⁹ /л	3,71 [3,46; 4,5]	4,78 [3,75; 7,61]	4 [3,7; 5,38]	4,9 [3,5; 7,1]	< 0,001	0,018	< 0,001	0,488
Лимфоциты, x10 ⁹ /л	1,5 [1; 1,7]	1,13 [0,87; 1,5]	1,48 [1,12; 1,61]	1,03 [0,8; 1,38]	< 0,001	< 0,001	1,000	0,174
Сатурация	96 [94; 97]	95 [94; 97]	96 [95; 97]	95 [94; 97]	0,196	0,024	0,070	0,632
СРБ, мг/л	22,2 [6; 37,59]	39,9 [23,1; 48,73]	28,5 [22,45; 40,05]	39 [26; 48,08]	< 0,001	< 0,001	< 0,001	0,778
Пол (мужской):								
n	197	87	97	160				
%	54,27	41,43	46,19	49,84	0,0065	0,8504	0,1374	0,1240
Тяжесть течения средняя:								
n	214	203	101	306				
%	58,95	96,67	48,1	95,33	< 0,001	< 0,001	0,0292	1,000
Кислородная поддержка исходно:								
n	90	100	120	100				
%	24,79	47,61	57,14	31,15	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Ожирение:								
n	44	76	99	97				
%	12,12	36,19	47,14	30,22	< 0,001	< 0,001	< 0,001	0,3132
Онкологическое заболевание:								
n	5	9	23	16				
%	1,38	4,29	10,95	4,98	0,0916	0,0324	< 0,001	1,000
Сахарный диабет:								
n	50	41	60	73				
%	13,77	19,52	28,57	22,74	0,1515	0,3030	< 0,001	0,7793
Хронические ССЗ:								
n	161	171	201	243				
%	44,35	81,43	95,71	75,7	< 0,001	< 0,001	< 0,001	0,2683
ХБП:								
n	0	8	49	30				
%	0	3,81	23,33	9,35	< 0,001	< 0,001	< 0,001	0,0316
ХЗЛ:								
n	17	12	36	19				
%	4,68	5,71	17,14	5,92	1,00	< 0,001	< 0,001	1,0000
Цереброваску- лярные заболевания:								
n	29	49	138	58				
%	7,99	23,33	65,71	18,07	< 0,001	< 0,001	< 0,001	0,3020

Примечание. В квадратных скобках – Me [верхний квартиль; нижний квартиль]. ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, ХБП – хроническая болезнь почек; ХЗЛ – хроническое заболевание легких; ИМТ – индекс массы тела. Здесь и в табл. 2 жирным шрифтом выделены статистически значимые различия между группами.

Note. Me [upper quartile; lower quartile]; CVD – cardiovascular disease; CKD – chronic kidney disease; CLD – chronic lung disease; BMI – body mass index.

Here and in Table 2, the bold type indicates statistically significant differences between the groups.

Таблица 2. Показатели эффективности олокизумаба в зависимости от дозы и способа введения
Table 2. Efficacy of olokizumab according to the dose and route of administration

Показатель	1-я группа (n = 363)	2-я группа (n = 210)	3-я группа (n = 210)	4-я группа (n = 321)	$p_{1,2}$	$p_{3,4}$	$p_{1,3}$	$p_{2,4}$
Частота летальных исходов:								
<i>n</i>	5	4	1	1	1,000	1,000	1,000	0,970
%	1,38	1,9	0,48	0,31				
Комплексная частота летальных исходов/НИВЛ/ИВЛ/ОРИТ:								
<i>n</i>	15	7	1	4	1,000	1,000	0,130	0,541
%	4,13	3,33	0,48	1,25				
Частота клинического улучшения в день 7 ± 1**:								
<i>n</i>	254	129	166	204	0,136	< 0,001	0,0933	0,854
%	69,97	61,43	79,05	62,62				
Частота клинического ухудшения за период наблюдения***:								
<i>n</i>	45	25	3	30	0,967	0,002	< 0,001	0,847
%	12,4	11,9	1,43	9,35				

Примечание. *Переводом на новый тип кислородной поддержки считался любой перевод на более «тяжелый» тип кислородной терапии, например, перевод с низкочастотного кислорода на высокочастотный, НИВЛ или инвазивную ИВЛ.

**Частоту клинического улучшения оценивали как устойчивое снижение оценки по 11-категориальной шкале клинического улучшения ВОЗ по крайней мере на 1 балл.

***Частоту клинического ухудшения оценивали за весь период наблюдения. Ухудшение регистрировали при увеличении оценки по шкале ВОЗ по крайней мере на 1 балл.

Note. *Switching to a new type of oxygen support was considered to be any switching to a more «heavy» type of oxygen therapy, such as switching from low-flow oxygen to high-flow oxygen, non-invasive ventilation or invasive ventilation.

**Clinical improvement rates were measured as a sustained score decrease by at least 1 score on the 11-category WHO ordinal scale.

***Clinical worsening rates were measured for the entire followup period. Worsening was recorded with a score increase by at least 1 score on the 11-category WHO ordinal scale.

Исходная тяжесть течения заболевания у этих пациентов оценивалась как среднетяжелая, а сатурация не превышала 95%. У 9 пациентов с летальным исходом уровень СРБ в исходной точке превышал 6 ВГН (> 30 мг/л). 4 из 11 пациентов с летальным исходом были госпитализированы до февраля 2022 г., когда доминировал вариант SARS-CoV-2 дельта, который характеризуется более высокой летальностью. Частота летальных исходов составила 1,5% (4/274). Среди пациентов, госпитализированных в период доминирования варианта омикрон, этот показатель был существенно ниже – 0,8% (7/830).

Оценивали комплексную частоту переводов на НИВЛ или ИВЛ, в ОРИТ или летальных исходов. В 1-й группе они были зарегистрированы у 15 (4,13%) пациентов, в 4-й группе – у 4 (1,25%), в 3-й – у 1 (0,48%). При сравнении групп попарно статистически значимой разницы не выявлено. У всех пациентов, которым потребовался перевод на НИВЛ/ИВЛ, в ОРИТ или у которых был зарегистрирован летальный исход, исходно течение заболевания было оценено как среднетяжелое.

Частоту клинического улучшения оценивали по шкале ВОЗ в день 7 ± 1 после введения олокизумаба. Она была выше при введении п/к, однако статистически значимую разницу наблюдали только при сравнении 3-й и 4-й групп. Клиническое улучшение наблюдалось у 166 (79%) и 201 (62,6%) пациентов в 3-й и 4-й группах соответственно ($p < 0,001$).

Статистически значимая разница по частоте клинического ухудшения, согласно шкале ВОЗ,

была отмечена между 3-й и 4-й группами: в 3-й группе показатель был ниже (1,43%), чем в 4-й (9,35%) ($p = 0,002$). Различия были значимы также при сравнении 1-й и 3-й групп: в 1-й группе показатель был на 10% выше ($p = 0,001$).

На динамику заболевания и частоту наступления исходов могли оказать значимое влияние факторы, связанные с исходной тяжестью течения заболевания или наличием у пациентов факторов риска. Для оценки влияния таких факторов на основные конечные точки «частота НИВЛ/ИВЛ/ОРИТ/летальных исходов», «частота клинического улучшения в день 7 ± 1», «частота клинического ухудшения за весь период» были построены соответствующие линейные модели.

Для всех моделей в первичный анализ включали следующие предикторы: возраст; пол; ИМТ; уровень СРБ, лейкоцитов, лимфоцитов, сатурации в исходной точке; тяжесть течения; доза и способ введения олокизумаба; наличие кислородной поддержки исходно; исходный объем поражения легких по КТ; наличие отдельных заболеваний, относящихся к факторам риска развития тяжелого течения (сахарный диабет, хронические ССЗ и т. д.). Факторы, которые при первичном анализе оказались значимы на уровне 0,1, далее использовали для подбора наилучшей модели.

Финальные модели представлены на рис. 1.

Ключевыми факторами, увеличивающими вероятность перевода на НИВЛ и ИВЛ, в ОРИТ или наступления летального исхода, являются возраст старше 60 лет, сниженная сатурация и наличие у пациента выраженных признаков поражения легких по КТ.

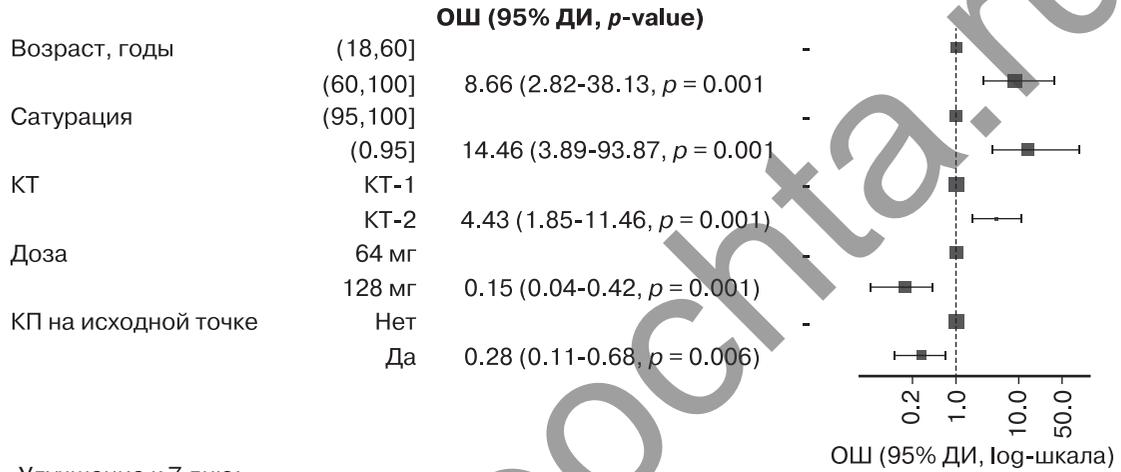
Рис. 1. Факторы, влияющие на наступление событий

ЛИ – летальный исход, ДИ – доверительный интервал, КП – кислородная поддержка, КТ – компьютерная томография, ОШ – отношение шансов.

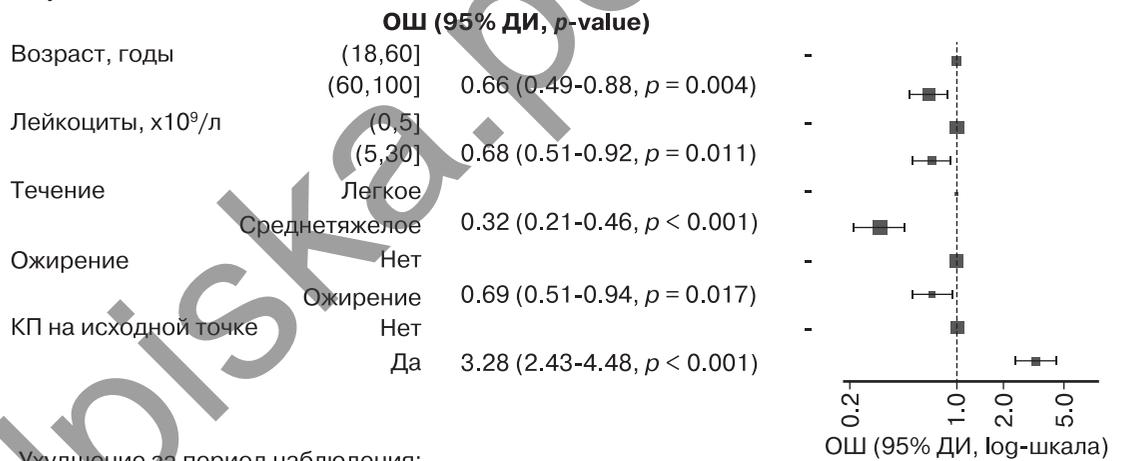
Fig. 1. The factors influencing the occurrence of events

LO – lethal outcome, CI – confidence interval, OS – supplemental oxygen, CT – computed tomography, OR – odds ratio.

