

ВИЧ-ИНФЕКЦИЯ И ИММУНОСУПРЕССИИ

ISSN 2077-9828

*15-летие
журнала
(2008–2023 годы)*

Научно-практический
рецензируемый журнал



2023
ТОМ 15 №1



Авторы:

Н. А. Беляков, Т. Н. Трофимова, Е. Н. Кулагина, Д. В. Митюрин,
А. К. Тучапский, В. В. Фирсов, Ю. Б. Шелаев, Е. П. Шелаева

В издании собраны и изложены в исторической последовательности материалы, относящиеся к эпидемиям и пандемиям наиболее опасных для человечества заболеваний. Показано, какое влияние оказывали они на общий ход истории и различные стороны человеческого бытия, на развитие науки, прежде всего медицины, техники, производства, как отразились в искусстве и литературе. Представлена целая галерея ученых, внесших весомый вклад в борьбу со смертоносными инфекциями. В книгу вошло около 430 иллюстраций. Издание рассчитано на медицинских работников и широкий круг читателей.

**ПРИБРЕСТИ КНИГИ ВЫ МОЖЕТЕ НА САЙТЕ
БАЛТИЙСКОГО МЕДИЦИНСКОГО ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО ЦЕНТРА**
<https://bmoc-spb.ru/izdat/>, тел.: (812) 956-92-55

ВИЧ-ИНФЕКЦИЯ И ИММУНОСУПРЕССИИ

ISSN (print) 2077-9828 / ISSN (online) 2078-1792

Научно-практический рецензируемый журнал

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет
имени академика И. П. Павлова»

ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины»

ФБУН «НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Роспотребнадзора
Северо-Западный окружной центр по профилактике и борьбе со СПИД

Балтийский медицинский образовательный центр

Главный редактор

академик РАН
Н. А. Беляков

Заместители главного редактора

доктор биологических наук
М. Р. Бобкова

доктор медицинских наук
В. В. Рассохин

Ответственный секретарь

кандидат медицинских наук
Е. В. Боева

Зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий
и массовых коммуникаций Номер свидетельства: ПИ № ФС 77-73711 от 05.10.2018 г.

Журнал включен в Перечень рецензируемых научных журналов ВАК для опубликования основных
научных результатов диссертаций, базу данных Russian Science Citation Index (RSCI),
международную библиографическую и реферативную базу данных Scopus, Google Scholar,
реферативный журнал и базу данных ВИНТИ

ПОДПИСНОЙ ИНДЕКС:

КАТАЛОГ «КНИГА-СЕРВИС» («ПРЕССА РОССИИ») — **Е42178**

Адрес редакции и издательства — «Балтийский медицинский
образовательный центр»: 191024, г. Санкт-Петербург,
пр. Невский, д. 137, лит. А, пом. 22-Н, офис 10 г.
Сайт: <https://hiv.bmoc-spb.ru/jour>
e-mail: ooo.bmoc@mail.ru

2023
ТОМ 15 **№ 1**

Редакционная коллегия

Азовцева Ольга Владимировна, д.м.н., Великий Новгород, Россия
Айламазян Эдуард Карпович, академик РАН, Санкт-Петербург, Россия
Бениова Светлана Николаевна, профессор, Владивосток, Россия
Болехан Василий Николаевич, д.м.н., Санкт-Петербург, Россия
Браженко Ольга Николаевна, д.м.н., Санкт-Петербург, Россия
Бубнова Людмила Николаевна, профессор, Санкт-Петербург, Россия
Вебер Виктор Робертович, академик РАН, Великий Новгород, Россия
Ди Клементе Ральф, профессор, Атланта, США
Ерёмин Владимир Федорович, профессор, Минск, Беларусь
Жданов Константин Валерьевич, член-корреспондент РАН, Санкт-Петербург, Россия
Загдын Зинаида Моисеевна, д.м.н., Санкт-Петербург, Россия
Колбин Алексей Сергеевич, д.м.н., Санкт-Петербург, Россия
Корнева Елена Андреевна, академик РАН, Санкт-Петербург, Россия
Леонова Ольга Николаевна, доктор мед наук СПб
Лиознов Дмитрий Анатольевич, профессор, Санкт-Петербург, Россия
Лобзин Юрий Владимирович, академик РАН, Санкт-Петербург, Россия
Лялина Людмила Владимировна, профессор, Санкт-Петербург, Россия
Незнанов Николай Григорьевич, профессор, Санкт-Петербург, Россия
Пантелеев Александр Михайлович, д.м.н., Санкт-Петербург, Россия
Плавинский Святослав Леонидович, профессор, Санкт-Петербург, Россия
Рокиштро Юрген, профессор, Бонн, Германия
Рудакова Алла Всеволодовна, профессор, Санкт-Петербург, Россия
Рыбакова Маргарита Григорьевна, профессор, Санкт-Петербург, Россия
Рыбников Виктор Юрьевич, профессор, Санкт-Петербург, Россия
Самарина Анна Валентиновна, д.м.н., Санкт-Петербург, Россия
Симбирцев Андрей Семенович, член-корреспондент РАН, Санкт-Петербург, Россия
Софронов Александр Генрихович, член-корреспондент РАН, Санкт-Петербург, Россия
Стома Олег Игоревич, д.м.н., г. Гомель, Беларусь
Степанова Елена Владимировна, профессор, Санкт-Петербург, Россия
Топольян Арег Артемович, академик РАН, Санкт-Петербург, Россия
Трофимова Татьяна Николаевна, профессор, Санкт-Петербург, Россия
Хеймер Роберт, профессор, Нью-Хейвен, США
Цинзерлинг Всеволод Александрович, профессор, Санкт-Петербург, Россия
Черешнев Валерий Александрович, академик РАН, Пермь, Россия

Редакционный совет

Багненко Сергей Федорович, академик РАН, Санкт-Петербург, Россия
Гиясова Гузаль Маннаповна, к.м.н., Ташкент, Республика Узбекистан
Долгих Татьяна Ивановна, профессор, Омск, Россия
Исаева Елена Рудольфовна, профессор, Санкт-Петербург, Россия
Ковеленов Алексей Юрьевич, д.м.н., Санкт-Петербург, Россия
Кравченко Алексей Викторович, профессор, Москва, Россия
Мустафин Ильшат Ганиевич, профессор, Казань, Россия
Петрова Наталья Петровна, профессор, Алматы, Казахстан
Софронов Генрих Александрович, академик РАН, Санкт-Петербург, Россия
Шаболтас Алла Вадимовна, д. психол. наук, Санкт-Петербург, Россия
Эмануэль Владимир Леонидович, профессор, Санкт-Петербург, Россия
Ющук Николай Дмитриевич, академик РАН, Москва, Россия

HIV Infection and Immunosuppressive Disorders

ISSN (print) 2077-9828 / ISSN (online) 2078-1792

Pavlov First State Medical University of Saint-Petersburg

Institute of Experimental Medicine

Pasteur Research Institute of Epidemiology and Northwest Regional Center
for Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases

Baltic Medical Educational Center

Editor-in-Chief:

N. A. Belyakov,

Full Member of the Russian Academy of Sciences

Deputy editors:

M. R. Bobkova,
Dr. of Sci. (Biol.)

V. V. Rassokhin,
Dr. of Sci. (Med.)

Executive Secretary:

E. V. Boeva,
Cand. of Sci. (Med.)

The journal *VIČ-infekciā i immunosupressii* is registered by The Federal Agency for Surveillance in the Sphere of Communication, Informational Technologies, and Mass Media Certificate
PI № FS 77-73711 of 05.10.2018

The journal is included in the List of reviewed scientific journals of higher attestation Commission for publication of basic scientific results of theses database of the Russian Science Citation Index (RSCI), international system for periodicals databases Scopus, Google Scholar, abstract journal and database VINITI

Address of the editorial office and publishing house
(«Baltic Medical Educational Center»: 10 g of., 22-N room,
block A of 137 Nevskiy Prospekt, Saint-Petersburg
191024, Russia
URL: <https://hiv.bmoc-spb.ru/jour>
e-mail: ooo.bmoc@mail.ru

2023
Vol. 15 No. 1

Editorial Board

Olga V. Azovtseva, Dr. of Sci. (Med.), Velikiy Novgorod, Russia
Eduard K. Ailamazian, Full Member of the Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russia
Svetlana N. Beniova, Professor, Vladivostok, Russia
Vasily N. Bolekhan, Dr. of Sci. (Med.), St. Petersburg, Russia
Olga N. Brazhenko, Dr. of Sci. (Med.), St. Petersburg, Russia
Lyudmila N. Bubnova, Professor, St. Petersburg, Russia
Viktor R. Veber, Full Member of the Russian Academy of Sciences, Velikiy Novgorod, Russia
Ralf J. DiClemente, Professor, Atlanta, USA
Vladimir F. Eremin, Professor, St. Petersburg, Russia
Konstantin V. Zhdanov, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russia
Zinaida M. Zagdyn, Dr. of Sci. (Med.), St. Petersburg, Russia
Aleksey S. Kolbin, Dr. of Sci. (Med.), St. Petersburg, Russia
Yelena A. Korneva, Full Member of the Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russia
Dmitriy A. Lioznov, Professor, St. Petersburg, Russia
Yuriy V. Lobzin, Full Member of the Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russia
Lyudmila V. Lyalina, Professor, St. Petersburg, Russia
Nikolay G. Neznanov, Professor, St. Petersburg, Russia
Alexander M. Panteleyev, Dr. of Sci. (Med.), St. Petersburg, Russia
Svyatoslav L. Plavinskiy, Dr. of Sci. (Med.), St. Petersburg, Russia
Jurgen K. Rockstroh, Professor, Bonn, Germany
Alla V. Rudakova, Professor, St. Petersburg, Russia
Margarita G. Rybakova, Professor, St. Petersburg, Russia
Viktor Yu. Rybnikov, Professor, St. Petersburg, Russia
Anna V. Samarina, Dr. of Sci. (Med.), St. Petersburg, Russia
Andrey S. Simbirtsev, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russia
Alexander G. Sofronov, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russia
Oleg I. Stoma, Dr. of Sci. (Med.), Gomel, Belarus
Yelena V. Stepanova, Professor, St. Petersburg, Russia
Areg A. Totolian, Full Member of the Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russia
Tatyana N. Trofimova, Professor, St. Petersburg, Russia
Robert Heimer, Professor, New Haven, USA
Vsevolod A. Cinzerling, Professor, St. Petersburg, Russia
Valeriy A. Chereshev, Full Member of the Russian Academy of Sciences, Perm, Russia
Alexander A. Yakovlev, Professor, St. Petersburg, Russia
Yelena B. Yastrebova, Dr. of Sci. (Med.), St. Petersburg, Russia

Editorial Council

Sergey F. Bagnenko, Full Member of the Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russia
Guzal M. Giyasova, Cand. of Sci. (Med.), Tashkent, Uzbekistan
Tatyana I. Dolgih, Professor, Omsk, Russia
Elena R. Isaeva, Professor, St. Petersburg, Russia
Aleksey Yu. Kovelonov, Dr. of Sci. (Med.), St. Petersburg, Russia
Aleksey V. Kravchenko, Professor, Moscow, Russia
Ilshat G. Mustafin, Professor, Kazan, Russia
Natalya P. Petrova, Professor, Almaty, Kazakhstan
Genrikh A. Sofronov, Full Member of the Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russia
Alla V. Shaboltas, Dr. of Sci. (Psychol.), St. Petersburg, Russia
Vladimir L. Emanuel, Professor, St. Petersburg, Russia
Nikolay D. Yuschuk, Full Member of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

СОДЕРЖАНИЕ

АНАЛИТИЧЕСКИЕ ОБЗОРЫ

МЕХАНИЗМЫ ПОРАЖЕНИЯ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ COVID-19	7
<i>В. В. Рассохин, Е. И. Светашова, А. А. Шербаков, А. Ю. Полушин, М. А. Кучер, И. В. Казанцев, О. В. Голощанов, Р. В. Клементьева, А. А. Синяев, В. Н. Овечкина, А. А. Лазарев, М. О. Попова, А. Д. Кулагин</i>	

НАРУШЕНИЕ ВАГИНАЛЬНОГО МИКРОБИОМА И РИСК ЗАРАЖЕНИЯ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ У ЖЕНЩИН	23
<i>А. А. Хрянин, Г. Ю. Кнорринг, В. К. Бочарова</i>	

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

ФЕРМЕНТЫ ПУРИНОВОГО МЕТАБОЛИЗМА — БИОМАРКЕРЫ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ ТУБЕРКУЛЕЗНЫХ ПЛЕВРИТОВ У БОЛЬНЫХ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ	32
<i>М. Е. Дьякова, К. Б. Владимиров, Д. С. Эсмедяева, П. К. Яблонский</i>	

ПРИМЕНЕНИЕ ИНГИБИТОРОВ ЯНУС-КИНАЗ И АНТИИНТЕРЛЕЙКИНОВОЙ ТЕРАПИИ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ ПРИ COVID-19: ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ	41
<i>Ю. М. Гомон, В. В. Стрижелецкий, И. Г. Иванов, А. С. Колбин, А. А. Каляпин, А. М. Фахрутдинова, Т. А. Усманова</i>	

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ И ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ИСХОДА ПРОГРЕССИРУЮЩЕЙ МНОГООЧАГОВОЙ ЛЕЙКОЭНЦЕФАЛОПАТИИ У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ	50
<i>А. В. Покровская, Е. А. Самолюкина, С. В. Матосова, Д. Е. Киреев, Э. А. Домонова, С. Л. Вознесенский, Т. Н. Ермак, Е. С. Самолюкина, Ю. Г. Пархоменко, О. А. Тишкевич</i>	

ОЦЕНКА ТЯЖЕСТИ СОСТОЯНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ ОТРАВЛЕНИЕМ ПСИХОАКТИВНЫМИ ВЕЩЕСТВАМИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ШКАЛЫ PSS	60
<i>А. Н. Лодягин, Е. А. Рахманова, А. Г. Мирошниченко</i>	

КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА

ИНТЕНСИВНАЯ БАКТЕРИЕМИЯ ПРИ СЕПСИСЕ У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННОЙ ПАЦИЕНТКИ, ВЫЯВЛЕННАЯ ПРИ МИКРОСКОПИИ МАЗКА ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ	67
<i>Д. Ю. Соснин, В. В. Базарный, А. П. Щёктова, Н. И. Насибуллина</i>	

МАТЕРИАЛЫ КОНФЕРЕНЦИИ МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ И СПЕЦИАЛИСТОВ

«НОВОСТИ ИНФЕКТОЛОГИИ, МИКРОБИОЛОГИИ И БИОТЕХНОЛОГИИ-2022»

ЧАСТОТА ОБНАРУЖЕНИЯ <i>CL. DIFFICILE</i> У ПАЦИЕНТОВ В РАЗЛИЧНЫХ ОТДЕЛЕНИЯХ МНОГОПРОФИЛЬНОГО СТАЦИОНАРА	71
<i>А. А. Галкина, А. Н. Холодная, А. А. Спиридонова, В. А. Косова, Л. В. Лялина</i>	

АНАТОМО-МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РЕЦИДИВИРУЮЩЕГО БАКТЕРИАЛЬНОГО ВАГИНОЗА У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА	72
<i>Н. П. Пяткова</i>	

ХАРАКТЕРИСТИКА УРОВНЯ ВИРУСНЕЙТРАЛИЗУЮЩИХ АНТИТЕЛ К SARS-COV-2 У БОЛЬНЫХ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ ПОСЛЕ COVID-19	73
<i>О. Е. Побегалова</i>	

КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ КИШЕЧНИКА, АССОЦИИРОВАННЫХ С <i>CL. DIFFICILE</i>	74
<i>Д. С. Пургина</i>	

ОСОБЕННОСТИ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ МАКРОЛАКТИНА А НА ГРАМОТРИЦАТЕЛЬНЫЕ МИКРООРГАНИЗМЫ	76
<i>Е. В. Рогачева, Л. А. Краева</i>	

САРКОМА КАПОШИ У БОЛЬНЫХ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ: АНАЛИЗ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ ДАННЫХ	77
<i>В. Д. Ренёв</i>	