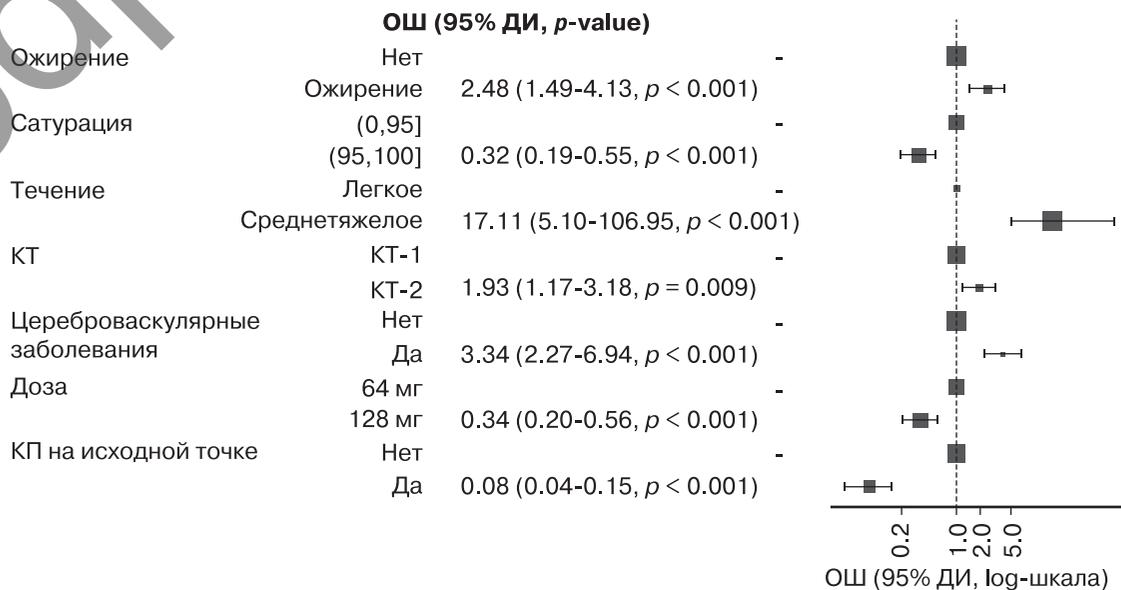
а ЛИ, НИВЛ, ИВЛ, ОРИТ:



б Улучшение к 7 дню:



в Ухудшение за период наблюдения:



Повышение дозы олокизумаба до 128 мг и более раннее назначение кислородной поддержки снижают вероятность наступления этих событий, в частности, увеличение дозы снижает шансы этих событий более чем в 6 раз (ОШ 0,15; 95% ДИ 0,04–0,42).

Значимыми факторами, снижающими шансы на клиническое улучшение в день 7, были возраст старше 60 лет, повышенный уровень лейкоцитов и ожирение. У пациентов, которым исходно назначали кислородную поддержку, шансы на клиническое улучшение были выше. Доза и способ введения олокизумаба не были значимы в данной модели.

Увеличивают шансы клинического ухудшения ожирение, исходное среднетяжелое течение COVID-19, наличие поражения легких, соответствующее КТ-2 по сравнению с КТ-1, а также наличие цереброваскулярных заболеваний. Введение олокизумаба в дозе 128 мг позволяет снизить шансы клинического ухудшения почти в 3 раза (ОШ 0,34; 95% ДИ 0,2–0,56). Кроме того, применение кислородной терапии в исходной точке также способствует снижению шансов клинического ухудшения.

Учитывая статистически значимое влияние дозы препарата на вероятность исходов в двух исследованных моделях, можно сделать вывод о целесообразности применения более высокой дозы олокизумаба (в настоящем исследовании 128 мг) у пациентов с признаками среднетяжелого течения COVID-19.

В рамках исследования была оценена динамика основных лабораторных маркеров, отражающих тяжесть течения COVID-19: СРБ и лимфоцитов (рис. 2).

В целом с первых дней исследования наблюдалась положительная тенденция к снижению уровня СРБ. Уже на 2-й день после начала терапии он снизился почти вдвое во всех группах. Снижение Ме уровня СРБ через 2 дня после введения олокизумаба составило в 1-й группе 45,94% (10,2 мг/л), во 2-й – 59,8% (23,84 мг/л), в 3-й – 55,26% (15,75 мг/л) и в 4-й – 51,28% (20 мг/л).

При п/к ведении препарата Ме уровня СРБ достигала нормальных значений (< 5 мг/л) уже в день 4 ± 1 , а при введении в/в – в день 7 ± 1 , однако следует отметить, что исходный уровень СРБ у пациентов 2-й и 4-й групп был значительно выше, чем у остальных.

Динамика количества лимфоцитов также имела благоприятную тенденцию. Начиная с дня 4 ± 1 после введения олокизумаба их уровень увеличивался во всех группах. Примечательно, что в день 2 ± 1 в 1-й и 3-й группах Ме количества лимфоцитов снизилась относительно исходного уровня, в то время как во 2-й и 4-й группах показатель оставался на уровне исходных значений или даже увеличивался. Такая особенность может быть связана с различиями в фармакокинетике олокизумаба в зависимости от способа его введения. Поскольку время достижения максимальной концентрации препарата после введения в/в значительно ниже, можно предположить, что эффект терапии при этом развивался быстрее, препятствуя снижению уровня лимфоцитов.

Обсуждение

Так как исследование имеет неинтервенционный ретроспективный дизайн, при интерпретации результатов следует учитывать некоторые ограничения.

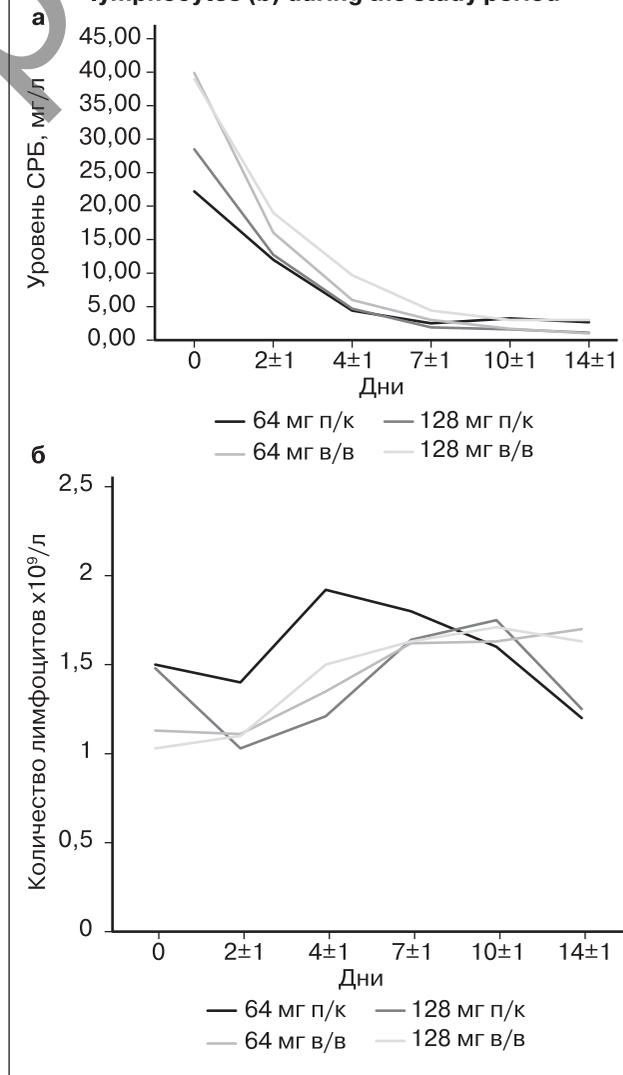
Для анализа были доступны только ретроспективные медицинские данные пациентов, собранные в рамках рутинной клинической практики, в связи с

этим некоторые данные отсутствовали и не подлежали замене или восстановлению.

В исследовании также не была предусмотрена рандомизация пациентов, поэтому сравниваемые группы значимо различались по некоторым демографическим и исходным характеристикам. Поскольку одной из целей исследования была оценка исходного профиля пациентов, которым назначают разные дозы олокизумаба, такие отличия являлись ожидаемыми и приемлемыми. Однако следует учитывать, что на основании полученных в данном анализе показателей эффективности невозможно сделать однозначные выводы о преимуществах того или иного режима назначения препарата.

На оценку конечных точек эффективности также могли влиять различные неучтенные факторы, например, различия в подходах к терапии и обследованию пациентов в медицинских учреждениях, участвовавших в исследовании. Кроме того, за период исследования произошла смена доминирующего штамма SARS-CoV-2. Как известно, вариант омикрон, который стал доминирующим в России в начале 2022 г.,

Рис. 2. Динамика Ме уровня СРБ (а) и лимфоцитов (б) в период исследования
Fig. 2. Changes in the Me levels of CRP (a) and lymphocytes (b) during the study period



связан с более легким течением COVID-19 по сравнению со штаммом дельта, который доминировал в 2021 г. Поскольку определение варианта вируса проводится не всем пациентам, оценить влияние штамма на показатели эффективности олокизумаба не представлялось возможным.

В рамках исследования сравнивали 4 группы пациентов, получавших олокизумаб в дозах 64 или 128 мг п/к или в/в.

Лабораторные показатели в целом соответствовали критериям назначения УПТ у пациентов с легким или среднетяжелым течением COVID-19. Пациенты имели невысокий уровень коморбидности. В ходе оценки эффективности было выявлено, что среди 363 пациентов 1-й группы, которым был назначен олокизумаб в дозе 64 мг п/к, у 15 (4,13 %) наблюдалось клиническое ухудшение, которое потребовало назначения НИВЛ/ИВЛ, перевода в ОРИТ или привело к летальному исходу. Все пациенты, у которых были зарегистрированы эти неблагоприятные явления, имели исходно среднетяжелое течение COVID-19, у 12 из них исходный уровень СРБ был выше 6 ВГН. Это свидетельствует о целесообразности назначения более высокой дозы и/или в/в введения олокизумаба пациентам со среднетяжелым течением с учетом критериев назначения УПТ [3]. Доза 64 мг п/к рекомендована пациентам с легким течением заболевания и наличием факторов риска тяжелого течения.

Олокизумаб в дозе 128 мг п/к назначали пациентам 3-й группы с легким и среднетяжелым течением заболевания, соотношение которых составило примерно 1:1, и более высоким уровнем коморбидности. Показатели эффективности в этой группе свидетельствуют о положительном влиянии такого режима применения препарата на клиническую динамику пациентов с COVID-19.

Практически все пациенты, которым было назначено в/в введение олокизумаба, имели среднетяжелое течение COVID-19. Уровень СРБ у многих из них превышал 6 ВГН. Большинство имели одновременно несколько заболеваний, относящихся к факторам риска тяжелого течения, а также возраст старше 60 лет. При введении препарата в/в наблюдалась низкая частота неблагоприятных явлений, что подтверждает целесообразность назначения олокизумаба в/в пациентам со среднетяжелым течением COVID-19.

Отдельно следует отметить результаты моделирования, выполненного на основании включенных в исследование данных. Ключевыми факторами, увеличивающими вероятность неблагоприятного течения заболевания, являлись возраст старше 60 лет, сниженная сатурация кислорода и наличие у пациента выраженных признаков поражения легких по КТ, что соответствует существующим представлениям о факторах риска и основным характеристикам тяжести течения заболевания. Назначение олокизумаба в дозе 128 мг и более раннее назначение кислородной поддержки снижают вероятность неблагоприятного течения COVID-19.

Результаты анализа динамики лабораторных показателей также отражают патогенетическое воздействие олокизумаба на процессы гипервоспаления, что представлено снижением уровня СРБ и восстановлением уровня лимфоцитов после начала терапии. Снижение Ме количества лимфоцитов в день 2 ± 1 у пациентов, получавших олокизумаб п/к, и отсутствие его при вве-

дении в/в согласуется с данными других исследователей [7, 8].

Заключение

Таким образом, полученные результаты соответствуют сложившимся к настоящему дню представлениям о клинической картине и факторах риска тяжелого течения COVID-19 у пациентов, которым рекомендовано назначение олокизумаба [3]. Продемонстрированы целесообразность назначения препарата в целевой популяции пациентов с легким и среднетяжелым течением COVID-19 и преимущества его назначения в дозе 128 мг по сравнению с дозой 64 мг с учетом тяжести течения и выраженности факторов риска у пациентов.

Литература/References

1. Hu B., Huang S., Yin L. The cytokine storm and COVID-19. *Journal of Medical Virology* 2021; 93(1): 250–6. DOI: 10.1002/jmv.26232
2. Yang L., Xie X., Tu Z., Fu J., Xu D., Zhou Y. The signal pathways and treatment of cytokine storm in COVID-19. *Signal Transduction and Targeted Therapy* 2021; 6(1): 255. DOI: 10.1038/s41392-021-00679-0
3. Временные методические рекомендации Минздрава России «Профилактика, диагностика и лечение коронавирусной инфекции (COVID-19)», версия 15 от 22.02.2022. https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/392/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V15.pdf [Temporary guidelines. «Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID 2019)», Version 15 by 22.02.2022]. Ministry of Health of the Russian Federation, 2020. [In Russ.]. https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/392/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V15.pdf
4. Shaw S., Bourne T., Meier .C, Carrington B., Gelinias R., Henry A. et al. Discovery and characterization of olokizumab: a humanized antibody targeting interleukin-6 and neutralizing gp130-signaling. *MAbs*. 2014; (6): 774–82. doi:10.4161/mabs.28612
5. Mahmoud A.M. Olokizumab's effectiveness and safety in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Clinical Densitometry*. 2023; 26(1): 61–82. DOI: 10.1016/j.jocd.2022.12.003
6. Тавлуева Е.В., Зернова Е.В., Кутепова М.П., Костина Н.Э., Лесина В.С., Моулд Д.Р. и др. Особенности фармакокинетики олокизумаба у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. *Фармация и фармакология* 2022; 10(5): 460–71. DOI: 10.19163/2307-9266-2022-10-5-460-471
Tavluева E.V., Zernova E.V., Kutepova M.P., Kostina N.E., Lesina V.S., Mould D.R. et al. [Characteristics of olokizumab pharmacokinetics in patients with novel coronavirus infection COVID-19]. *Pharmacy & Pharmacology*. 2022; 10(5): 460–71. [In Russ.]. DOI: 10.19163/2307-9266-2022-10-5-460-471
7. Kretsos K., Golor G., Jullion A., Hickling M., McCabe S., Shaw S. et al. Safety and pharmacokinetics of olokizumab, an anti-IL-6 monoclonal antibody, administered to healthy male volunteers: A randomized phase I study. *Clin. Pharmacol. Drug. Dev.* 2014; 3(5): 388–95. DOI: 10.1002/cpdd.121
8. Fleischmann R., Kivitz A.J., Wagner F., Feinstein J.A., Fuhr U., Rech J. et al. A Pilot Study Investigating the Tolerability and Pharmacodynamic Effect of Single Intravenous/Subcutaneous Doses of Olokizumab, an Anti-

Interleukin-6 Monoclonal Antibody, in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Arthritis and Rheumatism* 2012; 64(10): 576–7.

Поступила 22.02.2022

Received 22.02.2022

Принята в печать 03.03.2023

Accepted 03.03.2023

Сведения об авторах:

Бакиров Булат Ахатович — д.м.н., доцент, заведующий кафедрой госпитальной терапии № 2, Башкирский государственный медицинский университет Минздрава России, Уфа, Россия; bbakirov@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-3297-1608>

Агафьина Алина Сергеевна — к.м.н., заведующая отделом доклинических и клинических исследований, Городская больница № 40, Санкт-Петербург, Россия; a.agafina@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0003-2598-4440>

Тавлueva Евгения Валерьевна — д.м.н., руководитель Регионального сосудистого центра, Городская клиническая больница им. Ф.И. Иноземцева Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия; tavlev1@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-6796-212X>

Лесина Виктория Сергеевна — врач-пульмонолог, Воронежская областная клиническая больница № 1, Воронеж, Россия; vita252007@yandex.ru; <http://orcid.org/0000-0001-8231-6591>

Костина Наталья Эдуардовна — к.м.н., заведующая пульмонологическим отделением, Воронежская областная клиническая больница № 1; главный пульмонолог Департамента здравоохранения Воронежской области, Воронеж, Россия; natal166k@yahoo.com; <http://orcid.org/0000-0002-5128-5005>

Игнатова Галина Львовна — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой терапии, Южно-Уральский государственный медицинский университет, Институт дополнительного профессионального образования; главный пульмонолог УрФО, Челябинск, Россия; igln@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-0877-6554>; [454021](http://orcid.org/0000-0002-0877-6554)

Острверхов Олег Павлович — к.м.н., доцент кафедры клинической фармакологии, Астраханский государственный медицинский университет Минздрава России; главный специалист клинический фармаколог Минздрава Астраханской области, Астрахань, Россия; olotr@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-5128-5005>

Речник Валерия Николаевна — заведующая инфекционным отделением № 2, Центральная городская клиническая больница; главный внештатный специалист по инфекционным болезням Минздрава Ульяновской области, Ульяновск, Россия; tinartan@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0003-0013-8854>

Солдатов Вадим Михайлович — к.м.н., врач анестезиолог-реаниматолог, Псковская областная инфекционная клиническая больница, Псков, Россия; soldatvadim2018@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0002-6898-7572>

Демко Ирина Владимировна — д.м.н., профессор, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, Красноярск, Россия; demko64@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0001-8982-5292>

Муха Татьяна Анатольевна — заместитель главного врача по медицинской части, Воронежский областной клинический центр профилактики и борьбы со СПИДом, Воронеж, Россия; muhauv@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-4615-3868>

Бахтина Виктория Александровна — к.м.н., заместитель главного врача, Специализированная клиническая инфекционная больница Министерства здравоохранения Краснодарского края, Краснодар, Россия; dom-167@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0001-6065-2922>

Кунцевич Елена Владимировна — заведующая инфекционным отделением, Самарская городская больница № 6, Самара, Россия; kuncelena77@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-4486-907X>-443068

Симакова Анна Ивановна — д.м.н., доцент, заведующая, Приморский краевой центр вирусных гепатитов, Краевая клиническая инфекционная больница № 2; главный инфекционист Приморского края, Владивосток, Россия; anna-inf@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0003-3465-8372>

Воробьев Анатолий Сергеевич — биостатистик, независимый исследователь; vorobev.a.s.math.engine@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0002-1249-3856>

Мозговая Валентина Геннадьевна — научный советник, АО «Р-Фарм», Москва, Россия; mozgovay@rpharm.ru; <http://orcid.org/0000-0002-8934-8884>

Филон Ольга Владимировна — директор департамента, АО «Р-Фарм», Москва, Россия; ov.filon@rpharm.ru; <http://orcid.org/0000-0002-8735-7429>

Петкова Анна Васильевна — руководитель группы биостатистики департамента доклинической и клинической разработки, АО «Р-Фарм», Москва, Россия; zinkovskaya@rpharm.ru; <http://orcid.org/0000-0002-7028-0496>

Докукина Екатерина Анатольевна — медицинский монитор, АО «Р-Фарм», Москва, Россия; kate.dokukina@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-6759-673X>

Ханонина Елизавета Константиновна — медицинский писатель, АО «Р-Фарм», Москва, Россия; khanonina@rpharm.ru; <http://orcid.org/0000-0001-5848-0869>

Самсонов Михаил Юрьевич — к.м.н., доцент, медицинский директор, АО «Р-Фарм», Москва, Россия; samsonov@rpharm.ru; <http://orcid.org/0000-0003-2685-1623>. samsonov@rpharm.ru

Игнатьев Василий Геннадьевич — к.м.н., генеральный директор, АО «Р-Фарм», Москва, Россия; nfo@rpharm.ru; <http://orcid.org/0000-0003-2818-6583>

Informaton about the authors:

Bulat A. Bakirov, MD, Associate Professor, Head, Hospital Therapy Department Two, Bashkir State Medical University, Ministry of Health of Russia, Ufa, Russia; bbakirov@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-3297-1608>

Alina S. Agafyina, Cand. Med. Sci., Head, Department for Preclinical and Clinical Trials, City Hospital Forty, Saint Petersburg, Russia; a.agafina@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0003-2598-4440>

Evgenia V. Tavlujeva, MD, Head, Regional Vascular Center, F.I. Inozemtsev City Clinical Hospital, Moscow City Healthcare Department, Moscow, Russia; tavlev1@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-6796-212X>

Viktoria S. Lesina, Pulmonologist, Voronezh Regional Clinical Hospital One, Voronezh, Russia; vita252007@yandex.ru; <http://orcid.org/0000-0001-8231-6591>

Natalia E. Kostina, Cand. Med. Sci., Head, Department of Pulmonology, Voronezh Regional Clinical Hospital One; Principal Pulmonologist, Healthcare Department of the Voronezh Region, Voronezh, Russia; natal166k@yahoo.com; <http://orcid.org/0000-0002-5128-5005>

Professor **Galina L. Ignatova**, MD, Head, Department of Therapy, Institute of Additional Professional Education, South Ural