СИНЕРГИЯ ФАГ-АНТИБИОТИК КАК СПОСОБ БОРЬБЫ С АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТЬЮ	78
<i>Л. С. Конькова, Л. А. Краева</i>	

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ МАРКЕРОВ НЕКОТОРЫХ ГЕМОКОНТАКТНЫХ ИНФЕКЦИЙ СРЕДИ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ	79
<i>Е. В. Ануфриева, Ю. В. Останкова</i>	

КАЧЕСТВО ЖИЗНИ И ПРИВЕРЖЕННОСТЬ ДИСПАНСЕРНОМУ НАБЛЮДЕНИЮ И ЛЕЧЕНИЮ БОЛЬНЫХ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ	81
<i>М. И. Дессау</i>	

ПРИМЕНЕНИЕ REAL-TIME ПЦР ДЛЯ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ МОЛЕКУЛ <i>TREC</i> И <i>KREC</i> В КРОВИ ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ	82
<i>М. А. Сайтгалина, Ю. В. Останкова</i>	

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПОРАЖЕНИЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У ПАЦИЕНТОВ С СОЧЕТАННЫМ ИНФИЦИРОВАНИЕМ ВИЧ И SARS-COV-2 В АМБУЛАТОРНОЙ ПРАКТИКЕ	83
<i>Е. И. Светашова</i>	

СВЯЗЬ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ДЕТЕРМИНАНТ И ФЕНОТИПИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК ГИПЕРВИРУЛЕНТНОСТИ У КЛИНИЧЕСКИХ ШТАММОВ <i>K. PNEUMONIAE</i>	85
<i>А. А. Самойлова, Л. А. Краева, Д. Д. Светлов</i>	

РОЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ «ФЕМОФЛОР-16» В ДИАГНОСТИКЕ ВАГИНАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ	86
<i>А. Н. Приходько, Т. Н. Захаренкова</i>	

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С В РЕСПУБЛИКЕ ТЫВА	88
<i>А. Х. С. Кужугет, А. А. Сарыглар, С. О. Донгак, Д. А. Васильева</i>	

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПРОГРАММ ВАКЦИНАЦИИ ПРОТИВ ГЕПАТИТА В В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ И ГВИНЕЙСКОЙ РЕСПУБЛИКЕ	89
<i>В. В. Скворода, С. Бумали, Е. Н. Прийма, Е. В. Эсауленко</i>	

ОЦЕНКА РАСПРОСТРАНЕННОСТИ ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА С В СЕВЕРО-ЗАПАДНОМ ФЕДЕРАЛЬНОМ ОКРУГЕ	91
<i>Д. А. Васильева, В. В. Скворода, К. Е. Новак, У. Е. Кузнецова</i>	

КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19 У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ	93
<i>И. В. Андреева, С. Р. Степаненко, Е. Н. Прийма, В. В. Басина</i>	

CONTENTS

ANALYTICAL REVIEWS

MECHANISMS OF CENTRAL NERVOUS SYSTEM DAMAGE IN COVID-19	7
<i>V. V. Rassokhin, E. I. Svetashova, A. A. Shcherbakov, A. Yu. Polushin, M. A. Kucher, I. V. Kazantsev, O. V. Goloshchapov, R. V. Klementieva, A. A. Sinyayev, V. N. Ovechkina, A. A. Lazarev, M. O. Popova, A. D. Kulagin</i>	
VIOLATION OF THE VAGINAL MICROBIOME AND THE RISK OF HIV INFECTION IN WOMEN	23
<i>A. A. Khryanin, H. Yu. Knorrin, V. K. Bocharova</i>	

ORIGINAL RESEARCH

ENZYMES OF PURINE METABOLISM — BIOMARKERS FOR THE DIAGNOSTICS OF TUBERCULOUS PLEURISY IN PATIENTS WITH HIV INFECTION	33
<i>M. E. Dyakova, K. B. Vladimirov, D. S. Esmedlyayeva, P. K. Yablonskiy</i>	
THE USE OF JANUS KINASE INHIBITORS ANTI-INTERLEUKIN THERAPY IN THE RUSSIAN FEDERATION WITH COVID-19: PHARMACOEPIDEMOLOGICAL STUDY	41
<i>Yu. M. Gomon, V. V. Strizheletsky, I. G. Ivanov, A. S. Kolbin, A. A. Kalyapin, A. M. Fakhrutdinova, T. A. Usmanova</i>	
CLINICAL AND LABORATORY FEATURES AND PROGNOSTIC FACTORS FOR OUTCOME OF PROGRESSIVE MULTIFOCAL LEUKOENCEPHALOPATHY IN HIV-INFECTED PATIENTS	50
<i>A. V. Pokrovskaya, E. A. Samotolkina, S. V. Matosova, D. E. Kireev, E. A. Domonova, S. L. Voznesenskiy, T. N. Ermak, E. S. Samotolkina, Yu. G. Parkhomenko, O. A. Tishkevich</i>	
ASSESSMENT OF THE SEVERITY OF THE CONDITION OF PATIENTS WITH ACUTE SUBSTANCE POISONING USING THE PSS SCALE	60
<i>A. N. Lodyagin, E. A. Rakhmanova, A. G. Miroshnichenko</i>	

CLINICAL PRACTICE

INTENSE BACTEREMIA IN SEPSIS IN AN HIV-INFECTED PATIENT, DETECTED BY MICROSCOPY OF A PERIPHERAL BLOOD SMEAR	67
<i>D. Yu. Sosnin, V. V. Bazarniy, N. A. Zubareva, A. P. Shhokotova, N. I. Nasibullina</i>	

MATERIALS OF THE CONFERENCE OF YOUNG SCIENTISTS AND SPECIALISTS OF

«INFECTOLOGY NEWS, MICROBIOLOGY AND BIOTECHNOLOGY-2022»

THE FREQUENCY OF DETECTION OF <i>CL. DIFFICILE</i> IN PATIENTS IN VARIOUS DEPARTMENTS OF A MULTIDISCIPLINARY HOSPITAL	71
<i>A. A. Galkina, A. N. Kholodnaya, A. A. Spiridonova, V. A. Kosova, L. V. Lyalina</i>	
ANATOMICAL AND MICROBIOLOGICAL FEATURES OF RECURRENT BACTERIAL VAGINOSIS IN WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE	72
<i>N. P. Pyatkova</i>	
CHARACTERISTICS OF THE LEVEL OF VIRUS-NEUTRALIZING ANTIBODIES TO SARS-COV-2 IN PATIENTS WITH HIV AFTER COVID-19	73
<i>O. E. Pobegalova</i>	
CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL MANIFESTATIONS OF INFLAMMATORY DISEASES OF THE INTESTINE ASSOCIATED WITH <i>CL. DIFFICILE</i>	74
<i>D. S. Purgina</i>	
PECULIARITIES OF THE ANTIBACTERIAL ACTION OF MACROLACTIN A ON GRAM-NEGATIVE MICROORGANISMS	76
<i>E. V. Rogacheva, L. A. Kraeva</i>	
KAPOSI SARCOMA IN PATIENTS WITH HIV: ANALYSIS OF CLINICAL AND LABORATORY DATA	77
<i>V. D. Renev</i>	
SYNERGY OF PHAGE-ANTIBIOTIC AS A WAY TO FIGHT ANTIBIOTIC RESISTANCE	78
<i>L. S. Konkova, L. A. Kraeva</i>	
PREVALENCE OF MARKERS FOR SOME HEMO-CONTACT INFECTIONS AMONG HEALTHCARE WORKERS	79
<i>E. V. Anufrieva, Yu. V. Ostankova</i>	
QUALITY OF LIFE AND COMMITMENT TO DISPENSARY OBSERVATION AND TREATMENT OF PATIENTS WITH HIV	81
<i>M. I. Dessau</i>	
APPLICATION OF REAL-TIME PCR FOR THE QUANTITATIVE DETERMINATION OF TREC AND KREC MOLECULES IN THE BLOOD OF HIV-INFECTED PATIENTS	82
<i>M. A. Saitgalina, Yu. V. Ostankova</i>	
CLINICAL FEATURES OF NERVOUS SYSTEM LESIONS IN PATIENTS CO-INFECTED WITH HIV AND SARS-COV-2 IN OUTPATIENT PRACTICE	83
<i>E. I. Svetashova</i>	
RELATIONSHIP OF GENETIC DETERMINANTS AND PHENOTYPICAL CHARACTERISTICS OF HYPERVIRULENCE IN CLINICAL <i>K. PNEUMONIAE</i> STRAINS	85
<i>A. A. Samoilova, L. A. Kraeva, D. D. Svetlov</i>	
THE ROLE OF THE FEMOFLO-16 STUDY IN THE DIAGNOSIS OF VAGINAL INFECTIONS DURING PREGNANCY	86
<i>A. N. Prikhodko, T. N. Zakharenkova</i>	
EPIDEMIOLOGY OF CHRONIC HEPATITIS C IN THE REPUBLIC OF TYVA	88
<i>A. Kh. S. Kuzhuget, A. A. Saryglar, S. O. Dongak, D. A. Vasilyeva</i>	
COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF VACCINATION PROGRAMS AGAINST HEPATITIS B IN THE RUSSIAN FEDERATION AND THE REPUBLIC OF GUINEA	89
<i>V. V. Skvoroda, S. Bumali, E. N. Priyma, E. V. Esaulenko</i>	
EVALUATION OF THE PREVALENCE OF VIRAL HEPATITIS C IN THE NORTH-WESTERN FEDERAL DISTRICT	91
<i>D. A. Vasilyeva, V. V. Skvoroda, K. E. Novak, U. E. Kuznetsova</i>	
CLINICAL COURSE OF THE NEW CORONAVIRUS INFECTION COVID-19 IN HIV-INFECTED PEOPLE	93
<i>I. V. Andreeva, C. R. Stepanenko, E. N. Priyma, B. V. Basina</i>	

АНАЛИТИЧЕСКИЕ ОБЗОРЫ

ANALYTICAL REVIEWS

УДК 616-009:616-08:616.98

<http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2023-15-1-7-22>

МЕХАНИЗМЫ ПОРАЖЕНИЯ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ COVID-19

©^{1,2}В. В. Рассохин*, ¹Е. И. Светашова, ¹А. А. Щербаков, ¹А. Ю. Полушин, ¹М. А. Кучер, ¹И. В. Казанцев, ¹О. В. Голощапов, ¹Р. В. Клементьева, ¹А. А. Синяев, ¹В. Н. Овечкина, ¹А. А. Лазарев, ¹М. О. Попова, ¹А. Д. Кулагин

¹Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

²Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Санкт-Петербург, Россия

Вопросы диагностики и лечения поражений нервной системы при новой коронавирусной инфекции (COVID-19) остаются актуальными, несмотря на накопленные на настоящее время сведения, опыт лечения таких пациентов. В обзоре содержатся обновленные данные о путях инвазии SARS-CoV-2, рассматривается спектр механизмов поражения центральной нервной системы: прямое вирус-индуцированное поражение, иммунная дисфункция, избыточное тромбовоспаление, нарушение коагуляции, цитокиновый и метаболический дисбаланс, гипоксия и некоторые другие, приводятся клинические примеры одного из вариантов поражения — развития синдрома Гийена–Барре, что позволяет в определенной мере подтверждать нейротропность данного вируса. Знания врачей об этой инфекции постоянно расширяются, появляется новая информация о разнообразных психоневрологических последствиях инфекции во время острого периода и постковидного синдрома, о симптомах, тактике лечения и профилактике. Представленные сведения позволят лучше понимать причины развития основных клинических проявлений, от головной боли или миалгии до более тяжелых симптомов, таких как инсульт, психоз и anosmia, тяжесть и обратимость их течения. Несмотря на то, что обсуждается несколько гипотез патогенеза поражения ЦНС при COVID-19, единый патофизиологический механизм многих из этих расстройств остается неясным, и, возможно, дополнительные факторы, такие как социальная изоляция во время пандемии, нахождение и лечение в отделении интенсивной терапии, преморбидный соматический статус пациента, способствуют развитию некоторых из зарегистрированных расстройств со стороны нервной системы.

Ключевые слова: COVID-19, SARS-CoV-2, ВИЧ-инфекция, нейротропность, нервная система, поражение ЦНС, синдром Гийена–Барре

*Контакт: Рассохин Вадим Владимирович, e-mail: ras-doc@mail.ru

MECHANISMS OF CENTRAL NERVOUS SYSTEM DAMAGE IN COVID-19

©^{1,2}V. V. Rassokhin*, ¹E. I. Svetashova, ¹A. A. Shcherbakov, ¹A. Yu. Polushin, ¹M. A. Kucher, ¹I. V. Kazantsev, ¹O. V. Goloshchapov, ¹R. V. Klementieva, ¹A. A. Sinyayev, ¹V. N. Ovechkina, ¹A. A. Lazarev, ¹M. O. Popova, ¹A. D. Kulagin

¹Pavlov First State Medical University St. Petersburg, St. Petersburg, Russia

²St. Petersburg Pasteur Research Institute of Epidemiology and Microbiology, St. Petersburg, Russia

The issues of diagnosis and treatment of nervous system damage in the new coronavirus infection (COVID-19) remain relevant, regardless of information and experience in treating such patients, accumulated nowadays. The review contains updated data on the ways of SARS-CoV-2 invasion, examines mechanisms of central nervous system damage: direct virus-induced damage, immune dysfunction, excessive thrombo-inflammation, coagulation disorder, cytokine and metabolic imbalance, hypoxia, etc.; it presents clinical examples with one variant of damage — the development of Guillain-Barre syndrome that, to some extent, allows to confirm the virus neurotropism. Doctors' knowledge about this infection is constantly expanding, new information appears on its various neuropsychi-

atric effects during an acute period and post-COVID syndrome, on symptoms, treatment and prevention strategy. These data enables to understand better the reasons for developing the main clinical manifestations, from a headache or myalgia to more severe symptoms, such as a stroke, psychosis and anosmia, severity and reversibility of their course. Although several hypothesis of CNS damage pathogenesis in COVID-19 are being discussed, the unified pathophysiological mechanism of many dysfunctions remains unclear, and, probably, additional factors, such as social isolation during a pandemic, presence and treatment in the intensive care unit, pre-morbid somatic status of a patient, contribute to the development of some registered nervous system disorders.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, HIV infection, neurotropism, nervous system, CNS damage, Guillain-Barre syndrome

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Рассохин В.В., Светашова Е.И., Щербakov А.А., Полушин А.Ю., Кучер М.А., Казанцев И.В., Голощапов О.В., Клементьева Р.В., Синяев А.А., Овечкина В.Н., Лазарев А.А., Попова М.О., Кулагин А.Д. Механизмы поражения центральной нервной системы при COVID-19 // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2023. Т. 15, № 1. С. 7–22, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2023-15-1-7-22>.

Conflict of interest: the authors stated that there is no potential conflict of interest.

For citation: Rassokhin V.V., Svetashova E. I., Shcherbakov A.A., Polushin A.Yu., Kucher M.A., Kazantsev I.V., Goloshchapov O.V., Klementieva R.V., Sinyayev A.A., Ovechkina B.N., Lazarev A.A., Popova M.O., Kulagin A.D. Mechanisms of central nervous system damage in COVID-19// *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2023. Vol. 15, No. 1. P. 7–22, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2023-15-1-7-22>.

*Contact: Rassokhin Vadim Vladimirovich, e-mail: ras-doc@mail.ru

Введение. Человечество на примере ВИЧ-инфекции и COVID-19 переживает одни из самых распространенных инфекционных заболеваний, достигших масштабов эпидемии и пандемии. Данные заболевания уже привели к большому количеству социальных и экономических последствий — к смерти, инвалидизации и временной нетрудоспособности большого количества людей [1–3]. Актуальность рассмотрения вопроса о влиянии РНК-содержащих вирусов — вирусов с большим нейротропным потенциалом, на организм человека обусловлена как минимум тремя важными особенностями.