- State Medical University; Principal Pulmonologist of the Ural Federal District, Chelyabinsk, Russia; iglign@mail.ru; http://orcid.org/0000-0002-0877-6554; 454021
- Oleg P. Ostroverkhov**, Cand. Med. Sci., Associate Professor, Department of Clinical Pharmacology, Astrakhan State Medical University, Ministry of Health of Russia; Principal Specialist, Clinical Pharmacologist, Ministry of Health of the Astrakhan Region, Astrakhan, Russia; olostr@mail.ru; http://orcid.org/0000-0002-5128-5005
- Valeria N. Rechnik**, Head, Infectious Disease Unit Two, Central City Clinical Hospital, Principal Freelance For Infectious Diseases, Ministry of Health of the Ulyanovsk Region, Ulyanovsk, Russia; tinartan@mail.ru; http://orcid.org/0000-0003-0013-8854
- Vadim M. Soldatov**, Cand. Med. Sci., Anesthesiologist/Resuscitation Specialist, Pskov Regional Infectious Diseases Clinical Hospital, Pskov, Russia; soldatvadim2018@gmail.com; http://orcid.org/0000-0002-6898-7572
- Professor **Irina V. Demko**, MD, Professor V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Krasnoyarsk, Russia; demko64@mail.ru; http://orcid.org/0000-0001-8982-5292
- Tatiana A. Mukha**, Deputy Chief Medical Officer, Voronezh Regional Center for AIDS Prevention and Control, Voronezh, Russia; muhauv@mail.ru; http://orcid.org/0000-0002-4615-3868
- Viktoriya A. Bakhtina**, Cand. Med. Sci., Deputy Head Physician, Specialized Clinical Infectious Diseases Hospital, Ministry of Health of the Krasnodar Territory, Krasnodar, Russia; dom-167@mail.ru; http://orcid.org/0000-0001-6065-2922
- Elena V. Kuncевич**, Head, Infectious Disease Unit, Samara City Hospital Six, Samara, Russia; kuncelena77@mail.ru; http://orcid.org/0000-0002-4486-907X-443068
- Anna I. Simakova**, MD, Associate Professor, Head, Primorsky Regional Center for Viral Hepatitis, Territorial Clinical Infectious Diseases Hospital Two; Principal Infectiologist of the Primorye Territory, Vladivostok, Russia; anna-inf@mail.ru; http://orcid.org/0000-0003-3465-8372
- Anatoly S. Vorobyev**, Biostatistician, Independent Researcher; vorobev.a.s.math.engine@gmail.com; http://orcid.org/0000-0002-1249-3856.
- Valentina G. Mozgovaya**, Scientific Advisor, JSC «R-Pharm». Moscow, Russia; mozgovay@rpharm.ru; http://orcid.org/0000-0002-8934-8884
- Olga V. Filon**, Director, Department, JSC «R-Pharm», Moscow, Russia; ov.filon@rpharm.ru; http://orcid.org/0000-0002-8735-7429.
- Anna V. Petkova**, Head, Biostatistics Group, Department of Preclinical and Clinical Developments, JSC «R-Pharm», Moscow, Russia; zinkovskaya@rpharm.ru; http://orcid.org/0000-0002-7028-0496
- Ekaterina A. Dokukina**, Medical Monitoring Specialist, JSC «R-Pharm», Moscow, Russia; kate.dokukina@gmail.com; https://orcid.org/0000-0002-6759-673X
- Elizaveta K. Khanonina**, Medical Writer, JSC «R-Pharm», Moscow, Russia; khanonina@rpharm.ru; http://orcid.org/0000-0001-5848-0869
- Mikhail Yu. Samsonov**, Cand. Med. Sci., Associate Professor, Medical Director, JSC «R-Pharm», Moscow, Russia; samsonov@rpharm.ru; http://orcid.org/0000-0003-2685-1623
- Vasily G. Ignatyev**, Cand. Med. Sci., Director General, JSC «R-Pharm», Moscow, Russia; nfo@rpharm.ru; http://orcid.org/0000-0003-2818-6583
- Вклад авторов.** Все авторы внесли эквивалентный вклад в подготовку публикации.
- Authors contributions.** All the authors have made an equivalent contribution to the preparation of the publication.
- Конфликт интересов.** *Мозговая В.Г., Филон О.В., Петкова А.В., Докукина Е.А., Ханонина Е.К., Самсонов М.Ю., Игнатьев В.Г.* являются сотрудниками компании АО «Р-Фарм»; *Бакиров Б.А., Агафьина А.С., Тавлуева Е.В., Лесина В.С., Костина Н.Э., Игнатова Г.Л., Островерхов О.П., Речник В.Н., Солдатов В.М., Демко И.В., Муха Т.А., Бахтина В.А., Кунцевич Е.В., Симакова А.И.* – врачи-исследователи исследовательских центров по протоколу № CL04041178, спонсором которого является АО «Р-Фарм».
- Conflict of interest.** *Mozgovaya V.G., Filon O.V., Petkova A.V., Dokukina E.A., Khanonina E.K., Samsonov M.Yu., Ignatyev V.G.* are the employees of the AO «R-Pharm»; *Bakirov B.A., Agafyina A.S., Tavluева E.V., Lesina V.S., Kostina N.E., Ignatova G.L., Ostroverkhov O.P., Rechnik V.N., Soldatov V.M., Demko I.V., Mukha T.A., Bakhtina V.A., Kuncевич E.B., Simakova A.I.* are medical investigators of research centers according to Protocol №. CL04041178, the sponsor of which is the JSC «R-Pharm».

© Коллектив авторов, 2023

DOI: 10.18565/epidem.2023.13.1.116–23

С.В. МИНАЕВА^{1,2}, С.С. ГУЛЯЕВА¹, И.А. КАСЬЯНОВА^{1,2}, О.Ю. КУРАКИНА¹, А.Д. РАМУШЕВА¹

РЕГИОНАЛЬНЫЙ ОПЫТ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С У БОЛЬНЫХ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

¹Нижегородский областной центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, Нижний Новгород, Россия;²Приволжский исследовательский медицинский университет Минздрава России, Нижний Новгород, Россия

Цель исследования. Ретроспективный анализ результатов лечения хронического гепатита С (ХГС) у больных ВИЧ-инфекцией при применении различных схем терапии.

Материалы и методы. 388 больных, ко-инфицированных ВИЧ и вирусом гепатита С (ВГС), получавших терапию ГС, были распределены в 5 групп в зависимости от генотипа ВГС и принимаемых препаратов: 1-я группа – генотип 1, Пег-ИФН + рибавирин, 2-я – генотип 1, Пег-ИФН + рибавирин + нарлапревир; 3-я – генотип 1, препараты прямого противовирусного действия (ПППД); 4-я – генотип 3, Пег-ИФН + рибавирин; 5-я – генотип 3, ПППД. Эффективность терапии оценивали по уровню вирусной нагрузки ВГС и ВИЧ.

Результаты. Полный курс лечения завершили 367 (94,6%) больных. В 1-й, 2-й и 4-й группах отмечено снижение количества CD4⁺-лимфоцитов на $127 \pm 24,9$ клеток/мкл ($25,0 \pm 4,8\%$), в 3-й и 5-й группах – повышение на $59,5 \pm 3,5$ клеток/мкл ($14,6 \pm 1,8\%$). На 4-й, 12-й и 24-й неделе эффективность терапии во 2-й группе была выше, чем в 1-й ($p \leq 0,05$), в 3-й – выше, чем в 1-й ($p \leq 0,05$), в 5-й – выше, чем в 4-й ($p \leq 0,05$). Не было различий в показателях больных 2-й и 3-й групп. Зарегистрировано 3 случая неэффективности терапии ПППД у больных с ВГС генотипа 1, включенных в 3-ю группу.

Заключение Учитывая достаточно высокую эффективность схем, включающих ИФН и рибавирин, независимо от генотипа вируса, их можно применять у больных, ранее не получавших лечения. ПППД могут быть рекомендованы для лечения ХГС как у наивных пациентов, так и у больных с опытом терапии.

Ключевые слова: ко-инфекция ВИЧ/ВГС, лечение, эффективность.

Для цитирования: Минаева С.В., Гуляева С.С., Касьянова И.А., Куракина О.Ю., Рамушева А.Д. Региональный опыт лечения хронического гепатита С у больных ВИЧ-инфекцией. Эпидемиол. инфекц. болезни. Актуал. вопр. 2023; 13(1):116–23
DOI: 10.18565/epidem.2023.13.1.116–23

S.V. MINAEVA^{1,2}, S.S. GULYAEVA¹, I.A. KASYANOVA^{1,2}, O.YU. KURAKINA¹, A.D. RAMUSHEVA¹

REGIONAL EXPERIENCE IN TREATING CHRONIC HEPATITIS C IN HIV-INFECTED PATIENTS

¹Nizhny Novgorod Regional Center for Prevention and Control of AIDS and Communicable Diseases, Nizhny Novgorod, Russia;²Volga Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Nizhny Novgorod, Russia

Objective. To retrospectively analyze the results of treating chronic hepatitis C (CHC) in HIV-infected patients, by using different antiviral regimens.

Subjects and methods. Three hundred and eighty-eight patients who were co-infected with HIV and hepatitis C virus (HCV) and received hepatitis C therapy were divided into 5 groups according to the genotype of HCV and the drugs taken: 1) Genotype 1, PEG-IFN + ribavirin; 2) Genotype 1, PEG-IFN + ribavirin + narlaprevir; 3) Genotype 1, direct-acting antiviral agents (DAAs); 4) Genotype 3, PEG-IFN + ribavirin; 5) Genotype 3, DAAs. The efficiency of therapy was evaluated from the level of HCV and HIV viral loads.

Results. Three hundred and sixty-seven (94.6%) patients completed a full treatment cycle. Groups 1, 2, and 4 showed a decline in CD4⁺ lymphocytes by 127 ± 24.9 cells/ μ l ($25.0 \pm 4.8\%$); Groups 3 and 5 displayed an increase by 59.5 ± 3.5 cells/ μ l ($14.6 \pm 1.8\%$). At 4, 12, and 24 weeks, the efficiency of therapy was higher in Group 2 than in Group 1 ($p \leq 0.05$); it was higher in Group 3 than in Group 1 ($p \leq 0.05$), and it was higher in Group 5 than in Group 4 ($p \leq 0.05$). There were no differences in the parameters between Groups 2 and 3 patients. Three cases of ineffective DAA therapy were recorded in Group 3 patients with HCV genotype 1.

Conclusion. Given the rather high efficiency of regimens that include IFN and ribavirin, regardless of the virus genotype, they can be used in patients who have not previously received treatment. DAAs can be recommended for the treatment of CHC in both naive and experienced patients.

Keywords: HIV/HCV co-infection, treatment, efficiency.

For citations: Minaeva S.V., Gulyaeva S.S., Kasyanova I.A., Kurakina O.Yu., Ramusheva.. A.D. Regional experience in treating chronic hepatitis C IN HIV-infected patients. Epidemiology and infectious diseases. Current items 2023; 13(1): 116–23. (In Russ.).

DOI: 10.18565/epidem.2023.13.1.116–23

Хронический гепатит С (ХГС) – одно из наиболее часто встречающихся сопутствующих заболеваний при ВИЧ-инфекции. По данным ВОЗ, не менее 2,8 млн людей, живущих с ВИЧ (ЛЖВ), страдают ХГС, 90% из них – потребители наркотиков [1]. В России 30–60% ВИЧ-инфицированных поражены ХГС [2, 3]. На фоне успешного лечения ВИЧ-инфекции антиретровирусными препаратами, увеличения продолжительности жизни больных, ХГС и его последствия утяжеляют течение ВИЧ-инфекции и являются одной из основных причин смерти ЛЖВ [3, 4]. Учитывая более высокий риск формирования фиброза у больных с ко-инфекцией ВИЧ/ВГС, современные клинические рекомендации и руководства по лечению ХГС [3, 5–8] относят больных ВИЧ-инфекцией к приоритетным группам для лечения патологии печени.

ВИЧ-инфекция и ХГС, имеющие высокую социальную значимость, наносят весомый экономический ущерб бюджету Российской Федерации [9–11]. С учетом стратегии ВОЗ по эрадикации ХГС к 2030 г. лечение этого заболевания признается необходимой профилактической мерой, ведущей к значительному сокращению источников инфекции [1, 12–15].

Несмотря на то что «золотым стандартом» лечения ХГС являются препараты прямого противовирусного действия (ПППД) [2, 6–8, 16–18], есть данные о выявлении мутаций резистентности к ПППД в 5% случаев [19]. Учитывая проблемы с доступностью ПППД для больных ВИЧ-инфекцией из-за недостаточного финансирования, терапия ХГС с использованием ИФН у ВИЧ-инфицированных до настоящего времени в России актуальна: эффективность лечения этими препаратами достигает 75–80% [3, 20–22].