1. *Вирусные инфекции в сочетании протекают тяжелее.* Известно, что люди, живущие с ВИЧ (ЛЖВ), заболевают COVID-19 не реже, чем люди в общей популяции, а по некоторым данным — даже чаще [4]. Примеров таких сочетаний немало, однако симбиоз ВИЧ-инфекции и COVID-19 характеризуется большей вариабельностью жалоб, что способствует сложности первичной диагностики. Так, в среднем только у 20% пациентов с ВИЧ-инфекцией на основании первичных жалоб при поступлении в стационар ставится диагноз «подозрение на новую коронавирусную инфекцию» (НКИ). Тогда как у пациентов без ВИЧ-инфекции этот показатель составляет практически 100%. Несмотря на отсутствие выраженности клинической симптоматики и кажущееся благоприятное течение заболевания, показатель леталь-

ности у ЛЖВ на фоне инфекции COVID-19 составляет 23,5%, тогда как летальность в популяции от НКИ — 2,9% [5]. Изучение клинических, патогенетических и прогностических параллелей представляется очень важной и полезной задачей.

2. *Поражение нервной системы является частым осложнением ВИЧ-инфекции, сопряженным с риском тяжелого течения заболевания.* На примере ВИЧ-инфекции в многочисленных иностранных и отечественных исследованиях, а также многолетней клинической практикой было показано, что поражение нервной системы встречается нередко [6–9], спектр неврологических нарушений крайне многообразен, может затрагивать как центральную, так и периферическую нервную систему. Особый интерес представляют ВИЧ-ассоциированные нейрокогнитивные расстройства (ВАНР), которые объединяют поражения от легкого когнитивного дефицита до тяжелой ВИЧ-ассоциированной деменции (по некоторым данным, легкое снижение когнитивных функций наблюдается до 95% случаев) [10–13].

3. Вызывает беспокойство накопление сведений о наличии разнообразных неврологических последствий инфицирования SARS-CoV-2 не только на этапе острого течения болезни, но и в постковидном периоде (через 4 недели и более): от снижения обоняния и головокружения до тяжелых нарушений мозгового кровообращения, ост-

рой некротизирующей энцефалопатии и иных состояний. При этом имеются сведения о наличии сходных механизмов поражения нервной системы: рецепторный путь инфицирования, способность вирусов повреждать и проникать через защитные барьеры центральной нервной системы (ЦНС), в том числе гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), вовлечение различных клеток крови и иммунной системы, интоксикация и некоторые другие [14–16]. Однако для SARS-CoV-2 также характерны возможность инициировать выраженные аутоиммунные процессы, острые системные полиорганные поражения за счет воспалительных, тромбоваскулярных и фибротических изменений [17].

преобладающего симптомокомплекса. К тому же часто представляется проблематичным доказать, что появление неврологической симптоматики не связано с обострением уже имеющихся заболеваний.

Наиболее вероятные механизмы поражения нервной системы SARS-CoV-2. Прежде всего, для проникновения SARS-CoV-2 в клетки ЦНС, как и других систем, необходима экспрессия рецептора АПФ 2 типа, с которым связывается S-белок вируса (рис. 1). Помимо этого, для эффективного инфицирования в клетке должен присутствовать фермент TMPRSS 2 типа, который коэкспрессируется рецепторами АПФ-2, и способствует дальнейшему праймированию и активации S-белка. В результате

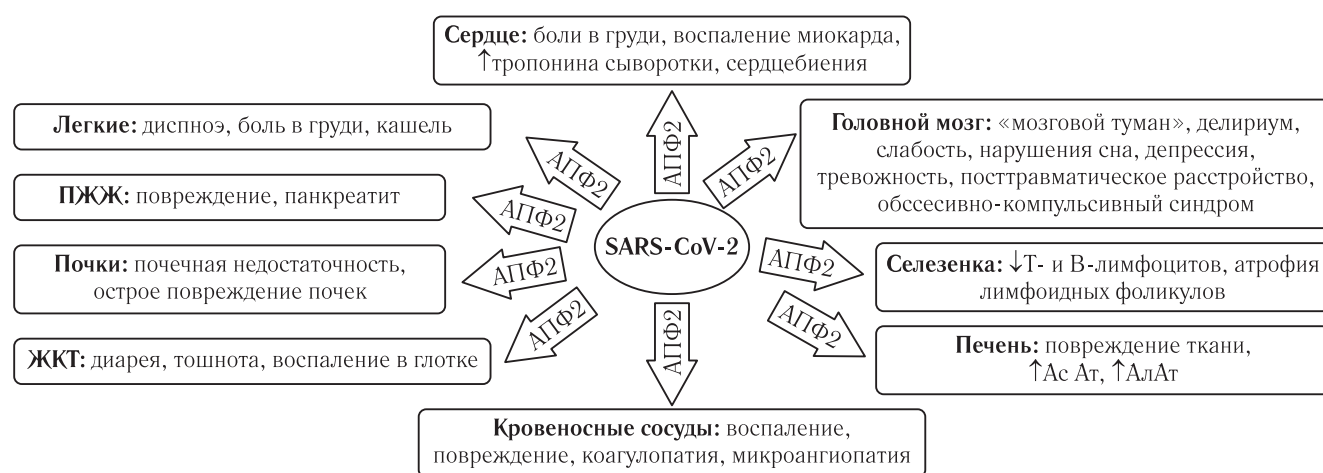


Рис. 1. Мультиорганные последствия COVID-19. Вирус SARS-CoV-2 проникает в клетки многих органов через рецептор АПФ2. После проникновения в эти клетки вирус может вызвать множество повреждений, что в конечном итоге приводит к многочисленным стойким симптомам

Fig. 1. Multi-organ consequences of COVID-19. The SARS-CoV-2 virus enters the cells of many organs through the ACE2 receptor. Once in these cells, the virus can cause a lot of damage, eventually leading to numerous persistent symptoms

В аналитическом обзор обсуждены основные механизмы поражения нервной системы SARS-CoV-2, на примере клинических случаев рассмотрена реализация нейропатогенного потенциала вируса.

Патогенез вовлечения нервной системы в патологический процесс при COVID-19. С начала пандемии COVID-19 накапливается информация о вовлечении нервной системы в патологический процесс. По данным различных исследований, осложнения со стороны нервной системы возникают в среднем у 35% пациентов [18]. Клинические проявления варьируют от нарушения обоняния и головокружения до признаков острой некротической энцефалопатии и ОНМК [19, 20]. Основная проблема в определении подходов к своевременной диагностике и четкой систематизации неврологических проявлений при COVID-19 заключается в полиморфизме симптоматики, затруднениях в выделении

каскада этих реакций происходит слияние оболочки вируса и мембраны клетки [21].

Поражения обонятельного тракта при нейроинвазии SARS-CoV-2. У большинства пациентов COVID-19 наблюдаются такие симптомы, как anosmia, гипосмия или извращение восприятия привычных ароматов различной степени выраженности [22, 23], что объясняется вовлечением в патологический процесс клеток обонятельного эпителия — основной структуры обонятельной слизистой оболочки, который состоит из обонятельных сенсорных нейронов (ОСН), поддерживающих клеток, боуменовых желез и эпителиальных ресничек [24]. Большинство исследователей предполагают, что anosmia, связанная с COVID-19, может приводить к гибели поддерживающих клеток, которые впоследствии нарушают функцию ОСН. Эти клетки отвечают за метаболизм ОСН

и играют решающую роль в регуляции обоняния [25]. В самих ОСН экспрессируется небольшое количество рецепторов АПФ2, но они в изобилии экспрессируются на поддерживающих клетках обонятельного эпителия [26].

Эксперимент на сирийских хомячках показал, что в поддерживающих клетках наблюдалась высокая степень инфицирования после назального вдыхания SARS-CoV-2. Напротив, повреждения ОСН в самом начале вирусной экспозиции выявлено не было [27].

Важную роль в вероятном поражении вирусом ОСН также играют базальные горизонтальные клетки. Доказано, что эти клетки являются предшественниками обонятельных нейронов (далее созревают в ОСН), в высокой степени экспрессируют рецептор АПФ2 [26]. Вероятно, вовлечение обонятельных сенсорных нейронов в патологический процесс начинается еще на стадии их созревания.

Описывается механизм аксонального транспорта SARS-CoV-2, который довольно характерен для респираторных вирусных инфекций, способных поражать ЦНС в принципе [28]. Из сенсорных обонятельных нейронов вирусные частицы активно транспортируются моторными белками — кинезином и динеином, а также с помощью нейрональных микротрубочек. Таким образом, путем ретроградного аксонального транспорта, вирус достигает обонятельных лукович, являющихся непосредственной частью ЦНС. Данные, подтверждающие этот механизм инвазии вируса, были получены из исследований тканей, выявляющих изменения ЦНС у умерших пациентов с COVID-19. J. Meinhardt и соавт. обнаружили интактные частицы коронавируса, а также вирусную РНК в обонятельной слизистой оболочке и в отдельных областях мозга, где проецируются обонятельные аксоны, у 33 умерших пациентов с COVID-19 [29].

Ультраструктурный анализ аутопсии обонятельного нерва, прямой извилины и продолговатого мозга показал диффузное поражение SARS-CoV-2, включая аксоны, глию и миелиновую оболочку [30]. В нескольких исследованиях при помощи магнитно-резонансной томографии (МРТ) было показано повреждение обонятельных лукович при заражении SARS-CoV-2 [31]. При исследовании на МРТ головного мозга у медицинского работника, с изначально легкими симптомами и развитием тяжелой аносмии в последующем, были обнаружены изменения сигнала в областях коры, связанные с обонянием [32]. Следовательно, одно из наиболее

частых проявлений COVID-19 — гипо/аносмию, можно считать результатом вовлечения нервной системы в патологический процесс при инфицировании SARS-CoV-2.

Проникновение SARS-CoV-2 в ЦНС за счет периферических нервов. Еще одним путем считается возможность проникновения вируса в ЦНС по аксонам тройничного и блуждающего нерва. От слизистой оболочки носа вирус распространяется к аксонам трех ветвей тройничного нерва (глазной, верхнечелюстной и нижнечелюстной). Каждая из трех ветвей после переключения в тройничном ганглии, оканчивается в ядре солитарного тракта, который располагается в мосту головного мозга. Важно отметить, что солитарный тракт контролирует процессы свертывания крови, а нарушение его работы может играть роль в нарушении микроциркуляции и развитии ДВС-синдрома у пациентов с COVID-19. Подтверждением служит выявление в одном из исследований высокого уровня РНК SARS-CoV-2 в ганглиях тройничного нерва у умерших пациентов с COVID-19 [29]. Вслед за этим в другом патологоанатомическом исследовании обнаружили дегенерацию аксонов и потерю клеток в тройничном нерве [33].

Блуждающий нерв играет далеко не последнюю роль в реализации нейроинвазивного потенциала вируса — с помощью методов иммуногистохимии (ИГХ) в его волокнах был выявлен SARS-CoV-2 [34]. Распространение вируса по аксонам *n. vagus* может начинаться от легких, как от наиболее часто поражаемого при COVID-19 органа [35]. Учитывая наличие рецепторов АПФ2 на энтероцитах и поражение SARS-CoV-2 желудочно-кишечного тракта [36], описана возможность проникновения вируса в ЦНС через кишечную нейронную сеть, регулируемую *n. vagus* и симпатической нервной системой [37].

В некоторых исследованиях описано, что ствол головного мозга, с которым связан блуждающий нерв, является частым местом заражения SARS-CoV [38]. В соответствии с этим развитие фатальной дыхательной недостаточности у пациентов с тяжелым течением COVID-19 частично может быть обусловлено дисфункцией кардиореспираторного центра в этой области.

Гематогенный путь поражения ЦНС. Проникновение SARS-CoV-2 в ЦНС гематогенным путем представляется весьма вероятным механизмом при нарушении целостности ГЭБ и/или гематоликворного барьера сосудистого сплетения [39].

Дисбаланс про- и противовоспалительных цитокинов в системном кровотоке приводит к выраженному системному воспалению, нарушению микроциркуляции. Системный воспалительный процесс способствует повышению проницаемости ГЭБ, что в совокупности с замедленным кровотоком приводит к увеличению вероятности связи S-белка с рецепторами АПФ2 на эндотелиальных клетках микрососудов головного мозга [40]. Повышению проницаемости ГЭБ могут способствовать общетоксические факторы, травмы, сопутствующие эндотоксикозы (почечная недостаточность, печеночная недостаточность) — те же самые факторы, способствующие инвазии любого нейротропного вируса, в частности ВИЧ. Однако, как описывается в некоторых исследованиях, само по себе действие вируса SARS-CoV-2 может привести к нарушению барьера между ЦНС и системным кровотоком [38]. Эксперимент на моделях ГЭБ *in vitro* показал, что S-белки SARS-CoV-2 могут существенно изменить свойства барьера. Кроме того, нарушение целостности барьера наблюдалось в усовершенствованной 3D-микрожидкостной модели ГЭБ [41].

В одном из исследований было доказано, что инфицирование SARS-CoV-2 эндотелиальных клеток в составе ГЭБ, приводило к снижению экспрессии белков плотных контактов, таких как клаудин-5 и ZO-1. В результате нарушается барьерная функция ГЭБ, что облегчает проникновение вируса [42]. Сообщается также, что у людей с тяжелой формой течения COVID-19 усиленный иммунный ответ, вторичный по отношению к системному воспалению, может нарушать целостность ГЭБ. В результате повышается проницаемость барьера, что способствует парацеллюлярному проникновению вируса в ЦНС [43].

На явное сходство в путях проникновения в ЦНС между ВИЧ-инфекцией и SARS-CoV-2 может указывать возможность их проникновения через ГЭБ вместе с периферическими иммунными клетками крови. Моноциты и макрофаги имеют необходимый рецепторный аппарат для инфицирования SARS-CoV-2. В случае их эффективного заражения и повышения проницаемости ГЭБ, клетки проникают в ЦНС, реализуя механизм «тройного коня», так хорошо описанный для ВИЧ-инфекции [44]. В подтверждение этого в одном из исследований были выявлены вирусные антигены в макрофагах трансгенных мышей [45]. Таким образом, если иммунные клетки служат вирусным пулом для SARS-CoV-2, вполне воз-

можно, что инвазия через ГЭБ может происходить даже после острой инфекции, поскольку вирус может персистировать в них в течение длительного периода времени [46].

Патогенез нейровоспалительных процессов в ЦНС, индуцируемых SARS-CoV-2. Роль микроглии в развитии нейровоспаления. Каков же патогенез поражения нервной системы на клеточном уровне? Что происходит, если SARS-CoV-2 все-таки проникает в ЦНС? При преодолении ГЭБ и проникновении в ЦНС вирус непосредственно контактирует с эндотелиальными клетками и перicyтами, которые являются непосредственной частью барьера и имеют рецепторы АПФ2, при этом может инфицировать их. Это один из предполагаемых, но безусловно требующих дальнейшего исследования механизмов, способствующих беспрепятственному преодолению вирусом ГЭБ. В одном из патологоанатомических отчетов сообщается о 74-летнем пациенте с COVID-19, у которого были идентифицированы вирусоподобные частицы в ЭК и перicyтах, а также в астроцитах лобной доли [47].

После преодоления вирусом ГЭБ, первыми клетками, встречающимися на пути SARS-CoV-2, будут клетки микроглии [28]. Напомним, что клетки микроглии, по сути, представляют собой резидентные макрофаги ЦНС. Микроглия играет важную роль в формировании мозга, особенно в создании и поддержании контактов между нервными клетками — синапсов. Поскольку в норме ЦНС стерильна, роль микроглии в борьбе с инфекционными агентами незначительна, а потому ее реакция на вовлечение патогена весьма непредсказуема. С одной стороны, она обеспечивает нейропротективный потенциал, что может привести к своевременной элиминации вируса [48], но в случае с SARS-CoV-2 более вероятен другой механизм развития событий, учитывая способность последнего к гиперергической стимуляции клеток иммунной системы. При избыточной стимуляции клетки микроглии секретируют большое количество провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-6, TNF- α), факторов перекисного окисления (H₂O₂, NO), а также глутамата. Глутамат — нейромедиатор, при избыточном выделении которого наблюдаются явления эксайтотоксичности нейронов, реализуемой через NMDA-рецепторы. Все это приводит к тяжелым нейротоксическим реакциям, которые неизбежно влекут за собой гибель нейронов [48]. Клинические проявления поражения ЦНС,

вызванного гиперстимуляцией клеток микроглии, часто сравнивают с нейродегенеративными заболеваниями [27]. Таким образом, одним из звеньев патогенеза нейровоспаления, вызванного SARS-CoV-2, является стимуляция клеток микроглии и местный дисбаланс про- и противовоспалительных цитокинов. Это приводит к *вторичному повреждению нейронов* и клиническим проявлениям поражения ЦНС. Если предположить, что при этом проницаемость ГЭБ изначально повышена, и в ЦНС прогрессивно прибывает большое количество иммунных клеток (в норме не присутствующих в ЦНС) и провоспалительных цитокинов из системного кровотока, это значительно усугубляет прогноз и способствует неконтролируемому воспалительному процессу в тканях ЦНС [49]. К тому же, Т-клетки, поступившие в ЦНС из системного кровотока, способны сами по себе вызвать повреждения аксонов и их демиелинизацию [49]. Инфильтрирующие нейтрофилы также могут вызывать повреждение нейронов, усиливая демиелинизацию и способствуя апоптозу олигодендроцитов, как это наблюдается на моделях мышей, инфицированных вирусом [46, 50].

Гипоксия как важное звено патогенеза поражения ЦНС при SARS-CoV-2. В условиях респираторной недостаточности, которая является превалирующим симптомом COVID-19, организм находится в состоянии временной или постоянной гипоксии, вплоть до тяжелейших нарушений жизнедеятельности. Головной мозг крайне чувствителен к недостатку кислорода, и в условиях тяжелой гипоксии часть нейронов неизбежно погибает вследствие нарушения основных путей метаболизма [18]. Важно отметить, что в условиях гипоксии вырабатываются факторы, индуцируемые гипоксией, которые способствуют трансформации микроглии в провоспалительное состояние, проявляя, таким образом, свою нейротекторную роль [51, 52]. Соответственно, при тяжелом течении COVID-19 появляется важнейший фактор, способствующий изначальной провоспалительной готовности микроглии и дополнительно усугубляющий повреждение нейронов.

Прямое действие вируса на клетки нейроваскулярной единицы (HBE). Как уже было сказано выше, для инвазии SARS-CoV-2 в клетку, необходима экспрессия рецептора АПФ2 и коэкспрессия TMPRSS2. Рецепторы АПФ2 обильно экспрессируются на многих клетках организма человека, выполняя самые различные функции

и относясь к самым разным органам и системам. Соответственно, возможно инфицирование этих клеток SARS-CoV-2, при условии его попадания в системный кровоток. Экспрессия рецепторов АПФ-2 типа выявлена и в клетках нервной системы, в частности в телах нейрональных клеток, а также в аксонах и дендритах, но в меньшем количестве [53]. По большому счету, все клетки ЦНС в той или иной степени экспрессируют рецепторы, необходимые для инфицирования SARS-CoV-2. Это было доказано с помощью методов иммуноблотинга, иммуноокрашивания и молекулярно-генетическими методами в исследовании S. Torices и соавт. [42]: в *астроцитах* наблюдается высокая экспрессия рецептора АПФ2 и умеренная экспрессия TMPRSS2, клетки *микроглии* также активно экспрессируют рецепторы АПФ2 и TMPRSS2. В эндотелиальных клетках и перicyтах хотя и наблюдается экспрессия вышеуказанных рецепторов, но она значимо ниже, чем в астроцитах и клетках микроглии. Это указывает на менее вероятное инфицирование клеток ГЭБ SARS-CoV-2, что в определенной мере и обеспечивает реализацию необходимого барьерного потенциала.

S. Torices и соавт. в своем исследовании описали, что *нейроны* действительно могут быть восприимчивы к инфицированию SARS-CoV-2, но, исходя из имеющихся данных, вирус в основном поражает сосудистые и иммунные клетки человеческого мозга, а не напрямую заражает нейроны [42]. Действительно, на примере вируса Западного Нила, было выявлено, что при прямом первичном заражении нейронов наблюдались признаки острой клеточной дисфункции и развития энцефаломиелита, который приводил к летальному исходу [54]. Случаи острого энцефаломиелита встречаются и при COVID-19, но в основном клинические проявления со стороны ЦНС носят полиморфный характер и далеко не всегда проявляют себя в острой форме. Таким образом, можно предположить, что в появлении постепенно развивающихся патологий нервной системы, основную роль играет вторичное опосредованное поражение нейронов при SARS-CoV-2.

Суммируя все вышеизложенное, наиболее вероятным представляется вторичное вовлечение нейронов в патологический процесс при COVID-19. В первую очередь, этому способствует высокая провоспалительная активность клеток микроглии. Усугубляют патологический процесс такие факторы, как:

1) *системная гипоксия*, которая приводит к кислородному голоданию и гибели нейронов,

а также потенцирует провоспалительную активность микроглии и иммунных клеток крови;

2) *демиелинизация нервных волокон*, которая происходит под действием провоспалительных агентов и Т-клеток крови;

3) *апоптоз олигодендроцитов*, который происходит под действием нейтрофилов, проникнувших в ЦНС из системного кровотока при повышении проницаемости ГЭБ.

Прямое инфицирование нейронов SARS-CoV-2 также представляется возможным, но о нем стоит думать при возникновении острых неврологических состояний, таких как острый энцефаломиелит. Таким образом, неврологические проявления, связанные с SARS-CoV-2, вызваны совокупностью прямого вирусного повреждения, вторичных системных заболеваний и/или постинфекционных иммунных нарушений.

Анатомические области головного мозга, поражаемые SARS-CoV-2, и гистологические проявления. Клиника неврологических проявлений у пациентов с COVID-19 крайне многообразна. Она варьирует от общей утомляемости (до 100% пациентов) и головной боли до таких серьезных неврологических нарушений (в единичных случаях), как острый менингоэнцефалит, острый геморрагический энцефалит или некротизирующая энцефалопатия, синдром Гийена–Барре и другие его различные вариации (например, синдром Миллера–Фишера), инсульт, энцефалопатии критических состояний и др. [55].

Несмотря на то, что в настоящий момент конкретные области головного мозга, которые могут вовлекаться в патологический процесс при нейроинвазии SARS-CoV-2 недостаточно изучены, а данные различных исследований на эту тему весьма противоречивы, мы все же попытаемся обобщить накопленные на настоящий день сведения. Учитывая, что в подавляющем большинстве случаев вирус в СМЖ не обнаруживается [56, 57], основным методом подтверждения присутствия вируса в клетках нервной системы является аутопсийное исследование с последующей верификацией вируса методом ПЦР. Проведено несколько масштабных исследований, в которых была сделана попытка выявить поражаемые области головного мозга при COVID-19 у умерших, путем обнаружения активности вируса методом ПЦР в различных отделах головного мозга [58–62]. При этом в 65% случаев при макроскопическом исследовании головного мозга у пациентов с SARS-CoV-2 не обнаруживаются никаких находок [63],

большинство изменений в головном мозге описаны на микроскопическом уровне. Согласно исследованию Shibani и др., приблизительно в 40% случаев выявляются признаки острого гипоксического повреждения легкой и средней степени тяжести. Признаки инфаркта, очаговый ишемический некроз наблюдаются в 15% случаев; очаговые микрокровоизлияния/геморрагическое пропитывание — в 16% случаев. Реже встречаются внутрисосудистые микротромбы (8,2%) и внутрипросветные скопления нейтрофилов (2%). В стволе головного мозга отмечается умеренная, либо интенсивная активация микроглии приблизительно в 50% случаев. Любопытно, что в 55% случаев периваскулярно, паренхиматозно, в лептоменингеальной области обнаружены Т-клеточные инфильтраты без явных признаков васкулита или менингоэнцефалита [63].

Некоторые гистологические находки в головном мозге у пациентов с COVID-19 представлены на рис. 2.

При посмертном исследовании головного мозга у умерших от COVID-19 крайне редко выявляются типичные признаки вирусного поражения головного мозга: признаки энцефалита, микроглиальные узелки, лимфоцитарный лептоменингит, очаговая демиелинизация, вирусные включения в клетках [64]. На факт вирусной инвазии могут указывать периваскулярные скопления лимфоцитов, которые, как было указано выше, встречаются приблизительно в 55% случаев. Тем не менее существуют данные, что эта находка может быть случайной и не значимой клинически [64]. Только в одном случае в клинике Мейо сообщалось об очаговом фибриноидном сосудистом некрозе вследствие периваскулярного «сжатия» [65].

Исходя из вышеописанных изменений, которые встречаются при гистологическом исследовании головного мозга у умерших пациентов, складывается впечатление о следующих вариантах поражения головного мозга вирусом SARS-CoV-2:

- 1) острое гипоксическое повреждение;
- 2) кровоизлияние;
- 3) легкое или умеренное неспецифическое воспаление.

Попытки обнаружить активность вируса методом ПЦР в конкретных областях головного мозга связаны с определенными трудностями. Уровень амплификации генов SARS-CoV-2, выявленный методом ПЦР в головном мозге значительно ниже, чем в легких. Максимальная вирусная нагрузка в головном мозге была зафиксирована в обонятельной луковице

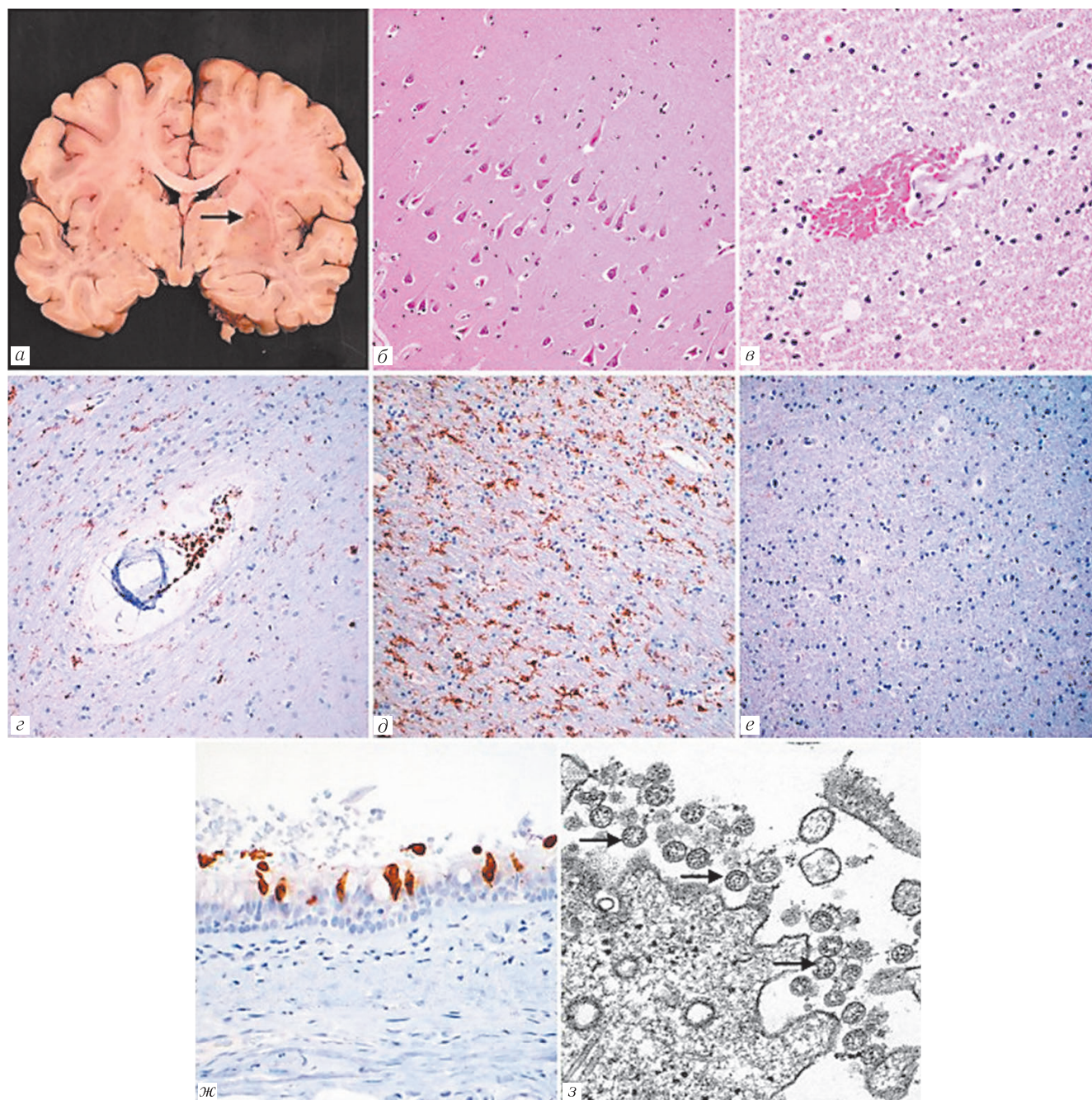


Рис. 2. Корональный срез головного мозга 55-летнего мужчины, умершего от COVID-19, содержит кальцифицированный узел (стрелка) в правом бледном шаре, но в остальном ничем не примечательный (а). Окрашенный гематоксилином и эозином срез гиппокампа показывает рассеянные гиперэозинофильные нейроны, свидетельствующие об острой гипоксической травме (б). Срез, окрашенный гематоксилином и эозином, показывает экстравазированные эритроциты, свидетельствующие о микрокровоизлиянии (темно-розовые) (в). Иммуноокрашивание CD45 (коричневый цвет) выделяет небольшое скопление периваскулярных иммунных клеток (г). Иммуноокрашивание CD45 (коричневый) также выделяет многочисленные резидентные иммунные клетки паренхимы головного мозга (микроглия) (д). По сравнению с панелью д у пациента без COVID-19 наблюдается минимальное иммуноокрашивание CD45 (коричневый цвет) (е). Иммуногистохимия нуклеокапсида SARS-CoV-2 (коричневый) показывает картину цитоплазматического окрашивания в респираторных эпителиальных клетках трахеи (ж). Трансмиссионная электронная микрофотография SARS-CoV-2 из культивируемых клеток показывает сферические внеклеточные вирусные частицы (стрелки) (з) [63]

Fig. 2. Coronal section of the brain of a 55-year-old male who died of COVID-19 shows a calcified nodule (arrow) in the right globus pallidus, but is otherwise unremarkable (a). Hematoxylin and eosin-stained section of the hippocampus shows scattered hyper-eosinophilic neurons indicative of acute hypoxic injury (b). Section stained with hematoxylin and eosin shows extravasated erythrocytes indicative of microhemorrhage (dark pink) (c). CD45 immunostaining (brown) highlights a small clump of perivascular immune cells (d). Immunostaining for CD45 (brown) also highlights numerous resident immune cells of the brain parenchyma (microglia) (e). Compared to panel d, the patient without COVID-19 shows minimal CD45 immunostaining (brown) (e). Immunohistochemistry of the SARS-CoV-2 nucleocapsid (brown) shows a pattern of cytoplasmic staining in tracheal respiratory epithelial cells (ж). Transmission electron micrograph of SARS-CoV-2 from cultured cells shows spherical extracellular virus particles (arrows) (з) [63]

и составила 189 копий/мкл. В легких методом ПЦР обнаруживается около 300 000 копий генов SARS-CoV-2/мкл. Тем не менее этих цифр достаточно для того, чтобы считать возможность репликации вируса в головном мозге достоверной [64].

К предполагаемым областям поражения мозга COVID-19 (те зоны, в которых наиболее вероятно можно зарегистрировать вирусную активность SARS-CoV-2, исходя из предполагаемых механизмов его нейроинвазии [66]), можно отнести обонятельную луковицу и тесно связанные с ней области — миндалевидное тело, гиппокамп, энторинальная область (парагиппокампальная извилина), а также тройничный и блуждающий нервы, области входа нервов в покрывку моста и дорсальную часть продолговатого мозга (зоны, наиболее вероятно поражаемые вирусом при его распространении ретроградным аксональным путем). Результаты исследования G. E. Serrano и соавт. свидетельствуют, что чаще всего вирусная активность обнаруживалась в обонятельной луковице. В миндалевидном теле, энторинальной области, дорсальной части продолговатого мозга зафиксированы единичные случаи репликации вируса [64].