Цель исследования – ретроспективный анализ результатов лечения ХГС у ВИЧ-инфицированных в зависимости от применения различных схем противовирусных препаратов.

Материалы и методы

В Нижегородской области подтвержденный молекулярно-биологическими методами диагноз ХГС имеют 7596 больных ВИЧ-инфекцией, что составляет 44,6% от числа ВИЧ-инфицированных, состоящих под диспансерным наблюдением. Противовирусная терапия ХГС у больных ВИЧ-инфекцией применяется в Нижегородской области с 2007 г. За это время пролечено 1968 больных или 25,9% от числа нуждающихся в нем. Схемы, включающие Пег-ИФН и рибавирин, получили 1568 (79,7%) больных. Эффективность лечения в зависимости от генотипа вируса составила 72–88%. ПППД получили 20,3% от числа пролеченных больных.

Проведено ретроспективное исследование 388 амбулаторных карт пациентов с ко-инфекцией ВИЧ/ВГС, получавших противовирусную терапию ХГС в Нижегородском областном центре по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями с 2018 по 2022 г. Включенные в исследование пациенты находились под диспансерным наблюдением, получали эффективную антиретровирусную терапию (АРТ) не менее 12 нед. (РНК ВИЧ \leq 58 копий/мл). Схемы АРТ были стандартными: 2 НИОТ + 1 ННИОТ, или ИП бустированный, или ИИ.

Схемы противовирусной терапии ХГС составлялись в соответствии с действующими клиническими рекомендациями [6–8, 23].

Включенные в исследование пациенты были распределены в 5 групп в зависимости от генотипа вируса и назначенной схемы лечения:

1-я группа ($n = 103$) – генотип 1, ПегИФН-альфа 2а + рибавирин 48 нед.;

2-я группа ($n = 60$) – генотип 1, ПегИФН-альфа 2а + рибавирин + нарлапревир + ритонавир 24 нед.;

3-я группа ($n = 99$) – генотип 1, ПППД 8–12 нед.;

4-я группа ($n = 116$) – генотип 3, ПегИФН-альфа 2а + рибавирин 24 нед.;

5-я группа ($n = 50$) – генотип 3, ПППД 8–12 нед.

В группу ПППД для лечения больных с ВГС генотипа 1 входили дасабувир + омбитасвир + паритапревир + ритонавир, нарлапревир + даклатасвир + ритонавир и нарлапревир + софосбувир + ритонавир; с ВГС генотипов 1 и 3 – пангенотипные комбинации велпатасвир + софосбувир, глекапревир + пибрентасвир, гразопревир + элбасвир, даклатасвир + софосбувир.

При этом в 3-ю группу включили 39 больных для «перелечивания» после неэффективного курса терапии ПегИФН, в 5-ю группу – 1 больной для «перелечивания».

Пациенты были стратифицированы по полу, возрасту, пути инфицирования ВИЧ, стадии ВИЧ-инфекции, генотипу ВГС, ВИЧ-ассоциированным заболеваниям, сопутствующим заболеваниям.

У всех пациентов исследовали показатели вирусной нагрузки (ВН) ВИЧ и ВГС, определяли количество субпопуляции лимфоцитов, генотип ВГС, клинический и биохимический анализы крови. Проводили также УЗИ органов брюшной полости и фиброэластометрию.

Эффективность терапии оценивали в соответствии с рекомендациями по лечению ХГС [6–8, 23]: ежемесячно изучали жалобы, объективный статус, нежелательные явления (НЯ); на 4-й (быстрый вирусологический ответ – БВО), 12-й (ранний вирусологический ответ – РВО), 24-й (устойчивый вирусологический ответ – УВО) неделе (у больных с генотипом 3 при лечении ПегИФН и у больных с генотипом 1 при лечении ПегИФН и нарлапревиром), а также на 48-й неделе (у больных с генотипом 1 при лечении ПегИФН). Через 24 нед. после окончания лечения анализировали объективный статус, показатели ВН ВГС и ВИЧ, общий и биохимический анализы крови, состояние иммунитета (количество CD4⁺-лимфоцитов). Для оценки эффективности терапии использовали показатель УВО, который определяли через 24 нед. после окончания курса лечения. Если сохранялась неопределяемая ВН, ответ на терапию расценивали как устойчивый.

Возможность межлекарственных взаимодействий АРП и препаратов для лечения ХГС и их коррекцию осуществляли с использованием онлайн-сервиса Liverpool HEP Interactions (www.hep-druginteractions.org).

Статистическую обработку данных проводили на персональном компьютере с использованием стандартных пакетов программ Statistica 7.0. и прикладных компьютерных программ пакета Microsoft Office 2007. Количественные показатели описывали с помощью среднего значения (M), стандартного отклонения (m), медианы (Me), минимума (min), максимума (max). Относительные показатели рассчитывали, определяя 95% доверительные интервалы (95% ДИ). Для качественных величин рассчитывали частоту встречаемости и проценты, для процентных долей – стандартную ошибку доли. При сравнении групп использованы методы оценки достоверности различий показателей

(параметрические – *t*-критерий Стьюдента и непараметрические – критерий χ^2).

Результаты и обсуждение

Характеристика участников исследования представлена в табл. 1.

В возрастной структуре наибольший удельный вес (48,9%) приходится на долю лиц 30–40 лет, средний возраст составил $41,2 \pm 0,353$ (20,3–77,1) года, Me – 40 лет, Mo (наиболее часто встречающееся значение выборки) – 39. Мужчины составляли 65,5%. 72,2% участников диагноз ВИЧ-инфекции был установлен менее 10 лет назад (основная когорта живет с диагнозом менее 5 лет). Среднее время жизни с ВИЧ – $8,7 \pm 0,26$ (2,0–26) года. По стадиям ВИЧ-инфекции больные распределились так: 3 субклиническую стадию имели 280 (65,4%) чел., стадию 4А – 117 (27,3%), 4Б – 119 (4,4%), 4В – 12 (2,9%).

Среди путей передачи ВИЧ-инфекции преобладал парентеральный при немедицинском употреблении психоактивных веществ (ПАВ) – 233 (60,1) чел., половой при гетеросексуальных контактах – 153 (39,4%) чел., в 2 (0,5%) случаях путь передачи не установлен.

У всех больных в анамнезе регистрировали 1 или несколько ВИЧ-ассоциированных заболеваний: гене-

рализованную лимфаденопатию – у 252 (65,0%) больных, кандидоз ротоглотки – у 71 (18,3%), микобактериоз – у 22 (5,7%), другие вирусные инфекции – у 14 (3,6%), гематологические нарушения (анемия, тромбоцитопения) – у 12 (3,1%), бактериальные инфекции – у 9 (2,3%), микозы – у 2 (0,5%), пневмоцистную пневмонию в анамнезе – у 2 (0,5%), множественные инфекции – у 1 (0,25%), саркому Капоши – у 1 (0,25%), злокачественные новообразования – у 1 (0,25%), В22.0 – ВИЧ-энцефалопатию – у 1 (0,25%).

Кроме того, 64 (16,5%) больных имели коморбидные заболевания: болезни эндокринной системы, расстройства питания – 17 (26,6%) чел.; болезни органов пищеварения – 15 (23,4%); инфекции, передающиеся преимущественно половым путем – 14 (21,9%); вирусные инфекции, характеризующиеся поражениями кожи и слизистых оболочек – 12 (18,8%); психические расстройства и расстройства поведения, связанные с употреблением психоактивных веществ – 4 (6,2%); новообразования – 2 (3,1%).

В ходе наблюдения контролировали динамику биохимических показателей, в том числе АсАт и АлАт (табл. 2).

В 1-й группе больных после лечения АсАт и АлАт превышали нормальные показатели на 1–2%. В остальных группах отмечено достоверное снижение обоих показателей после лечения в 2 и более раз.

Таблица 1. Характеристика участников исследования
Table 1. Characteristics of investigation participants

Показатель	1-я группа (<i>n</i> = 103)	2-я группа (<i>n</i> = 60)	3-я группа (<i>n</i> = 99)	4-я группа (<i>n</i> = 116)	5-я группа (<i>n</i> = 50)
Возраст, лет (<i>M</i> ± <i>m</i>)	36,6 ± 0,617	37,6 ± 0,747	40,2 ± 0,996	36,7 ± 0,518	38,7 ± 0,887
Пол, %:					
мужчины	77,7	65,0	93,9	62,9	46,0
женщины	22,3	35,0	6,1	37,1	54,0
Среднее время жизни с ВИЧ, лет (<i>M</i> ± <i>m</i>)	8,0 ± 0,44	7,5 ± 0,61	10,0 ± 0,59	7,9 ± 0,41	10,9 ± 0,91
Стадия ВИЧ-инфекции:					
3 субклиническая:					
абс.	74	38	55	88	25
%	71,8	63,3	55,5	75,8	50,0
4 А:					
абс.	26	19	32	25	15
%	25,2	31,7	32,3	21,6	30,0
4 Б:					
абс.	2	2	7	2	6
%	2,0	3,3	7,1	1,7	12,0
4 В:					
абс.	1	1	5	1	4
%	1,0	1,7	5,1	0,9	8,0
Путь передачи ВИЧ-инфекции:					
половой:					
абс.	36	27	35	45	22
%	34,9	45,0	35,4	38,8	44,0
парентеральный при употреблении ПАВ:					
абс.	67	33	63	70	28
%	65,1	55,0	63,6	60,4	56,0
не установлен:					
абс.	–	–	1	1	–
%	–	–	1,0	0,85	–

Таблица 2. Динамика показателей активности АлАТ и АсАТ у больных до и после лечения ($M \pm m$)
Table 2. Changes in ALT and AST activity indicators in patients before and after treatment ($M \pm m$)

Группа	АлАТ, Ед/л		АсАТ, Ед/л	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
1-я	151,2 ± 15,0	44,2 ± 3,9	89,9 ± 7,5	42,6 ± 2,7
2-я	103,5 ± 12,2	32,0 ± 3,4	74,9 ± 7,2	38,1 ± 3,2
3-я	121,8 ± 13,4	24,5 ± 1,5	77,3 ± 6,8	30,4 ± 0,9
4-я	127,1 ± 8,4	31,3 ± 1,7	81,1 ± 4,9	33,2 ± 1,2
5-я	113,3 ± 9,5	27,3 ± 1,9	74,8 ± 6,4	30,8 ± 1,6

Таблица 3. Динамика количества CD4⁺-лимфоцитов (клеток/мкл) ($M \pm m$)
Table 3. Changes in CD4⁺ lymphocytes (cells/ μ l) ($M \pm m$)

Показатель	1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа	5-я группа
До начала терапии ХГС	486 ± 20,7	510 ± 27,2	462 ± 25,1	529 ± 18,3	357 ± 34,3
Через 4 нед.	410 ± 16,8	487 ± 25,1	416 ± 14,1	456 ± 17,2	320 ± 34,1
Через 12 нед.	387 ± 17,1	417 ± 28,1	490 ± 19,9	337 ± 18,7	416 ± 36,8
Через 24 нед.	343 ± 16,9	423 ± 26,7	524 ± 26,7	377 ± 16,8	414 ± 35,0

Оценивали также изменение количества CD4⁺-лимфоцитов до начала терапии, в процессе лечения и после его окончания (табл. 3).

Как следует из табл. 2, в 1-й, 2-й и 4-й группах количество CD4⁺-лимфоцитов достоверно снизилось в среднем на 127 ± 24,9 клеток/мкл (25,0 ± 4,8%); в 1-й группе – на 143 (29,2%), во 2-й – на 87 (17,1%), в 4-й – на 152 (28,7%). В 3-й и 5-й группах количество CD4⁺-лимфоцитов повысилось в среднем на 59,5 ± 3,5 клетки/мкл (14,6 ± 1,8%): в 3-й группе – на 62 (13,4%), в 5-й – на 57 (15,9%) (рис. 1).

Это подтверждают и данные литературы. Так, у пациентов, получавших ПППД, в процессе лечения

пул плазматоидных дендритных клеток достиг нормальных показателей [24]. В то же время у больных 1-й, 2-й и 4-й групп, получавших ПегИФН, нарастали признаки иммунодефицита.

НЯ на фоне разных схем терапии, в том числе с применением ПППД, не были неожиданными, все они описаны в литературе [2, 6–8, 20–23, 25]. У всех участников исследования, принимавших ПегИФН, регистрировали НЯ различной степени, описанные в инструкции к препарату. При этом из-за возникновения НЯ у 19 (4,9%) больных терапия была прервана. Остальным участникам не потребовались снижение дозы или отмена препарата.

НЯ у больных, прервавших лечение:

1-я группа – у 5 (4,8%) больных регистрировали слабость, тромбоцитопению (число тромбоцитов уменьшилось до 26×10^9 г/л); нейтропению (число нейтрофилов $1,6 \times 10^9$ г/л); повышение уровня трансаминаз в 1,3 раз выше нормы; очаговые тени в легких, выявленные при флюорографии (в дальнейшем патологии не выявлено, туберкулез легких исключен).

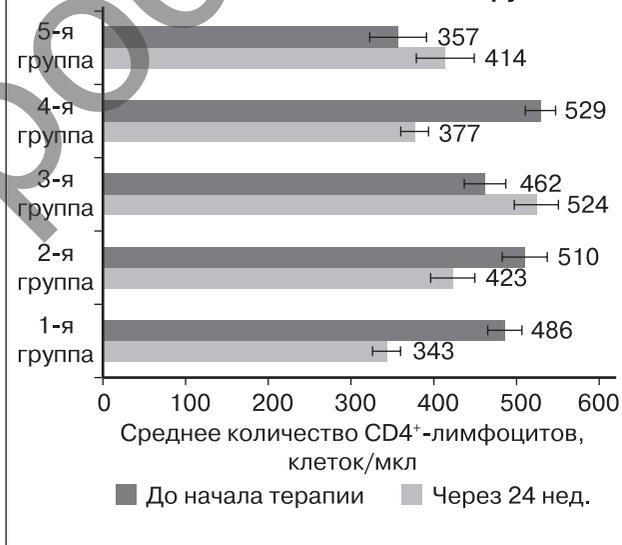
2-я группа – у 4 (6,7%) больных регистрировали гриппоподобный синдром, анемию (снижение гемоглобина до 55 и 81 г/л), тромбоцитопению (число тромбоцитов уменьшилось до 17×10^9 г/л), рост ВН ВИЧ (с < 58 копий/мл до 5 log).

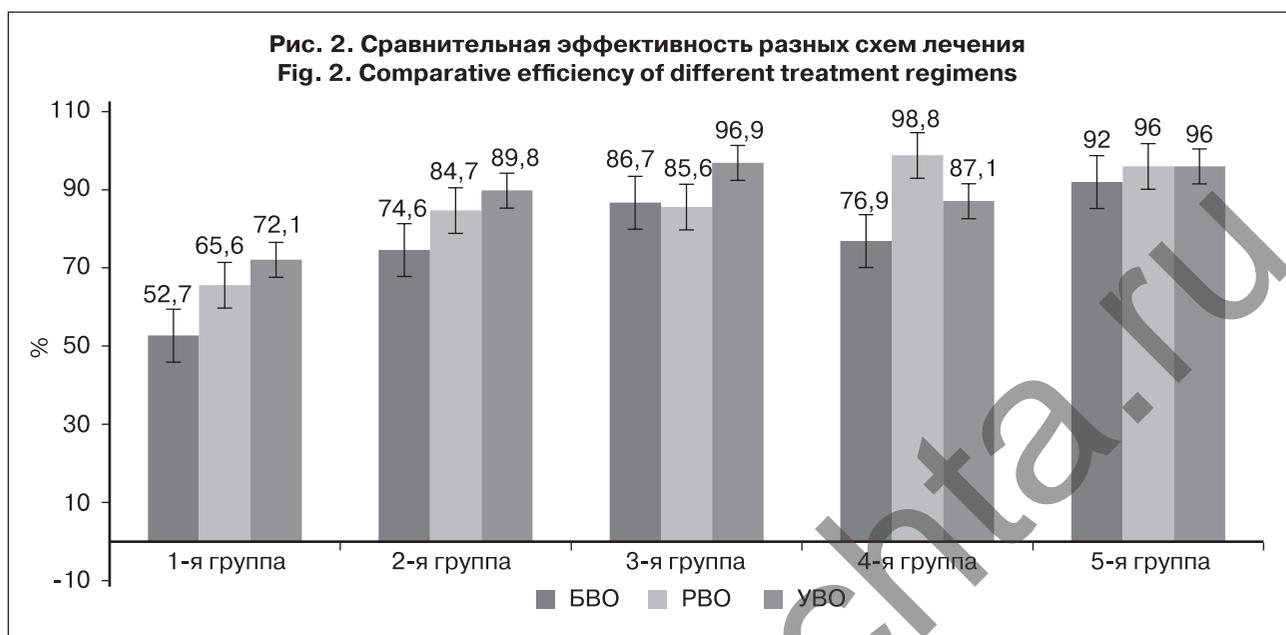
4 группа – у 10 (7,8%) выявлены слабость, анемия (снижение гемоглобина до 65, 72, 81 и 56 г/л), снижение количества CD4⁺-лимфоцитов (до 122 клеток/мкл), в том числе у 1 участника наблюдалась потеря массы тела на 15,7%.

Полный курс лечения завершили 367 (94,6%) больных, 19 (4,9%) прервали терапию из-за развития НЯ, 2 (0,5%) больных выбыли из наблюдения (потеря контакта с пациентами).

Эффективность противовирусной терапии оценивали по результатам вирусологического ответа через 4, 12 и 24 нед. после окончания лечения. Сравнивали долю больных с неопределяемой ВН РНК ВГС в группах. Результаты представлены на рис. 2

Рис. 1. Динамика количества CD4⁺-лимфоцитов до начала противовирусной терапии ХГС и через 24 нед. после ее окончания
Fig. 1. Changes in CD4⁺ lymphocytes before and at 24 weeks after antiviral therapy





У 3 больных с ВГС генотипа 1, включенных в 3 группы, отмечена неэффективность терапии ПППД по схемам: даклатасвир + софосбувир (рецидив через 2 года), дасабувир + омбитасвир + паритапревир + ритонавир (рецидив через 1,5 года), grazoprevir + elbasvir (неэффективность после 8 нед. лечения).

Благодаря противовирусной терапии можно добиться элиминации ВГС. Однако это не защищает от реинфицирования другим генотипом ВГС. В нашей практике было несколько подобных случаев. Один из них приводим ниже.

Пациентка П., 37 лет. ВИЧ-инфекция и ХГС диагностированы одновременно. Путь инфицирования ВИЧ – половой. Выявлен ВГС генотипа 3, ВН ВГС – $1,2 \times 10^7$ копий/мл, количество CD4⁺-лимфоцитов – 40 клеток/мкл, АлАТ – 125 Ед/л, АсАТ – 43 Ед/л. В течение 24 нед. получала лечение ХГС препаратами ИФН (пегинтрон 120 мг/кг в неделю + рибавирин 800 мг в сутки). Достигнуты БВО и РВО; на 24-й неделе РНК ВГС не определяется.

Достигнут УВО: в течение 5 лет РНК ВГС не определялась. В конце 2018 г. обратилась к врачу-инфекционисту с жалобами на слабость, дискомфорт в правом подреберье, желтушное окрашивание слизистых оболочек и кожных покровов, однократное повышение температуры тела. Консультирована хирургом, терапевтом, гастроэнтерологом. Острая хирургическая патология исключена. Из анамнеза: употребление ПАВ отрицает. Имела незащищенные половые контакты с ВИЧ-инфицированным партнером-потребителем инъекционных ПАВ, инфицированным ВГС.

Результаты обследования: альфа-амилаза мочи – 2220 Ед/л, альфа-амилаза крови – 70 Ед/л, общий билирубин – 400 мкмоль/л, прямой билирубин – 296 мкмоль/л, АлАТ – 348 Ед/л, HbSAg отр., антиHAV – на момент госпитализации анализ не готов, РНК ВГС – на момент госпитализации анализ не готов. С подозрением на острый гепатит А желтушной формы направлена в инфекционный стационар. Анти-HAV не выявлены, острый гепатит А исключен. Диагностирован острый гепатит С, желтушная форма, средней степени тяжести. РНК ВГС положительный, генотип 1. Назначена терапия ПППД Викайра-Пак (дасабувир + омбитасвир

+ паритапревир + ритонавир) в течение 12 нед. Получен вирусологический ответ.

Таким образом, у больной, получившей эффективный курс противовирусной терапии ХГС, но не соблюдавшей мер профилактики, произошло реинфицирование другим генотипом ВГС. Поэтому в подобных ситуациях необходимо провести полный объем диагностических процедур по поиску этиологической причины заболевания.

Выводы:

1. Противовирусная терапия ХГС у больных ВИЧ-инфекцией, включающая ПегИФН и рибавирин, менее эффективна, чем тритерапия с добавлением в схему нарлапревир. ПППД показывают более высокую эффективность при любых генотипах ВГС по сравнению со схемой нарлапревир + ритонавир + пегинтерферон + рибавирин.

2. Учитывая достаточно высокую эффективность схем, включающих ПегИФН и рибавирин, независимо от генотипа вируса, допустимо использовать их у больных, ранее не получавших лечения, с учетом сопутствующей патологии и наличия противопоказаний. В условиях дефицита ПППД схемы с использованием ПегИФН востребованы до настоящего времени, что снижает социальную напряженность у больных ВИЧ-инфекцией и уменьшает их эпидемиологическую опасность.

3. ПППД могут быть рекомендованы для лечения ХГС как у naïvных пациентов, так и у пациентов с опытом терапии. Они показывают также высокую эффективность у пациентов с предыдущей вирусологической неудачей после лечения с использованием схем, включающих препараты ИФН.

4. Больные, получившие эффективный курс лечения, допускающие рискованное поведение, должны в дальнейшем находиться под наблюдением с регулярным контролем маркеров гепатитов (ПЦР РНК и ДНК, АТ), так как возможно реинфицирование как другими генотипами ВГС, так и вирусами других гепатитов. Кроме того, необходимо проводить профилактику инфицирования (вакцинация против гепатита

В, защищенные половые контакты, профилактика наркомании).