Единичные положительные результаты ПЦР на SARS-CoV-2 обнаружены в мягкой мозговой оболочке, в дорсальной части ствола мозга — зонах, которые могут вовлекаться в патологический процесс, если вирус распространяется гематогенным путем [64]. Важно отметить, что в крови, как и в спинномозговой жидкости, вирус практически не обнаруживается с помощью ПЦР. Это свидетельствует не в пользу гематогенной теории распространения вируса, но и не исключает ее полностью, поскольку нужно учитывать возможность кратковременной виремии [67–69].

Таким образом, на данный момент следует считать возможным вовлечение в патологический процесс SARS-CoV-2 следующих областей головного мозга: участки, содержащие ядра черепных нервов, обонятельная луковица, медуллярное дорсальное двигательное ядро блуждающего нерва и ядра тройничного нерва моста, а также области, которые могут быть поражены при гематогенном распространении SARS-CoV-2 — сосудистое сплетение, мягкая мозговая оболочка, срединное возвышение гипоталамуса и *area postrema* продолговатого мозга. Вопрос активности вируса в тканях головного мозга и определения конкретных областей, поражаемых COVID-19, безусловно, требует дальнейшего изучения и проведения масштабных исследований.

Аутоиммунный генез поражения нервной системы и клинические примеры. Отдельного внимания заслуживают сообщения о возникновении аутоиммунных патологий, затрагивающих нервную систему после перенесенного COVID-19. К таким заболеваниям относятся синдром Гийена–Барре (СГБ), синдром Миллера–Фишера, стволовой энцефалит Бикерстаффа и др. [70, 71]. Подробное объяснение патогенеза этих явлений было дано Marchioni и соавт. Предложенная авторами «пост-инфекционная» теория, дала объяснение развития СГБ и его вариантов [71]. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что SARS-CoV-2 индуцирует СГБ посредством механизма молекулярной мимикрии; в частности, вирус экспрессирует эпитопы, напоминающие ганглиозиды. Поскольку ганглиозиды играют важнейшую роль в коммуникации аксонов и глии, а также в передаче сигнала от рецептора, генерируемые хозяином перекрестно-реактивные антитела, вторичные по отношению к вирусной инфекции, могут ошибочно атаковать эти нервные ткани, что приводит к развитию СГБ [46, 72].

К тому же так называемый «цитокиновый шторм», вызванный гиперактивацией иммунной системы при инфицировании SARS-CoV-2, может способствовать повышению риска развития невропатий у пациентов с COVID-19. В подтверждение этого Z. Li и соавт. описали патогенез СГБ при COVID-19, проведя биоинформационный анализ [73]. Генетическая взаимосвязь между SARS-CoV-2 и СГБ, которую они наблюдали, указывает на ключевую роль клеток Th17 в повышении риска развития СГБ у пациентов с COVID-19 [73].

Клиническая иллюстрация СГБ, ассоциированного с SARS-CoV-2. С декабря 2019 г. — периода первых выявленных случаев COVID-19, в НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачёвой было зарегистрировано 233 случая заболевания НКИ среди сотрудников клиники. Обращает на себя внимание два клинических случая протекания СГБ, ассоциированного с SARS-CoV-2, у пациентов, перенесших среднее и легкое течение инфекции COVID-19. В обоих случаях синдром развился у медицинских работников молодого возраста — 34 и 35 лет, которым в последующем было проведено эффективное лечение внутривенными иммуноглобулинами (ВВИГ). Ниже представлено описание двух клинических случаев.

Пациент 1, мужчина, 34 года, врач анестезиолог-реаниматолог, гиперстенического телосложения

с длительным стажем курения. Сопутствующие заболевания: миопия слабой степени, язвенная болезнь желудка вне обострения, длительное нарушение сна неуточненного генеза. Период от положительной до отрицательной ПЦР РНК SARS-CoV-2 составил 17 дней (13.11–30.11.2020), клинических проявлений — 9 дней (16.11–25.11.2020). Пациента беспокоили повышение температуры тела ($39,4^{\circ}\text{C}$), аносмия, кашель, головная боль, слабость, миалгия, дискомфорт при дыхании, боль в груди при глубоком вдохе, тахипноэ 35 в минуту, кожная гиперестезия. Степень тяжести заболевания была расценена как средняя. Результаты качественного определения содержания антител к SARS-CoV-2 (Гематест анти-SARS-CoV-2, ООО «Хема», Россия): 24.11.20 — IgG(–) IgM(–), 18.05.21 (SARS-CoV-2 IgG II, Abbott, США) — IgG 392.5 AU/mL. В составе комплексного лечения COVID-19 пациент получал НПВП, инфузионную терапию, занамибир, дексаметазон, руксолитиниб.

Пациент 2, женщина, 35 лет, врач детский онколог, нормостенического телосложения, имеет длительный стаж курения. Из сопутствующей патологии обратили на себя внимание миопия слабой степени, расстройство адаптации, потребовавшее лечения антидепрессантами в анамнезе.

Период от положительной до отрицательной ПЦР РНК SARS-CoV-2 составил 12 дней (14.11–26.11.2020). Клинические проявления при легком течении заболевания ($37,2^{\circ}\text{C}$, аносмия, кашель, головная боль, слабость, боль в горле) сохранялись в течение 7 дней (11.11–18.11.2020). При качественном определении содержания антител к SARS-CoV-2 (Гематест анти-SARS-CoV-2, ООО «Хема», Россия) получены результаты: 09.12.20 — IgG(+) IgM(–); 28.04.21 (Гематест анти-SARS-CoV-2, ООО «Хема», Россия) — IgG(+) IgM(–). В качестве симптоматического лечения пациентка получала НПВП.

После успешного излечения от новой инфекции COVID-19 оба сотрудника не испытывали негативных последствий перенесенного заболевания и возобновили привычный образ жизни и прежнюю трудовую деятельность. Однако через 46 и 66 дней после первого положительного ПЦР теста к РНК SARS-CoV-2, у пациентов (мужчина и женщина) дебютировали симптомы СГБ (рис. 3). Признаков диареи и/или ОРВИ между COVID-19 и началом СГБ в обоих случаях выявлено не было. Данные нейровизуализации (МРТ головного мозга, ангиография 29.12.2020

и 23.01.2021; КТ головы и электрофизиологические исследования (ЭМГ) не выявили патологии.

Клинический ответ на терапию ВВИГ в виде регресса основной неврологической симптоматики был быстрым у обоих пациентов — в течение 2 суток от начала лечения. Остаточные явления двоения в глазах при длительной фиксации глазных яблок в крайних отведениях у пациента 1 сохранялись в течение 5 дней от начала лечения.

Обсуждение клинических случаев. На основании выявленных случаев инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2 ($n=233$) в пределах одной клиники, отмечена повышенная частота развития СГБ после инфекции COVID-19 — 0,85% (95% ДИ, 0,104–3,07%). При этом малая выборка группы наблюдения является фактором, значительно лимитирующим результаты анализа. Тем не менее данные настоящего исследования могут быть использованы в мета-анализах для определения более достоверной частоты СГБ после инфекции COVID-19. Как правило, в половине случаев СГБ не удается установить прямой этиологический фактор, однако известны инфекции, которые значительно увеличивают риск его развития: цитомегаловирус [75], вирус иммунодефицита человека [76], *Campylobacter jejuni* [77], по современным представлениям — гепатит E [78] и вирус Зика [79]. Другими возможными триггерами развития СГБ могут являться хирургическое лечение, вакцинация, наличие злокачественного заболевания и беременность [80]. В работе А. Р. Нейкета и соавт. было показано влияние конкретных штаммов *Campylobacter jejuni* в развитии СГБ [81]. Подобной взаимосвязи в случае вирусных заболеваний в литературе обнаружить не удалось, но на потенциальную важность генетического сходства штаммов вируса SARS-CoV-2 в инициации развития СГБ, может указывать синхронное выявление инфекции COVID-19 (13.11.2020 и 14.11.2020) у двух сотрудников клиники, имеющих контакты на рабочем месте с последующим развитием у них СГБ. К сожалению, в обоих случаях штаммы SARS-CoV-2 остаются неизвестными.

Общепринятая терапевтическая тактика в виде применения ВВИГ в дозе 2 г/кг показала достаточную эффективность и способствовала полному выздоровлению.

Актуальным вопросом в контексте предотвращения пандемии COVID-19, является профилактическая вакцинация. В настоящее время ВОЗ реко-

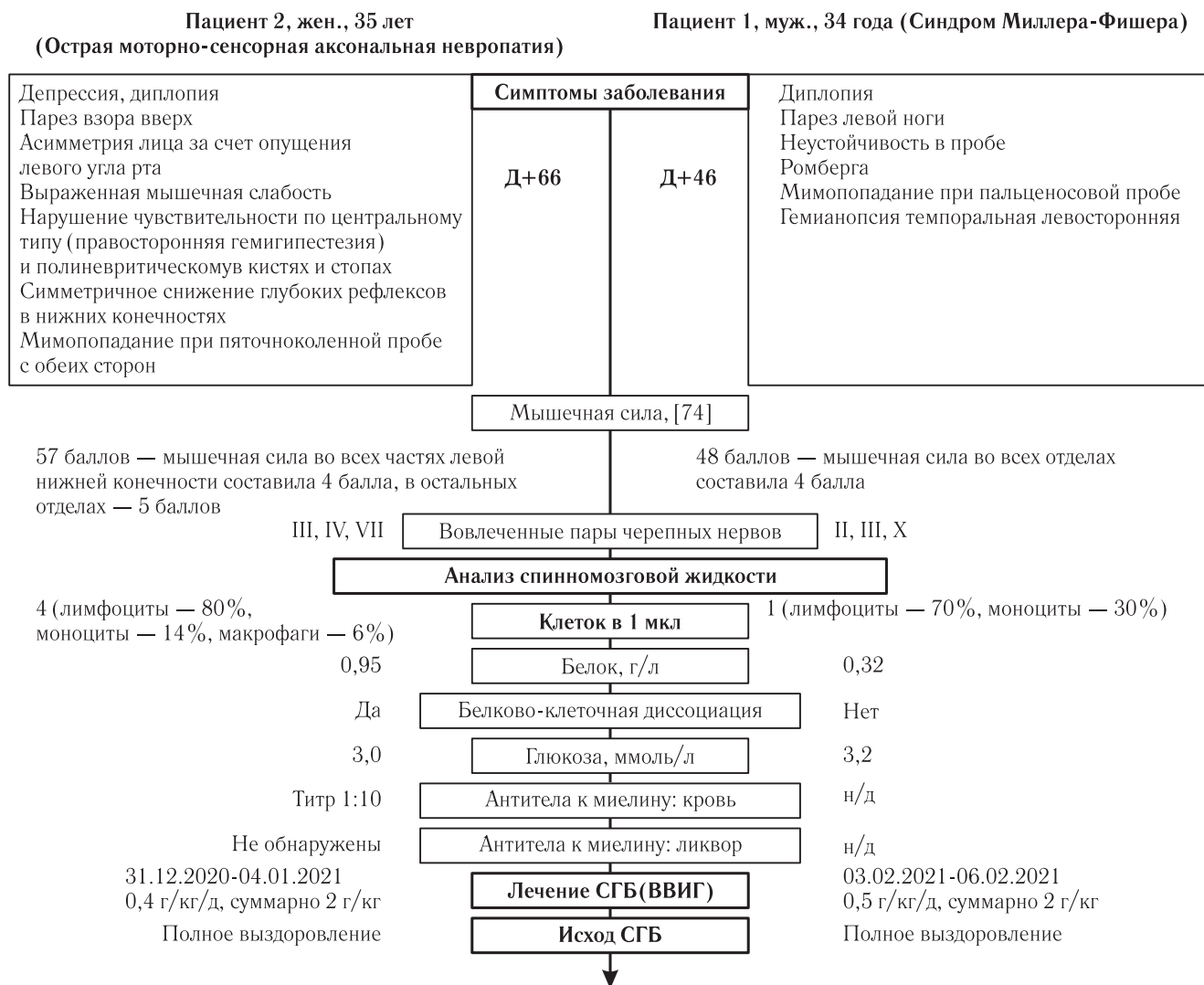


Рис. 3. Клиническая картина, результаты диагностики и лечения синдрома Гийена–Барре. Д — день после первого положительного теста ПЦР в реальном времени к РНК SARS-CoV-2; ВВИГ — внутривенный иммуноглобулин

Fig. 3. Clinical picture, results of diagnosis and treatment of Guillain–Barré syndrome. Д — day after the first positive real-time PCR test for SARS-CoV-2 RNA; ВВИГ — intravenous immunoglobulin

мендует вакцинацию после перенесенного COVID-19 спустя 6 месяцев после болезни. Однако безопасность вакцинации людей против инфекции COVID-19 осложнившейся СГБ, триггером которого выступил вирус SARS-CoV-2, является неизученным и открытым вопросом. На примере описанных пациентов применение комбинированной векторной вакцины Гам-КОВИД-Вак после перенесенного СГБ, ассоциированного с COVID-19, вероятно, является допустимым.

Таким образом, данные клинические примеры иллюстрируют, что у реконвалесцентов COVID-19 могут развиваться неврологические осложнения, такие как СГБ, что требует диагностической настороженности в отношении данного осложнения в ранние сроки после перенесенной инфекции и начала своевременной терапии.

Заключение. Таким образом, накопленные на настоящий день сведения позволяют в определенной мере подтверждать нейротропность SARS-CoV-2. В этом обзоре представлена обновленная информация о путях инвазии SARS-CoV-2, рассматривается спектр механизмов поражения центральной нервной системы: прямое вирус-индуцированное поражение, иммунная дисфункция, избыточное воспаление и тромбофилия/гиперкоагуляция, цитокиновый и метаболический дисбаланс, гипоксия и некоторые другие, приводятся клинические примеры одного из вариантов поражения — развития синдрома Гийена–Барре. Рассмотренные вопросы позволят лучше понимать причины развития основных клинических проявлений поражения ЦНС, связанные с COVID-19, от головной боли или миалгии, до более тяжелых симптомов, таких

как инсульт, психоз и аносмия, тяжесть и обратимость их течения. Несмотря на то, что в литературе сообщается о нескольких гипотезах патогенеза поражения ЦНС при COVID-19, единый патофизиологический механизм многих из этих расстройств остается неясным, и, возможно, дополнительные факторы, такие как социальная изоляция во время пандемии, нахождение и лечение в отделении интенсивной тера-

пии, преморбидный соматический статус пациента, способствуют развитию некоторых из зарегистрированных расстройств со стороны нервной системы.