Литература/References

1. Global progress report on HIV, viral hepatitis and sexually transmitted infections, 2021: accountability for the global health sector strategies 2016–2021: actions for impact. Geneva: WHO, 2021. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/341412>.
2. Кравченко А.В., Куимова У.А., Канестри В.Г., Максимов С.Л., Голиусова М.Д., Ефремова О.С. 20 лет терапии хронического гепатита С у больных ВИЧ-инфекцией в Российской Федерации. *Инфекционные болезни* 2019; 17(1): 20–7. DOI: 10.20953/1729-9225-2019-1-20-27
Kravchenko A.V., Kuimova U.A., Kanestri V.G., Maksimov S.L., Goliusova M.D., Efremova O.S. [20 years of therapy for chronic hepatitis C in patients with HIV infection in the Russian Federation]. *Infectious diseases* 2019; 17(1): 20–7. (In Russ.). DOI: 10.20953/1729-9225-2019-1-20-27. (In Russ)
3. Рассохин В.В., Боева Е.В. Вопросы эпидемиологии и патогенеза сочетанной инфекции ВГС и ВИЧ. ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии 2020; 12(1): 32–46. <https://doi.org/10.22328/2077-9828-2020-12-1>
Rassokhin V.V., Boeva E.V. [Epidemiology and pathogenesis of HCV and HIV co-infection]. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders* 2020; 12(1): 32–46. (In Russ.). <https://doi.org/10.22328/2077-9828-2020-12-1>
4. Дунаева Н.В., Улитина Ю.И., Колпашикова Е.Ю., Романова С.Ю., Гусев Д.А. Анализ смертности и риска наступления летального исхода у больных ВГС- и ВГС/ВИЧ-инфекцией с внепеченочными проявлениями. *Журнал инфектологии* 2022; 14(2): 87–95. <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2022-14-2>
Dunaeva N.V., Ulitina Yu.I., Korpashchikova E.Yu., Romanova S.Yu., Gusev D.A. [Analysis of mortality and risk of death in patients with HCV and HCV/HIV infection with extrahepatic manifestations]. *Journal Infectology* 2022; 14(2), 87–95. (In Russ.). <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2022-14-2>
5. Балмасова И.П., Аристанбекова М.С., Маслова Е.С., Сепиашвили Р.И. Механизмы взаимодействия вирусных возбудителей у больных, коинфицированных вирусами иммунодефицита человека и гепатита С. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии* 2016; (5): 101–9. <https://doi.org/10.36233/0372-9311-2016-5-101-109>
Balmasova I.P., Aristanbekova M.S., Maslova E.S., Sepiashvili R.I. [Mechanisms of interaction of viral pathogens in patients coinfected with human immunodeficiency viruses and hepatitis C]. *Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology* 2016; (5): 101–9. (In Russ.). <https://doi.org/10.36233/0372-9311-2016-5-101-109>
6. Руководство по оказанию помощи и лечению при хронической инфекции, вызванной вирусом гепатита С. Женева: ВОЗ, 2019. <http://gepatitnews.ru/wp-content/uploads/2019/02/lexhenie-gepatita-c.pdf>. [Guidelines for the care and treatment of persons diagnosed with chronic hepatitis C infection]. Geneva: WHO, 2019. (In Russ.). <http://gepatitnews.ru/wp-content/uploads/2019/02/lexhenie-gepatita-c.pdf>.
7. Хронический вирусный гепатит С. Клинические рекомендации Минздрава России, 2021. https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/516_2
[Chronic viral hepatitis C. Clinical recommendations of Ministry of Health of Russia], 2021. (In Russ.). https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/516_2
8. Покровский В.В., ред. Рекомендации по лечению ВИЧ-инфекции и связанных с ней заболеваний, химиопрофилактике заражения ВИЧ. *Эпидемиол. инфекц. болезни. Актуал. вопр.* 2020; 10(4, приложение): 48–54.
Pokrovsky V.V., ed. [Recommendations for the treatment of HIV infection and related diseases, chemoprevention of HIV infection]. *Epidemiology and infectious diseases. Current items* 2020; 10(4, application): 48–54. (In Russ).
9. Государственный доклад. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2021 году. М., 2022. https://www.rospotrebnadzor.ru/documents/dtails.php?ELEMENT_ID=21796&ysclid=letsksf37x674205882
[State report. On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population in the Russian Federation in 2021]. Moscow, 2022. (In Russ.). https://www.rospotrebnadzor.ru/documents/dtails.php?ELEMENT_ID=21796&ysclid=letsksf37x674205882
10. Рудакова А.В., Гусев Д.А., Усков А.Н., Коновалова Л. Н., Лобзин Ю.В. Фармакоэкономические аспекты терапии ХГС (1 генотип) у пациентов, ранее не получавших противовирусные препараты. *Журнал инфектологии* 2017; 9(2): 101–10. <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2017-9-2>
Rudakova A.V., Gusev D.A., Uskov A.N., Konovalova L.N., Lobzin Yu.V. [Pharmacoeconomic aspects of CHC therapy (genotype 1) in patients who have not previously received antiviral drugs]. *Journal of Infectology* 2017; 9(2): 101–10. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2017-9-2>
11. Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Крылов В.А. Анализ «влияния на бюджет» применения препаратов прямого противовирусного действия у взрослых пациентов с хроническим гепатитом С (генотип 1b) в условиях российского здравоохранения. *Инфекционные болезни* 2020; 18(1): 116–25. DOI: 10.20953/1729-9225-2020-1-116-125
Yagudina R.I., Kulikov A.Yu., Krylov V.A. [Analysis of the «budget impact» of the use of direct antiviral drugs actions in adult patients with chronic hepatitis C (genotype 1b) in Russian health care]. *Infectious diseases* 2020; 18(1): 116–25. (In Russ.). DOI: 10.20953/1729-9225-2020-1-116-125
12. Чуланов В.П., Городин В.Н., Сагалова О.И., Иванова М.Р., Кравченко И.Э., Симакова А.И. и др. Бремя вирусного гепатита С в Российской Федерации: от реальной ситуации к стратегии. *Инфекционные болезни* 2021; 19(4): 52–63. DOI: 10.20953/1729-9225-2021-4-52-63
Chulanov V.P., Gorodin V.N., Sagalova O.I., Ivanova M.R., Kravchenko I.E., Simakova A.I. et al. [Hepatitis C disease burden in the Russian Federation: from the real-life situation to strategy]. *Infectious diseases* 2021; 19(4): 52–63. (In Russ.). DOI: 10.20953/1729-9225-2021-4-52-63
13. Михайлов М.И., Кюрегян К.К., Малинникова Е.Ю., Исаева О.В., Карлсен А.А., Потемкин И.А. и др. Вирусные гепатиты: прогнозы и проблемы. *Эпидемиол. инфекц. болезни. Актуал. вопр.* 2019, 9(1): 71–80, DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/epidem.2019.9.1.71-80>
Mikhailov M.I., Kyuregyan K.K., Malinnikova E.Yu., Isaeva O.V., Carlsen A.A., Potemkin I.A. et al. [Viral hepatitis: forecasts and problems]. *Epidemiology and infectious diseases. Current Issues* 2019, 9(1): 71–80, (In Russ.). DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/epidem.2019.9.1.71-80>
14. Михайлов М.И., Юшук Н.Д., Малинникова Е.Ю. Вирусные гепатиты – проблема общественного здоровья в Российской Федерации (проект программы по контролю и ликвидации вирусных гепатитов. *Оргздрав. Новости, мнения, обучение. Вестник ВШОУЗ* 2018; (2): 20–9. DOI: 10.24411/2411-8621-2018-12002
Mikhailov M.I., Yushchuk N.D., Malinnikova E.Yu. [Viral hepatitis is a public health problem in the Russian Federation

- (draft program for the control and elimination of viral hepatitis]. *Orgzdrav. News, opinions, training. Bulletin of the Higher School of Public Health* 2018; (2): 20–9. (In Russ.). DOI: 10.24411/2411-8621-2018-12002
15. Юшук Н.Д., Ивахненко О.И., Знойко О.О., Климова Е.А., Дудина К.Р., Белый П.А., Зайратьянц О.В. и др. Моделирование эпидемиологической ситуации по вирусному гепатиту С в Российской Федерации – возможности и проблемы. *Инфекционные болезни* 2019; 17(1): 105–14. DOI: 10.20953/1729-9225-2019-1-105-114
Yushchuk N.D., Ivakhnenko O.I., Znoyko O.O., Klimova E.A., Dudina K.R., Bely P.A., Zayratyants O.V. et al. [Modeling the epidemiological situation of viral hepatitis C in the Russian Federation – opportunities and challenges]. *Infectious diseases* 2019; 17(1): 105–14. (In Russ.). DOI: 10.20953/1729-9225-2019-1-105-114
 16. Попова Л.Л., Константинов Д.Ю., Стребкова Е.А., Васильев С.Ю., Константинова Е.А., Голик О.О. и др. Клинико-лабораторная и иммунологическая характеристика больных компенсированным циррозом печени в исходе хронического гепатита С на фоне лечения препаратом прямого противовирусного действия паритапревир/ритонавир/омбитасвир/дасабувир. *Журнал инфектологии* 2018; 10(4): 42–7. <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2018-10-4-42-47>
Popova L.L., Konstantinov D.Yu., Strebkova Y.A., Vasilev S.Yu., Konstantinova Y.A., Golik O.O. et al. [Clinic-laboratory and immunological characteristics of patients with compensated cirrhosis of the liver in the outcome of chronic hepatitis C on the background of treatment with a direct antiviral drug paritaprevir/ritonavir/ombitasvir/dasabuvir]. *Journal Infectology* 2018; 10(4): 42–7. (In Russ.). <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2018-10-4-42-47>
 17. Бурневич Э.З., Никулкина Е.Н., Филатова А.Л., Щаницына С.Е. Что мы еще должны знать о 3D-терапии? *Клиническая фармакология и терапия* 2017; 26(2): 20–6. eLIBRARY ID: 30683015. Edn: zvlitp
Burnevich E.Z., Nikulkina E.N., Filatova A.L., Shchanitsyna S.E. [What else should we know about 3D therapy?]. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2017; 26(2): 20–6. (In Russ) eLIBRARY ID: 30683015. Edn: zvlitp
 18. Чернова О.Э., Кальщенко А.М., Вертоградова Г.А. Анализ результатов противовирусной терапии ХГС на стадии цирроза печени у пациентов с ВИЧ-инфекцией. *Инфекционные болезни* 2022; 20(1): 57–62. DOI:10.20953/1729-9225-2022-1-57-62
Chernova O.E., Kalyshenko A.M., Vertogradova G.A. [Analysis of HCV antiviral therapy outcomes in HIV-infected patients with liver cirrhosis]. *Infectious diseases* 2022; 20(1): 57–62. (In Russ.). DOI: 10.20953/1729-9225-2022-1-57-62
 19. Валутите Д.Э., Семенов А.В., Останкова Ю.В., Козлов К.В., Борисов А. Г., Назаров В.Д. и др. Выявление мутаций лекарственной устойчивости вируса гепатита С у пациентов с неэффективной терапией препаратами прямого противовирусного действия. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии* 2021; 98(1): 18–27. <https://doi.org/10.36233/0372-9311-47>
Valutite D.E., Semenov A.V., Ostankova Yu.V., Kozlov K.V., Borisov A.G., Nazarov V.D. et al. [Identification of hepatitis C virus drug resistance mutations in patients with ineffective therapy with direct antiviral drugs]. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology* 2021; 98(1): 18–27. (In Russ.). <https://doi.org/10.36233/0372-9311-47>
 20. Нагимова Ф.И., Рассохин В.В., Линькова Ю.Н., Скляр Л.Ф., Козырев О.А., Шульдяков А.А. и др. Цепегинтерферон альфа-2b в терапии хронического гепатита С у ВИЧ-инфицированных пациентов (итоговые результаты многоцентрового рандомизированного клинического исследования). *Инфекционные болезни* 2016; 14(1): 5–13. DOI: 10.20953/1729-9225-2016-1-5-13
Nagimova F.I., Rassokhin V.V., Linkova Yu.N., Sklyar L.F., Kozyrev O.A., Shulydyakov A.A. et al. [Cepегinterferon alfa-2b in the treatment of chronic hepatitis C in HIV-infected patients (final results of a multicenter randomized clinical trial)]. *Infectious diseases* 2016; 14(1): 5–13. (In Russ.). DOI: 10.20953/1729-9225-2016-1-5-13
 21. Стасишкис Т.А., Дунаева Н.В., Ковеленов А.Ю., Исаева Г.Н. Безопасность противовирусной терапии хронического гепатита С пегилированным интерфероном и рибавирином у пациентов с ВИЧ-инфекцией, получающих ВААРТ. *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии* 2015; 7(2): 27–40. <https://doi.org/10.22328/2077-9828-2015-7-2-27-40>
Stasishkis T.A., Dunaeva N.V., Kovelenov A.Yu., Isaeva G.N. [Safety of antiviral therapy for chronic hepatitis C with pegylated interferon and ribavirin in patients with HIV infection receiving HAART]. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders* 2015; 7(2): 27–40. (In Russ.). <https://doi.org/10.22328/2077-9828-2015-7-2-27-40>
 22. Павлов А.И., Кириллов С.М., Пономаренко Д.С., Хаваншанов А.К., Фадинова Ж.В., Бобкова И.В. и др. Эффективность и безопасность применения цепегинтерферона альфа-2b в составе двойной схемы (цепегинтерферон альфа 2b и рибавирин) противовирусной терапии у пациентов с хроническим гепатитом С, генотипами 2 и 3. Опыт реальной клинической практики. *Журнал инфектологии* 2016; 8(3): 92–8.
Pavlov A.I., Kirillov S.M., Ponomarenko D.S., Khavanshanov A.K., Fadina Zh.V., Bobkova I.V. et al. [Efficacy and safety of cepегinterferon alfa-2b as part of a dual regimen (cepегinterferon alfa 2b and ribavirin) of antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C, genotypes 2 and 3. Experience from real clinical practice]. *Journal of Infectology* 2016; 8(3): 92–8. (In Russ.).
 23. Guidelines for the care and treatment of persons diagnosed with chronic hepatitis C infection]. <http://apps.who.int/iris/handle/10665/259752>
EASL recommendations on treatment of hepatitis C: (Final update of the series) European Association for the Study of the Liver. *Journal of Hepatology* 2020; 73: 1170–218.
 24. Хохлова О.Н., Иванова Л.А., Макашова В.В., Покровский В.В., Рейзис А.Р. Иммунологические изменения у больных хроническим гепатитом С, получавших терапию препаратами прямого противовирусного действия. *Инфекционные болезни* 2019; 17(1): 33–8. DOI: 10.20953/1729-9225-2019-1-33-38
Khokhlova O.N., Ivanova L.A., Makashova V.V., Pokrovsky V.V., Reizis A.R. [Immunological changes in patients with chronic hepatitis C treated with direct antiviral drugs]. *Infectious diseases* 2019; 17(1): 33–8. (In Russ.). DOI: 10.20953/1729-9225-2019-1-33-38
 25. Alric L., Bonnet D. Grazoprevir + Elbasvir for the treatment of hepatitis virus infection. *Expert Opinion on Pharmacotherapy* 2016; 17(5): 735–42. <http://dx.doi.org/10.1517/14656566.2016.1161028>

Поступила 21.10.2022

Received 21.10.2022

Принята в печать 16.12.2022

Accepted 16.12.2022

Сведения об авторах:

Минаева Стелла Валерьевна – к.м.н., заместитель главного врача по медицинской части, Нижегородский областной центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфек-

ционными заболеваниями; доцент кафедры эпидемиологии, микробиологии и доказательной медицины, ПИМУ Минздрава России, Нижний Новгород, Россия; mistella@yandex.ru; <http://orcid.org/0009-0004-9476-6214>

Гуляева Светлана Сергеевна – врач-инфекционист, Нижегородский областной центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, Нижний Новгород, Россия; guljaevasvtln@rambler.ru

Касьянова Ирина Александровна – врач-эпидемиолог, Нижегородский областной центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями; аспирант кафедры эпидемиологии, микробиологии и доказательной медицины, ПИМУ Минздрава России, Нижний Новгород, Россия; kasyanovaia7@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0001-6066-8887>

Куракина Олеся Юрьевна – врач-инфекционист, Нижегородский областной центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, Нижний Новгород, Россия; kurakina.olesya@mail.ru

Рамушева Александра Дмитриевна – врач-инфекционист, Нижегородский областной центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, Нижний Новгород, Россия; aleksa-evtushenko@yandex.ru

Information about authors:

Stella V. Minaeva, Cand. Med. Sci., Deputy Chief Medical Officer, Nizhny Novgorod Regional Center for Prevention and Control of AIDS and Communicable Diseases; Associate Professor, Department of Epidemiology, Microbiology, and Evidence-Based Medicine, Volga Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Nizhny Novgorod, Russia; mistella@yandex.ru; <http://orcid.org/0009-0004-9476-6214>

Svetlana S. Gulyaeva, Infectiologist, Nizhny Novgorod Regional Center for Prevention and Control of AIDS

and Communicable Diseases; Nizhny Novgorod, Russia; guljaevasvtln@rambler.ru

Irina A. Kasyanova, Epidemiologist, Nizhny Novgorod Regional Center for Prevention and Control of AIDS and Communicable Diseases; Postgraduate Student, Department of Epidemiology, Microbiology, and Evidence-Based Medicine, Volga Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Nizhny Novgorod, Russia; kasyanovaia7@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0001-6066-8887>

Olesya Yu. Kurakina, Infectiologist, Nizhny Novgorod Regional Center for Prevention and Control of AIDS and Communicable Diseases; Nizhny Novgorod, Russia; kurakina.olesya@mail.ru

Aleksandra D. Ramusheva, Infectiologist, Nizhny Novgorod Regional Center for Prevention and Control of AIDS and Communicable Diseases; Nizhny Novgorod, Russia; aleksa-evtushenko@yandex.ru

Вклад авторов. *Минаева С.В.* – разработка концепции и дизайна исследования, обработка и интерпретация данных, написание статьи; *Гуляева С.С., Куракина О.Ю., Рамушева А.Д.* – сбор и обработка данных; *Касьянова И.А.* – сбор и статистическая обработка данных.

Authors contributions. *Minaeva S.V.* – development of the concept and design of the investigation, data processing and interpretation, writing the article; *Gulyaeva S.S., Kurakina O.Yu., Ramusheva A.D.* – data collection and processing; *Kasyanova I.A.* – data collection and statistical data processing.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Conflict of interest. The authors declare that there are no possible conflicts of interest.

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

При направлении статьи в редакцию необходимо строго соблюдать следующие правила:

1. Статья, направленная в редакцию для публикации, должна иметь официальное направление от учреждения, в котором работает автор (авторы), а также визу руководителя учреждения на первой странице, заверенную круглой печатью. К статье прилагается также подписанный автором (авторами) договор (оферта) (<https://epidemiology-journal.ru/ru/page/offer.html>)

Статья направляется в редакцию по электронной почте по адресам **epidinf@yandex.ru**; **crie@pcr.ru**. Сопроводительные документы также можно прислать по электронной почте, предварительно отсканировав (с подписью руководителя и печатью).

1.1. Статья печатается шрифтом Times New Roman № 14 через 1,5 интервала.

1.2. На первой странице рукописи указывают инициалы и фамилию автора (авторов); название статьи; полное название учреждения (учреждений), в котором выполнена работа; город, страна. Если работа выполнена на базе нескольких учреждений, они нумеруются по порядку, а после фамилий авторов ставится соответствующая сноска.

1.3. На отдельном листе должны быть представлены сведения о каждом авторе на русском и английском языках: фамилия, имя и отчество; ученая степень и звание; должность и место работы; e-mail; ORCID

1.4. Объем оригинальных статей, обзоров литературы и статей разделов «В помощь практическому врачу» и «Обмен опытом» не должен превышать 13 стр., заметок из практики и рецензий – 5 стр. В статье должно быть не более 3 рисунков и/или 3 таблиц. Превышение этих параметров возможно только по предварительному согласованию с редакцией.

1.5. Оригинальные статьи должны иметь следующие разделы: краткое введение, материалы и методы, результаты, обсуждение, заключение или выводы.

Необходимо избегать дублирования информации: не следует представлять количественные данные одновременно в тексте и на рисунках и/или в таблицах.

1.6. Авторам следует пользоваться современной русскоязычной научной терминологией и не употреблять «кальки» терминов, транскрибированных с иностранных слов. Сокращение слов и названий, кроме общепринятых сокращений мер, физических и математических величин и терминов, а также использование аббревиатур допускается в случае их частого употребления в статье (более 5 раз), обязательно с первоначальным указанием полного названия. Узкоспециальные термины должны быть расшифрованы.

1.7. Статья должна быть тщательно выверена автором. В математических формулах необходимо четко разметить все элементы: латинские и греческие буквы, надстрочные и подстрочные индексы, прописные и строчные буквы, сходные по написанию буквы и цифры.

2. К каждой статье прилагается резюме с 4–6 ключевыми словами. Оно должно отражать краткое содержание разделов статьи (цель исследования, материалы и методы исследования, полученные результаты, заключение).

Для оригинальных статей обязательно резюме, структурированное с помощью перечисленных подзаголовков. Объем резюме – не более 1200 знаков (2/3 страницы).

3. Список литературы, прилагаемый к статье, должен включать работы отечественных и зарубежных авторов за последние 5–7 лет. Желательно цитировать в оригинальных статьях не более 25 источников, в обзорах – не более 50.

3.1. Список составляют по мере цитирования по правилам оформления приставейных списков литературы (библиография) для авторов с учетом «Единых требований к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы» Международного комитета редакторов медицинских журналов (Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals).

3.2. Библиографические ссылки должны быть пронумерованы, в тексте они даются в квадратных скобках в соответствии со списком литературы.

3.3. Не допускаются ссылки на работы, которых нет в списке литературы, и наоборот: все материалы, на которые делаются ссылки в тексте, должны быть включены в список литературы.

3.4. Авторы несут полную ответственность за точность данных списка литературы и его соответствие требованиям стандартам.

4. Таблицы должны содержать обобщенные и статистически обработанные данные. Каждая таблица должна иметь номер и заголовок. Единицы измерения даются в системе СИ.

5. Иллюстративный материал размещается по тексту, а также прилагается отдельным файлом (файлами).

5.1. Растровые иллюстрации (фотографии, слайды) должны быть представлены в форматах TIFF, JPG (самого высокого качества). Размер снимка не менее 1500*1500 пикселей. Микрофотографии снабжаются линейкой или отрезком, указывающим масштаб. **Фотографии в программе Word не принимаются!**

5.2. Графический материал (схемы, диаграммы, графики) должен быть представлен в программах PowerPoint или Excel.

5.3. К рисунку дается общее название (заголовок), затем объясняют все цифровые и буквенные обозначения. В подписях к микрофотографиям необходимо указать метод окраски и увеличение.

6. Автор обязательно подписывает статью. Коллективная статья должна быть подписана всеми авторами. Ставя под статьей свою подпись, автор тем самым передает редакции право на ее издание, гарантирует ее оригинальность и удостоверяет, что ни сама статья, ни рисунки к ней не были опубликованы ранее и не посланы для публикации в другие издания.

7. Редакция оставляет за собой право сокращать и редактировать статьи для приведения в соответствие со стандартом журнала. (<https://epidemiology-journal.ru/ru/page/rules.html>).

8. Статьи, представленные с нарушениями вышеизложенных правил оформления, **не рассматриваются**.

9. Корректур авторам не рассылается.

10. Плата с аспирантов за публикацию статей не взимается.