* * *

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 23-45-10017, в рамках российско-белорусского сотрудничества <https://rscf.ru/project/23-45-10017/>.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Hemelaar J., Elangovan R., Yun J., Dickson-Tetteh L., Fleminger I., Kirtley S., Williams B., Gouws-Williams E., Ghys P.D. Global and regional molecular epidemiology of HIV-1, 1990–2015: a systematic review, global survey, and trend analysis // *The Lancet Infectious Diseases*. 2018. Vol. 19, No. 2. P. 143–155.
2. Thompson R. Pandemic potential of 2019-nCoV // *Lancet Infect Dis*. 2020. Vol. 20, No. 3. P. 280. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30068-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30068-2).
3. Kanwugu O.N., Adadi P. HIV/SARS-CoV-2 coinfection: A global perspective // *Journal of Medical Virology*. 2021. Vol. 93, No. 2. P. 726–732. <https://doi.org/10.1002/jmv.26321>.
4. Barbera L.K., Kevin F. Kamis K.F., Rowan S.E., Davis A.J., Shehata S., Carlson J.J., Johnson S.C., Erlandson K.M. HIV and COVID-19: review of clinical course and outcomes // *HIV Research & Clinical Practice*. 2021. Published online. doi: 10.1080/25787489.2021.1975608.
5. Лесина О.Н., Гуцин О.А., Кумарева Д.Ю. Клинико-лабораторные особенности пациентов при коинфекции HIV и SARS-CoV-2 // *Журнал инфектологии*. 2021. Т. 13, № 3. С. 148–149. [Lesina O.N., Gushchin O.A., Kumareva D.Yu. Clinical and laboratory features of patients with co-infection with HIV and SARS-CoV-2. *Journal of Infectology*, 2021, Vol. 13, No. 3, pp. 148–149 (In Russ.)].
6. Eggers C., Arendt G., Hahn K. et al. HIV-1-associated neurocognitive disorder: epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment // *J. Neurol*. 2017. Vol. 264. P. 1715–1727. <https://doi.org/10.1007/s00415-017-8503-2>.
7. Wang Y., Liu M., Lu Q., Farrell F., Lappin J.M., Shi J., Lu L., Bao Y. Global prevalence and burden of HIV-associated neurocognitive disorder. A meta-analysis // *Neurology*. 2020. Vol. 95, No. 19. e2610–e2621.
8. Евзельман М.А., Снимщикова И.А., Королев Л.Я., Камчатнов П.Р. Неврологические осложнения ВИЧ-инфекции // *Журнал неврологии и психиатрии*. 2015. № 3. С. 89–93. [Evzelman M.A., Snimshchikova I.A., Korolev L.Ya., Kamchatnov P.R. Neurological complications of HIV infection. *Journal of Neurology and Psychiatry*, 2015, No. 3, pp. 89–93 (In Russ.)].
9. Тибекина Л.М., Малько В.А., Флуд В.В., Лепилина А.В. Церебральные инсульты у больных с ВИЧ-инфекцией // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2019. Т. 11, № 4. С. 51–59. [Tibekina L.M., Malko V.A., Flud V.V., Lepilina A.V. Cerebral strokes in patients with HIV infection. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*, 2019, Vol. 11, No. 4, pp. 51–59 (In Russ.)].
10. Centner C.M., Bateman K.J., Heckmann J.M. Manifestations of HIV infection in the peripheral nervous system // *The Lancet Neurology*. 2013. Vol. 12, No. 3. P. 295–309. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70002-4](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70002-4).
11. Gonzalez-Duarte A., Cikurel K., Simpson D.M. Managing HIV peripheral neuropathy // *Current HIV/AIDS*. 2007. Rep. 4. P. 114–118. <https://doi.org/10.1007/s11904-007-0017-6>.
12. Беляков Н.А., Медведев С.В., Трофимова Т.Н., Рассохин В.В., Дементьева Н.Е., Шеломов А.С. Механизмы поражения головного мозга при ВИЧ-инфекции // *Вестник РАМН*. 2012. № 9. С. 4–12. [Belyakov N.A., Medvedev S.V., Trofimova T.N., Rassokhin V.V., Dement'eva N.E., Shelomov A.S. Mechanisms of brain damage in HIV infection. *Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences*, 2012, No. 9, pp. 4–12 (In Russ.)].
13. Putatunda R., Ho W.Z., Hu W. HIV-1 and Compromised Adult Neurogenesis: Emerging Evidence for a New Paradigm of HAND Persistence // *AIDS Reviews*. 2019. Vol. 21, No. 1. P. 11–22. doi: 10.24875/AIDSRev.19000003.
14. Filatov A., Sharma P., Hindi F., Espinosa P.S. Neurological complications of coronavirus disease (COVID-19): encephalopathy // *Cureus*. 2020. Vol. 12, No. 3. e7352. <https://doi.org/10.7759/cureus.7352>.
15. Aghagholi G., Gallo Marin B., Katchur N.J., Chaves-Sell F., Asaad W.F., Murphy S.A. Neurological Involvement in COVID-19 and Potential Mechanisms: A Review // *Neurocrit. Care*. 2021. Jun. Vol. 34, No. 3. P. 1062–1071. doi: 10.1007/s12028-020-01049-4.
16. Беляков Н.А., Рассохин В.В. *ВИЧ-инфекция и коморбидные состояния*. СПб., 2020. 680 с.: ил. [Belyakov N.A., Rassokhin V.V. *HIV infection and comorbid conditions*. St. Petersburg, 2020. 680 p.: ill. (In Russ.)].
17. Yazdanpanah N., Rezaei N. Autoimmune complications of COVID-19 // *Journal of Medical Virology*. 2022. Jan. Vol. 94, No. 1. P. 54–62. doi: 10.1002/jmv.27292.

18. Mao L., Jin H., Wang M. et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China // *JAMA Neurol.* 2020. Vol. 77, No. 6. P. 683–690.
19. Cagnazzo F., Arquizán C., Derraz I. et al. Neurological manifestations of patients infected with the SARS-CoV-2: A systematic review of the literature // *J. Neurol.* 2020. Vol. 15. P. 3.
20. Ghannam M., Alshaer Q., Al-Chalabi M. et al. Neurological involvement of coronavirus disease 2019: A systematic review // *J. Neurol.* 2020. Vol. 267, No. 11. P. 3135–3153.
21. Wrapp D., Wang N., Corbett K.S., Goldsmith J.A., Hsieh C.L., Abiona O., Graham B.S., McLellan J.S. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation // *Science.* 2020. Mar 13. Vol. 367, No. 6483. P. 1260–1263. doi: 10.1126/science.abb2507.
22. Villarreal I.M., Morato M., Martínez-RuizCoello M. et al. Olfactory and taste disorders in healthcare workers with COVID-19 infection // *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 2021. Vol. 278, No. 6. P. 2123–2127.
23. Yan C.H., Faraji F., Prajapati D.P. et al. Association of chemosensory dysfunction and COVID-19 in patients presenting with influenza-like symptoms // *Int. Forum Allergy Rhinol.* 2020. Vol. 10, No. 7. P. 806–813.
24. Suzuki Y., Takeda M., Obara N. et al. Olfactory epithelium consisting of supporting cells and horizontal basal cells in the posterior nasal cavity of mice // *Cell Tissue Res.* 2000. Vol. 299, No. 3. P. 313–325.
25. Liang F. Sustentacular cell enwrapment of olfactory receptor neuronal dendrites: An update // *Genes (Basel).* 2020. Vol. 11, No. 5. P. 493.
26. Bilinska K., Jakubowska P., Von Bartheld C.S., Butowt R. Expression of the SARS-CoV-2 entry proteins, ACE2 and TMPRSS2, in cells of the olfactory epithelium: Identification of cell types and trends with age // *ACS Chem Neurosci.* 2020. Vol. 11, No. 11. P. 1555–1562.
27. Bryche B., St Albin A., Murri S. et al. Massive transient damage of the olfactory epithelium associated with infection of sustentacular cells by SARS-CoV-2 in golden Syrian hamsters // *Brain Behav Immun.* 2020. Vol. 89. P. 79–86.
28. Yachou Y., El Idrissi A., Belapasov V., Ait Benali S. Neuroinvasion, neurotropic, and neuroinflammatory events of SARS-CoV-2: understanding the neurological manifestations in COVID-19 patients // *Neurological Sciences.* 2020. Vol. 41. P. 2657–2669. doi: 10.1007/s10072-020-04575-3.
29. Meinhardt J., Radke J., Dittmayer C. et al. Olfactory transmucosal SARS-CoV-2 invasion as a port of central nervous system entry in individuals with COVID-19 // *Nat Neurosci.* 2021. Vol. 24, No. 2. P. 168–175.
30. Bulfamante G., Chiumello D., Canevini M.P. et al. First ultrastructural autaptic findings of SARS — Cov-2 in olfactory pathways and brainstem // *Minerva Anesthesiol.* 2020. Vol. 86, No. 6. P. 678–679.
31. Aragao M., Leal M.C., Cartaxo Filho O.Q. et al. Anosmia in COVID-19 associated with injury to the olfactory bulbs evident on MRI // *Am. J. Neuroradiol.* 2020. Vol. 41, No. 9. P. 1703–1706.
32. Politi L.S., Salsano E., Grimaldi M. Magnetic resonance imaging alteration of the brain in a patient with coronavirus disease 2019 (COVID-19) and anosmia // *JAMA Neurol.* 2020. Vol. 77, No. 8. P. 1028–1029.
33. Von Weyhern C.H., Kaufmann I., Neff F., Kremer M. Early evidence of pronounced brain involvement in fatal COVID-19 outcomes // *Lancet.* 2020. Vol. 395, No. 10241. P. e109.
34. Bulfamante G., Bocci T., Falleni M. et al. Brainstem neuropathology in two cases of COVID-19: SARS-CoV-2 trafficking between brain and lung // *J. Neurol.* 2021.
35. Lima M., Siokas V., Aloizou A.M. et al. Unraveling the possible routes of SARS-CoV-2 invasion into the central nervous system // *Curr. Treat Options Neurol.* 2020. Vol. 22, No. 11. P. 37.
36. Dahiya D.S., Kichloo A., Albosta M., Pagad S., Wani F. Gastrointestinal implications in COVID-19 // *J. Investig Med.* 2020. Dec. Vol. 68, No. 8. P. 1397–1401. doi: 10.1136/jim-2020-001559.
37. Satarker S., Nampoothiri M. Involvement of the nervous system in COVID-19: The bell should toll in the brain // *Life Sci.* 2020. Vol. 262. P. 118568.
38. McCray P.B. Jr., Pewe L., Wohlford-Lenane C. et al. Lethal infection of K18-hACE2 mice infected with severe acute respiratory syndrome coronavirus // *J. Virol.* 2007. Vol. 81, No. 2. P. 813–821.
39. Pezzini A., Padovani A. Lifting the mask on neurological manifestations of COVID-19 // *Nat. Rev. Neurol.* 2020. Vol. 16, No. 11. P. 636–644.
40. Baig A.M., Khaleeq A., Ali U., Syeda H. Evidence of the COVID-19 virus targeting the CNS: Tissue distribution, host-virus interaction, and proposed neurotropic mechanisms // *ACS Chem Neurosci.* 2020. Vol. 11, No. 7. P. 995–998.
41. Buzhdygan T.P., DeOre B.J., Baldwin-Leclair A. et al. The SARS-CoV-2 spike protein alters barrier function in 2D static and 3D microfluidic *in vitro* models of the human blood-brain barrier // *Neurobiol. Dis.* 2020. Vol. 146. P. 105131.
42. Torices S., Cabrera R., Stangis M., Naranjo O., Fattakhov F., Teglás T. et al. Expression of SARS-CoV-2-related receptors in cells of the neurovascular unit: implications for HIV-1 infection // *Journal of Neuroinflammation.* 2021. Vol. 18. P. 167. <https://doi.org/10.1186/s12974-021-02210-2>.
43. Hu J., Jolkkonen J., Zhao C. Neurotropism of SARS-CoV-2 and its neuropathological alterations: Similarities with other coronaviruses // *Neurosci Biobehav Rev.* 2020. Vol. 119. P. 184–193.

44. Izquierdo-Useros N., Naranjo-Gomez M., Erkizia I. et al. HIV and mature dendritic cells: Trojan exosomes riding the Trojan horse? // *PLoS Pathog.* 2010. Vol. 6, No. 3. P. e1000740.
45. Bao L., Deng W., Huang B. et al. The pathogenicity of SARS-CoV-2 in hACE2 transgenic mice // *Nature*. 2020. Vol. 583, No. 7818. P. 830–833.
46. Беляков Н.А., Багненко С.Ф., Рассохин В.В., Трофимова Т.Н. и др. *Эволюция пандемии COVID-19*. СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2021. 410 с.: ил. [Belyakov N.A., Bagnenko S.F., Rassokhin V.V., Trofimova T.N. et al. *The evolution of the COVID-19 pandemic*. St. Petersburg: Baltic Medical Education Center, 2021. 410 p.: ill. (In Russ.).]
47. Paniz-Mondolfi A., Bryce C., Grimes Z. et al. Central nervous system involvement by severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) // *J. Med. Virol.* 2020. Vol. 92, No. 7. P. 699–702.
48. Hoogland I.C., Houbolt C., van Westerloo D.J., van Gool W.A., van de Beek D. Systemic inflammation and microglial activation: systematic review of animal experiments // *J. Neuroinflammation*. 2015. Jun. 6. Vol. 12. P. 114. doi: 10.1186/s12974-015-0332-6.
49. Dandekar A.A., Wu G.F., Pewe L., Perlman S. Axonal damage is T cell mediated and occurs concomitantly with demyelination in mice infected with a neurotropic coronavirus // *J. Virol.* 2001. Vol. 75, No. 13. P. 6115–6120.
50. Septyaningtrias D.E., Susilowati R. Neurological involvement of COVID-19: From neuroinvasion and neuroimmune crosstalk to long-term consequences // *Rev. Neurosci.* 2021. Vol. 32, No. 4. P. 427–442.
51. Mukandala G., Tynan R., Lanigan S., O'Connor J.J. The effects of hypoxia and inflammation on synaptic signaling in the CNS // *Brain Sci.* 2016. Vol. 6, No. 1. P. 6.
52. Ferraro E., Germano M., Mollace R. et al. HIF-1, the Warburg effect, and macrophage/microglia polarization potential role in COVID-19 pathogenesis // *Oxid. Med. Cell Longev.* 2021. Vol. 2021. P. 8841911.
53. Xu J., Lazartigues E. Expression of ACE2 in Human Neurons Supports the Neuro-Invasive Potential of COVID-19 Virus // *Cell Mol. Neurobiol.* 2022. Jan. Vol. 42, No. 1. P. 305–309. doi: 10.1007/s10571-020-00915-1.
54. Wang T., Town T., Alexopoulou L., Anderson J.F., Fikrig E., Flavell R.A. Toll-like receptor 3 mediates West Nile virus entry into the brain causing lethal encephalitis // *Nat. Med.* 2004. Vol. 10. P. 1366–1373.
55. Белопасов В.В., Яшу Я., Самойлова Е.М., Баклаушев В.П. *Поражение нервной системы при COVID-19*. 2020. [Belopasov V.V., Yashu Ya., Samoilova E.M., Baklaushev V.P. *Damage to the nervous system with COVID-19*. 2020 (In Russ.).] <https://doi.org/10.17816/clinpract34851>.
56. Ellul M.A., Benjamin L., Singh B., Lant S., Michael B.D., Easton A., Kneen R., Defres S., Sejvar J., Solomon T. Neurological associations of COVID-19 // *Lancet Neurol.* 2020. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30221-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30221-0).
57. Abu-Rumeileh S., Abdelhak A., Foschi M., Tumani H., Otto M. Guillain-Barré syndrome spectrum associated with COVID-19: an up-to-date systematic review of 73 cases // *J. Neurol.* 2020. <https://doi.org/10.1007/s00415-020-10124-x>.
58. Puelles V.G., Lütgehetmann M., Lindenmeyer M.T., Sperlhake J.P., Wong M.N. Multiorgan and renal tropism of SARS-CoV-2 // *N. Engl. J. Med.* 2020. Vol. 383. P. 590–592.
59. Wichmann D., Sperlhake J.-P., Lütgehetmann M., Steurer S., Edler C., Heinemann A., Heinrich F., Mushumba H. Autopsy findings and venous thromboembolism in patients with COVID-19: a prospective cohort study // *Ann. Intern. Med.* 2020. Vol. 173. P. 268–277.
60. Matschke J., Lütgehetmann M., Hagel C., Sperlhake J.P., Schröder A.S., Edler C., Mushumba H., Dottermusch M. Neuropathology of patients with COVID-19 in Germany: a post-mortem case series // *Lancet Neurol.* 2020. Vol. 19. P. 919–929.
61. Solomon I.H., Normandin E., Bhattacharyya S., Mukerji S.S., Keller K., Ali A.S. Neuropathological features of Covid-19 // *N. Engl. J. Med.* 2020. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2019373>.
62. Rimmelink M., De Mendonça R., D'Haene N., De Clercq S., Verocq C., Lebrun L., Salmon I. Unspecific postmortem findings despite multiorgan viral spread in COVID-19 patients // *Crit. Care.* 2020. Vol. 24. P. 495.
63. Shibani S., Mukerji A., Solomon I.H. What can we learn from brain autopsies in COVID-19? // *Neuroscience Letters*. 2021. Vol. 742. P. 135528.
64. Serrano G.E., Walkera J.E., Arcea R., Glassa M.J., Vargasa D., Lucia I., Suea L.I. *Mapping of SARS-CoV-2 Brain Invasion and Histopathology in COVID-19 Disease*. 2021. <https://doi.org/10.1101/2021.02.15.21251511>.
65. Rhodes R.H., Love G.L., Da Silva Lameira F. et al. Acute Endotheliitis (Type 3 Hypersensitivity Vasculitis) in Ten COVID-19 Autopsy Brains. *medRxiv*. 2021.
66. Butowt R., Bilinska K. SARS-CoV-2: Olfaction, Brain Infection, and the Urgent Need for Clinical Samples Allowing Earlier Virus Detection // *ACS Chem. Neurosci.* 2020.
67. Politis C., Papadaki M., Politi L. et al. Post-donation information and haemovigilance reporting for COVID-19 in Greece: Information supporting the absence of SARS-CoV-2 possible transmission through blood components. *Transfus Clin Biol.* 2020.
68. Rosin N.L., Jaffer A., Sinha S. et al. SARS-CoV-2 infection of circulating immune cells is not responsible for virus dissemination in severe COVID-19 patients. *bioRxiv*. 2021.
69. Andersson M.I., Arancibia-Carcamo C.V., Auckland K. et al. SARS-CoV-2 RNA detected in blood products from patients with COVID-19 is not associated with infectious virus. *Wellcome Open Res.* 2020. Vol. 5:181.

70. Payus A.O., Jeffree M.S., Ohn M.H., Tan H.J., Ibrahim A., Chia Y.K., Raymond A.A. Immune-mediated neurological syndrome in SARS-CoV-2 infection: a review of literature on autoimmune encephalitis in COVID-19 // *Neurol Sci.* 2022. Mar. Vol. 43, No. 3. P. 1533–1547. doi: 10.1007/s10072-021-05785-z.
71. Marchioni E., Ravaglia S., Montomoli C. et al. Postinfectious neurologic syndromes // *A prospective cohort study.* 2013. Vol. 80, No. 10. P. 882–889.
72. Van den Berg B., Walgaard C. et al. Guillain-Barre syndrome: Pathogenesis, diagnosis, treatment and prognosis // *Nat. Rev. Neurol.* 2014. Vol. 10, No. 8. P. 469–482.
73. Li Z., Huang Z., Li X. et al. Bioinformatic analyses hinted at augmented T helper 17 cell differentiation and cytokine response as the central mechanism of COVID-19-associated Guillain-Barre syndrome // *Cell Prolif.* 2021. Vol. 54, No. 5. P. e13024.
74. Kleyweg R.P., van der Meche F.G.A., Meulstee J. Treatment of Guillain-Barre syndrome with high-dose gammaglobulin // *Neurology.* 1988. Oct. Vol. 38, No. 10. P. 1639–1641.
75. Orlikowski D., Porcher R., Sivadon Tardy V. et al. Guillain-Barré syndrome following primary cytomegalovirus infection: a prospective cohort study // *Clin. Infect. Dis* 2011. Vol. 52. P. 837–844.
76. Brannagan T.H. 3rd, Zhou Y. HIV-associated Guillain-Barré syndrome // *J. Neurol. Sci.* 2003. Apr 15. Vol. 208, No. 1–2. P. 39–42. doi: 10.1016/s0022-510x(02)00418-5. PMID: 12639723.
77. Islam Z., Jacobs B.C., van Belkum A. et al. Axonal variant of Guillain-Barre syndrome associated with Campylobacter infection in Bangladesh // *Neurology.* 2010. Feb. 16. Vol. 74, No. 7. P. 581–587. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181cf735. PMID: 20157160.
78. van den Berg B., van der Eijk A.A., Pas S.D. et al. Guillain-Barré syndrome associated with preceding hepatitis E virus infection // *Neurology.* 2014 Feb 11. Vol. 82, No. 6. P. 491–497. doi: 10.1212/WNL.000000000000111. Epub 2014 Jan 10. PMID: 24415572.
79. Uncini A., Shahrizaila N., Kuwabara S. Zika virus infection and Guillain-Barré syndrome: a review focused on clinical and electrophysiological subtypes // *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry.* 2017. Vol. 88. P. 266–271.
80. Donofrio P.D. Guillain-Barre' syndrome. *Continuum (Minneap, Minn).* 2017. Vol. 23, No. 5. Peripheral Nerve and Motor Neuron Disorders. P. 1295–1309. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000513>.
81. Heikema A.P., Islam Z., Horst-Kreft D. et al. Campylobacter jejuni capsular genotypes are related to Guillain-Barré syndrome // *Clin. Microbiol. Infect.* 2015. Sep. Vol. 21, No. 9. P. 852.e1–9. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2015.05.031>.

Поступила в редакцию/Received by the Editor: 21.12.2022 г.

Авторство:

Все авторы подтверждают соответствие своего авторства, согласно международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределен следующим образом. Вклад в концепцию и план исследования — В.В. Рассохин, Е.И. Светашова. Вклад в сбор и анализ данных — В.В. Рассохин, Е.И. Светашова, А.А. Щербаков, М.А. Кучер, И.В. Казанцев, О.В. Голощапов, Р.В. Клементьева, А.Ю. Полушин, А.А. Синяев, В.Н. Овечкина, А.А. Лазарев, М.О. Попова, А.Д. Кулагин. Вклад в подготовку рукописи — В.В. Рассохин, Е.И. Светашова, А.А. Щербаков, А.Ю. Полушин.

Сведения об авторах:

Рассохин Вадим Владимирович — доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры социально значимых инфекций и фтизиопульмонологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; ведущий научный сотрудник федерального бюджетного учреждения науки «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 197101, Санкт-Петербург, ул. Мира, д. 14; e-mail: gas-doc@mail.ru; ORCID 0000-0002-1159-0101;

Светашова Елизавета Игоревна — клинический ординатор кафедры социально значимых инфекций и фтизиопульмонологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; e-mail: elizabethsvet@gmail.com;

Щербаков Александр Александрович — младший научный сотрудник отдела онкологии, врач анестезиолог-реаниматолог; федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; e-mail: xihmrx@gmail.com; ORCID 0000-0003-4522-4465;

Полушин Алексей Юрьевич — кандидат медицинских наук, руководитель блока химиотерапии и трансплантации стволовых клеток при онкологических и аутоиммунных заболеваниях; доцент кафедры неврологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; ORCID 0000-0001-8699-2482; e-mail: alexpolushin@yandex.ru;

- Кучер Максим Анатольевич* — доктор медицинских наук, руководитель отдела клинического питания федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; ORCID 0000–0001–6114–3214;
- Казанцев Илья Викторович* — кандидат медицинских наук, врач-онколог; федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; ORCID 0000–0002–3818–6213;
- Голощапов Олег Валерьевич* — кандидат медицинских наук, заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; ORCID 0000–0002–0736–1269;
- Клементьева Руслана Викторовна* — врач анестезиолог-реаниматолог; федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; ORCID 0000–0001–5493–4106;
- Синяев Александр Альбертович* — врач-гематолог; федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; ORCID 0000–0002–1643–8563;
- Овечкина Варвара Николаевна* — кандидат медицинских наук, врач-гематолог; федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; ORCID 0000–0003–3357–1339;
- Лазарев Александр Андреевич* — врач анестезиолог-реаниматолог; федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; ORCID 0000–0002–7517–0202;
- Попова Марина Олеговна* — кандидат медицинских наук, доцент кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; ORCID 0000–0001–8536–5495;
- Кулагин Александр Дмитриевич* — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой гематологии, трансфузиологии и трансплантологии с курсом детской онкологии имени профессора Б. В. Афанасьева, директор Научно-исследовательского института имени Р. М. Горбачевой федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; ORCID 0000–0002–9589–4136.

УДК 616.981.21/.958.7

<http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2023-15-1-23-31>

НАРУШЕНИЕ ВАГИНАЛЬНОГО МИКРОБИОМА И РИСК ЗАРАЖЕНИЯ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ У ЖЕНЩИН

©^{1,2}А. А. Хрянин*, ³Г. Ю. Кнорринг, ⁴В. К. Бочарова¹Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск, Россия²Ассоциация акушеров-гинекологов и дерматовенерологов, Новосибирск, Россия³Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова, Москва, Россия⁴Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Женщины представляют собой основную группу населения, являющуюся причиной новых случаев инфицирования ВИЧ и сохранения пандемии ВИЧ-инфекции. В статье представлен обзор современной литературы о факторах и механизмах, с помощью которых вагинальный микробиом может способствовать заражению ВИЧ-инфекцией. Ключевым фактором, определяющим восприимчивость к ВИЧ-инфекции, является состав вагинального микробиома, который может влиять на местную популяцию иммунных клеток и статус воспаления. Микробный состав с низким разнообразием, в котором преобладают *Lactobacillus crispatus*, не увеличивает риск заражения ВИЧ, а среда с высоким микробным разнообразием, ассоциированным с бактериальным вагинозом, увеличивает риск заражения ВИЧ. Женский репродуктивный тракт обладает уникальной восприимчивостью к вирусной инфекции, поскольку тканеспецифический иммунитет должен вызывать быстрые антимикробные реакции на патогены, сохраняя при этом толерантность к сперматозоидам. Важно отметить, что риск заражения ВИЧ при половых контактах является многофакторным и определяется не только состоянием микробиоты полового тракта женщины, но и состоянием микробиоты партнера, вирусной нагрузкой ВИЧ в крови полового партнера, наличием/отсутствием антиретровирусной терапии у партнера, гормональным фоном и фазой менструального цикла, которые также влияют на состояние микробиоты.

Ключевые слова: вагинальный микробиом, бактериальный вагиноз, ВИЧ-инфекция, женское здоровье

*Контакт: Хрянин Алексей Алексеевич, khryanin@mail.ru

VIOLATION OF THE VAGINAL MICROBIOME AND THE RISK OF HIV INFECTION IN WOMEN

©^{1,2}A. A. Khryanin*, ³H. Yu. Knorring, ⁴V. K. Bocharova¹Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia²Association Obstetricians-Gynecologists and Dermatovenereologists, Novosibirsk, Russia³A. I. Evdokimov Moscow State Medical and Dental University, Moscow, Russia⁴Pavlov First State Medical University of St. Petersburg, St. Petersburg, Russia

Women are the main population responsible for new HIV infections and the persistence of the HIV pandemic. The article provides a review of the current literature on the factors and mechanisms by which the vaginal microbiome can contribute to HIV infection. A key determinant of susceptibility to HIV infection is the composition of the vaginal microbiome, which can influence the local immune cell population and inflammation status. A low diversity microbial composition dominated by *Lactobacillus crispatus* does not increase the risk of HIV infection, and a high microbial diversity environment associated with bacterial vaginosis increases the risk of HIV infection. The female reproductive tract has a unique susceptibility to viral infection because tissue-specific immunity must elicit rapid antimicrobial responses to pathogens while maintaining sperm tolerance. It is important to note that the risk of HIV infection during sexual intercourse is multifactorial and is determined not only by the state of the microbiota of a woman's genital tract, but also by the state of the partner's microbiota, the viral load of HIV in the blood of the sexual partner, the presence/absence of anti-retroviral therapy in the partner, hormonal background and the phase of the menstrual cycle, which also affect the state of the microbiota.

Keywords: vaginal microbiome, bacterial vaginosis, HIV infection, women's health

*Contact: *Khryanin Alexey Alekseevich*, khryanin@mail.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Хрянин А.А., Кнорринг Г.Ю., Бочарова В.К. Нарушение вагинального микробиома и риск заражения ВИЧ-инфекцией у женщин // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2023. Т. 15, № 1. С. 23–31, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2023-15-1-23-31>.

Conflict of interest: the authors stated that there is no potential conflict of interest.

For citation: Khryanin A.A., Knorring G.Yu., Bocharova V.K. Violation of the vaginal microbiome and the risk of HIV infection in women // *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2023. Vol. 15, No. 1. P. 23–31, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2023-15-1-23-31>.

Актуальность проблемы. Согласно данным ВОЗ, пандемия ВИЧ-инфекции представляет собой глобальную чрезвычайную ситуацию в области здравоохранения во всем мире, при этом группы населения, наиболее вовлеченные в распространение ВИЧ-инфекции, с течением времени изменились. Исследования ВИЧ-инфекции в 1980-х и начале 1990-х годов подтверждали абсолютное превалирование гомосексуальных мужчин, мужчин-потребителей инъекционных наркотиков и больных гемофилией, однако в последние годы на долю женщин и молодых девушек приходится 40,5% новых случаев инфицирования в России [1–3].

Большинство новых диагнозов ВИЧ-инфекции среди женщин в основном связано с гетеросексуальными контактами, особенно в случае секса без согласия, что лишает женщин возможности применять презервативы [1–3]. Кроме того, даже в сфере секса по обоюдному согласию партнеры-женщины часто не имеют права вести переговоры о сексе, и превентивные стратегии могут быть табуированы [1]. Эти аспекты женского сексуального опыта заметно более опасны для женщин, находящихся в гетеросексуальном контакте, поскольку передача ВИЧ-инфекции при рецептивном сексе, как вагинальном, так и анальном, более вероятна, чем при инсертивном сексе [1].

Влагалищный микробиом в последние годы стал предметом многих исследований, параллельно с интересом к микрофлоре и расшифровке генома всей сопутствующей человеческому организму микрофлоры. Поддержание стабильности микробиоценоза влагалища признается важным фактором сохранения здоровья, причем не только на локальном уровне, но и для организма в целом. С другой стороны, нарушение микробного пейзажа также сказывается и на местном уровне, приводя к развитию ряда неспецифических воспалительных процессов, провоцируя возникновение инфек-

ционной патологии, например, ВИЧ-инфекции, инфекции, вызванной вирусом папилломы человека, герпес-вирусной инфекции и других инфекций, передаваемых половым путем (ИППП) [4–10]. Показана значимость влагалищного микробиоценоза для нормального протекания и завершения беременности [4].

В нескольких исследованиях установлено, что женщины имеют более высокий биологический риск заражения ИППП, чем мужчины, с более высокой вероятностью передачи от мужчин женщинам, чем наоборот [5–7]. Кроме того, наличие ИППП, таких как гонорея или сифилис, может еще больше повысить вероятность заражения ВИЧ [5, 6]. Это важно, поскольку недавние наблюдения показывают, что половые партнеры-мужчины в значительной степени скрывают наличие у них ИППП — это еще одно свидетельство того, что женщины сталкиваются с укоренившимся дисбалансом прав, который ставит под угрозу их личное, сексуальное и репродуктивное здоровье [6, 7].

Учитывая дополнительные факторы риска, связанные с нежелательным, незапланированным и незащищенным сексом, долгосрочные профилактические стратегии, снижающие риск передачи инфекции, имеют первостепенное значение и должны считаться высокоприоритетными в научном сообществе.

В настоящее время установлено, что состав вагинальной микробиоты тесно связан с риском заражения ВИЧ-инфекцией [8–10].

Нижний отдел женских половых путей и вагинальный микробиом. Нижняя часть женских половых путей включает влагалище и эктоцервикс, а его гистологическая структура представлена клетками плоского эпителия. Верхняя часть женских половых путей представлена фаллопиевыми трубами, маткой и эндоцервиксом, которые покрыты столбчатыми эпителиальными клетками [11, 12]. Ткани шейки

матки выделяют вязкую слизь, состоящую из муцинов, которая может обеспечить эффективный барьер для верхних отделов женского репродуктивного тракта (ЖРТ) от инвазии патогенов [13, 14]. Важно отметить, что вагинальная среда, в которой преобладают виды *Lactobacillus*, поддерживает гомеостатические иммунные функции, а шейечно-влажная слизь, связанная с преобладанием *Lactobacillus crispatus*, проявляет более высокую склонность к захвату вирусных частиц [11]. В эпителии влажной слизистой отсутствуют клетки, вырабатывающие слизь. Вместо этого весь эпителиальный слой служит секреторной тканью с сетевыми каналами, которые проходят между плотными эпителиальными соединениями и заканчиваются на поверхности просвета в виде пороподобных отверстий [11, 12]. Метаболически активный плоский эпителий продуцирует антимикробные агенты, которые включают бета-дефензины человека, лактоферрин, кальпротектин, лизоцим, ионы водорода и ингибитор секреторной лейкоцитарной протеазы, и все они могут высвобождаться через поверхностные поры в качестве упреждающего химического барьера [12, 13].

Исследования, посвященные изучению вагинальному микробиому, свидетельствуют, что бактерии, продуцирующие молочную кислоту, чаще всего *Lactobacillus*, колонизируют женский репродуктивный тракт вскоре после рождения. Их количество значительно уменьшается по мере снижения уровня циркулирующих материнских гормонов, но с началом полового созревания уровни эндогенных эстрогенов увеличиваются, способствуя возвращению доминирования *Lactobacillus* [11]. Установлено, что это происходит, поскольку высокие уровни циркулирующего эстрогена способствуют отложению гликогена в вагинальном эпителии. Когда вагинальные клетки отторгаются, *Lactobacillus* используют доступный гликоген в качестве источника топлива; это достигается совместно с доступной в окружающей среде альфа-амилазой [12, 13]. Молочная кислота является побочным продуктом этого метаболизма, и в результате закисления среда с низким pH способствует доминированию *Lactobacillus spp.* и формирует микробное сообщество с невысоким разнообразием [14, 15]. Потеря доминирования *Lactobacillus* может привести к полимикробному состоянию, известному в клинической практике как бактериальный вагиноз (БВ), состояние, развитие которого может способствовать заражению ВИЧ-инфекцией и другими ИППП [16, 17]. Возраст, раса, географическое положение,

сексуальные и гигиенические практики, а также стратегии контроля рождаемости были исследованы как потенциальные факторы, способствующие БВ [18, 19].

Диагноз БВ исторически основывался на клинической картине в сочетании с полуколичественной микроскопией, которая учитывает морфологию бактерий (оценка по Ньюджент (Nugent R.), 1991) и выявление «ключевых клеток» (критерии Амсел (Amsel R.), 1983) [19, 20]. Недавние успехи в геномной характеристике расширили возможности обнаружения и определения БВ-ассоциированных бактерий (БВАБ) [18]. Важно отметить, что определение урогенитального микробного состава выявило присутствие этих организмов и у бессимптомных лиц, что усложняет диагностику и оценку риска.

Хотя для инициирования сдвига и установления высокого разнообразия сообщества БВАБ, вероятно, требуется ряд сложных факторов, именно потеря *Lactobacillus* представляется одним из весомых факторов. В частности, исследования, изучающие стабильность вагинального микробиома, продемонстрировали, что доминирование *Lactobacillus* может быть нарушено во время менструации, когда повышение уровня железа способствует росту оппортунистических БВАБ, таких как *Gardnerella vaginalis* [19].

Образование бактериальной биопленки, которую организует *Gardnerella vaginalis* в настоящее время широко рассматривается как центральный механизм развития и устойчивости БВАБ. Согласно критериям Амселя (Amsel R.), принятым в 1983 г., «ключевые клетки» (эпителиальные клетки влажной слизистой, плотно покрытые грамвариабельными палочками) являются основным признаком БВ. Однако представление о гарднереллезных биопленках не было четко сформулировано до 2005 г., когда A. Swidsinski и соавт. использовали флуоресцентную гибридизацию *in situ*, чтобы доказать, что *G. vaginalis* прикрепляются к вагинальному эпителию посредством образования биопленок [20].

Бактериальные биопленки представляют собой сложные внеклеточные среды обитания, которые создаются коллективными усилиями гомогенного сообщества или полимикробного сообщества. По мере взросления экосистемы биопленки, нишевое пространство в ней может быть разделено по мере развития градиентов питательных веществ, pH и кислорода. Как правило, увеличение разнообразия в экологическом пространстве повышает устойчивость его обитателей к стрессовым факто-

рам окружающей среды [17, 21, 22]. В генетически идентичных популяциях внутри бактериальных биопленок наблюдались различные уровни экспрессии генов [21]. Биопленочные структуры обеспечивают важный барьер против антимикробных соединений хозяина, компонентов иммунного надзора и антибиотиков [23]. Это позволяет резидентным бактериям замедлять метаболизм в субоптимальных условиях роста без необходимости активного уклонения от хозяина. Важно, что эта способность «впадать в спячку» также обеспечивает защиту во время антибиотикотерапии.

Относительная численность *Lactobacillus* обычно восстанавливается с возвращением к фолликулярной фазе, однако у некоторых женщин увеличение количества БВАБ, таких как *G. vaginalis*, может привести к стабильному сдвигу в структуре сообщества [24]. В этом случае биопленки, создаваемые *G. vaginalis*, могут действовать как каркас для ряда родов БВАБ, включая *Atopobium*, *Prevotella*, *Sneathia*, BVAB1–3 и ряд анаэробных кокков, которые являются продуцентами короткоцепочечных жирных кислот. Считается, что в условиях повышенного pH, связанного с БВ, эти роды БВАБ коллективно стабилизируют полимикробное состояние за счет ряда подходов, которые направлены на деградацию эпителиального барьера, что, в свою очередь, способствует адгезии и улучшению усвоения питательных веществ. В частности, *Prevotella spp.* продуцируя полиамины, вызывает деградацию муцина и, наряду с сиализазами и пролидазами, способствует эксфолиации эпителия [19]. Разрушение эпителиального барьера сопровождается увеличением продукции аммиака, который поддерживает повышенный pH и может поддерживать другие БВАБ. Факторы вирулентности *Sneathia* включают муколитические агенты, а также адгезины, инвазины и эндопептидазы; кроме того, их продукция супероксиддисмутаза может обеспечить защиту от перекиси водорода (H_2O_2) [19]. Анаэробные кокки, такие как *Fingoldia*, *Parvimonas*, *Anaerococcus*, *Peptoniphilus* и *Megasphaera*, продуцируют масляную кислоту, которая способствует ремоделированию хроматина хозяина. Большинство распространенных БВАБ также могут быть иммуномодулирующими за счет образования уровней короткоцепочечных жирных кислот в ЖКТ [25, 26]. Субклиническое воспаление, которое начинается одновременно с потерей микробного состояния с преобладанием лактобацилл, приводит к увеличению воспалительных и иммунных маркеров [25, 26]. Показано, что

повышенные уровни провоспалительных цитокинов IL-1 α , IL-8 и IL-12(p70) были связаны с вагинальным дисбиозом [27]. Точно так же у женщин с дисбактериозом, которые спринцевались, по сравнению с теми, кто этого не делал, наблюдались повышенные воспалительные и хемотаксические уровни цитокинов [27]. Даже бессимптомный микробный дисбактериоз, не диагностируемый клинически, также связан с повышенным уровнем воспалительных цитокинов [28]. Таким образом, дисбактериоз здоровой микробной среды с преобладанием *Lactobacillus* приводит к воспалительным реакциям, которые имеют решающее значение для риска заражения ВИЧ-инфекции у женщин.

Воспаление женских половых путей и риск заражения ВИЧ-инфекцией. Воспалительные процессы в женских половых путях увеличивают риск передачи и заражения ВИЧ. У ВИЧ-неинфицированных людей воспаление приводит к рекрутированию клеток-мишеней ВИЧ и повреждению эпителиального барьера [29]. Более того, иммунная активация и повышение уровня цитокинов в крови и половых путях в значительной степени связаны с повышенным риском заражения ВИЧ [28, 29]. Во многих научных исследованиях сообщалось о снижении иммунной активации у ВИЧ серонегативных лиц, что подчеркивает важность модулирования воспаления или стимулирования покоящегося иммунного ответа, чтобы свести к минимуму риск заражения или дальнейшей передачи ВИЧ [30–32]. Различные последствия воспаления создают благоприятную среду для заражения ВИЧ. Эпителиальные клетки слизистой оболочки секретируют провоспалительные цитокины при воздействии ВИЧ. Кроме того, фактор некроза опухоли альфа (TNF- α) и интерферон гамма (INF- γ) способствуют снижению функции эпителиального барьера за счет повышения его проницаемости [31, 32]. TNF- α и интерлейкин-1 (IL-1) также напрямую влияют на репликацию ВИЧ посредством активации транскрипционного фактора NF- κ B, который связывает промоторную область ВИЧ. Механизм рекрутирования клеток-мишеней может заключаться в привлечении воспалительного белка макрофагов (MIP-3 α) и интерлейкина-8 (IL-8) в плазматодендритные клетки (pDC), которые секретируют MIP-1 α , а MIP-1 β привлекают Т-лимфоциты с рецептором CCR5+ в модели вируса иммунодефицита обезьян-макак. В этой модели воспаление и возвращение клеток-мишеней в половые пути являются важными предшествующими собы-

тиями для эффективного инфицирования ВИЧ после вагинального заражения [32]. В отличие от макак, сажистые мангабеи (естественные хозяева ВИЧ, которые не прогрессируют до СПИДоподобного состояния) имеют более низкие уровни системных и слизистых CD4+CCR5+ Т-клеток и с меньшей вероятностью заражаются ВИЧ. Кроме того, повышенный уровень хемокинов половых путей MIP-1 α , MIP-1 β , IL-8 и IFN- γ -индуцируемый белок (IP)-10 повышает риск заражения ВИЧ более чем в три раза. Доказано, что повышенные концентрации в слизистой оболочке IP-10, MIP-1 β , IL-8 и моноцитарного хемоаттрактантного белка (MCP)-1 связаны с повышенным риском заражения ВИЧ [30–32]. MIP-3 α и IL-8 являются важными хемокинами, которые облегчают инфекцию благодаря своей хемотаксической активности. Установлено, что взаимодействие MIP-1 α -CCR5 активирует сигнальный путь JAK/STAT, участвующий в клеточной пролиферации, и воспалительный каскад. Однако нейтрализация MIG путем связывания антител снижала репликацию ВИЧ-1 в модели ткани шейки матки человека *ex vivo* [30]. Кроме того, моноцитарный хемоаттрактантный белок 1 (MCP-1) положительно коррелировал с вирусной нагрузкой и способствовал ВИЧ-инфицированию покоящихся CD4+ Т-клеток [30].

Врожденный иммунитет в женских половых путях. Когда химическая, комменсальная и физическая защита нарушается вирусом, ядродержащие эпителиальные клетки и резидентные антигенпрезентирующие клетки (АПК) используют рецепторы распознавания образов (PRR) для обнаружения специфических микробных белков, широко описываемых как молекулярные паттерны, ассоциированные с патогенами (PAMP). RIG-I-подобные рецепторы (RLR) и Toll-подобные рецепторы (TLR) представляют собой почти повсеместно распространенные цитозольные PRR, ответственные за инициацию иммунных реакций при обнаружении вирусных нуклеиновых кислот [33, 34]. Установлено, что активация TLR ингибирует ВИЧ-инфекцию и репликацию в некоторых моделях [35–38]. Бактериальный вагиноз связан с изменениями местных врожденных иммунных реакций в женских половых путях, которые могут влиять на восприимчивость к ВИЧ. Одним из объяснений снижения концентрации антимикробных пептидов при БВ может быть снижение уровня нейтрофилов, однако исследования показали противоположные результаты в отношении частоты нейтрофилов в ЖРТ. Ранние исследования установили,

что количество нейтрофилов было снижено у женщин с БВ при клинической оценке по критериям Ньюджент или Амсель и что эти уровни нормализовались при эффективном лечении [39, 40]. Однако дальнейшие исследования, оценивающие частоту нейтрофилов по отношению к БВ по данным секвенирования 16S рРНК, продемонстрировали повышенную частоту нейтрофилов в ЖРТ, что также может способствовать воспалению [41], а также согласуется с наблюдением, что БВ связан с увеличением количества цитокинов, которые стимулируют нейтрофилы, например, IL-8 [42]. Кроме того, микробный дисбактериоз в тканях кишечника приводит к увеличению выживаемости и накоплению нейтрофилов на участках слизистой оболочки [43, 44]. Обнаружено, что у беременных дисбиотические бактерии ассоциированы со сниженными концентрациями β -дефензина-3 [45]. Также при вагинальном дисбактериозе были обнаружены изменения слизи, компонентов цитоскелета, баланса антимикробных пептидов, повышение провоспалительных цитокинов и снижение уровня иммуноглобулинов [46]. Эпителиальными клетками и лейкоцитами секретруется ряд врожденных белков, таких как катионные альфа-(α)-дефензины [47, 48], которые ингибируют широкий спектр бактерий, грибов и вирусов, включая ВИЧ [49–52]. Однако α -дефензины, вырабатываемые нейтрофилами, известные как пептиды нейтрофилов человека (ПНЧ), также связаны с повышенным риском заражения ВИЧ в присутствии ранее существовавших ИППП [53–56]. Эти α -дефензины могут усиливать ВИЧ-инфекцию, способствуя проникновению вируса через неизвестный механизм, могут рекрутировать Т-клетки, моноциты и дендритные клетки (ДК) и регулировать клеточную активацию и продукцию цитокинов [52–57].

Приобретенный иммунитет в женских половых путях. Активация врожденной иммунной системы приводит к последующей активации приобретенной иммунной системы, более специфическому ответу. Врожденная иммунная система управляет и контролирует адаптивный иммунитет путем представления антигенного пептида через молекулы главного комплекса гистосовместимости (МНС) и посредством экспрессии цитокинов антигенпрезентирующими клетками [58, 59]. Существуют два основных направления приобретенного иммунного ответа, а именно клеточно-опосредованный и гуморальный ответы [60]. В клеточно-опосредованном ответе преобладают Т-клетки и участвуют цитотоксические Т-лимфоциты (ЦТЛ), такие как CD8+ Т-клетки.

Сильная и ранняя индукция ВИЧ-индуцированных ответов CD8⁺ Т-клеток имеет решающее значение для контроля острых ВИЧ-инфекций, что приводит к более низким контрольным точкам вируса [61]. Широкие Gag-специфические CD8⁺ Т-клеточные ответы связаны с вирусным контролем во время первичных инфекций [60–62], в дополнение к секреции ВИЧ-супрессивных факторов, таких как хемокин, экспрессируемый и секретируемый Т-клетками при активации (RANTES), MIP-1 α и MIP-1 β , которые конкурируют с ВИЧ за CCR5 связывание [63]. У женщин с персистирующим БВ, несмотря на лечение метронидазолом, наблюдалось снижение уровня CD8⁺ Т-клеток в эктоцервикальных тканях с более высоким уровнем воспалительных цитокинов и CD4⁺CCR5⁺ Т-клеток по сравнению с женщинами, у которых БВ разрешился [64]. М. N. Anahtar и соавт. предложили механизм, посредством которого дисбиотические бактерии распознаются антиген-презентирующими клетками через TLR4, что приво-

дит к активации NF- κ B и продукции провоспалительных и хемотаксических цитокинов, тем самым повышая восприимчивость к ВИЧ [65]. Следовательно, вагинальный микробиом играет важную роль в поддержании местного иммунитета, а нарушение микробиома приводит к воспалению, запуску иммунных реакций и, таким образом, увеличивает риск заражения ВИЧ.

Заключение. Вагинальный микробиом является ключевым фактором женского здоровья, включая риски заражения микробными и вирусными агентами, и его следует учитывать при разработке безопасных и эффективных вариантов профилактики ВИЧ-инфекции. Нарушение вагинального микробиома способствует повышенному риску заражения ИППП и ВИЧ-инфекцией у женщин. Оптимальное здоровье влагалища должно занимать центральное место в усилиях по профилактике ВИЧ-инфекции во всем мире, а решения должны быть широко применимы, долговечны и доступны.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Centers for Disease Control and Prevention. HIV and Women. 2021, <https://www.cdc.gov/hiv/pdf/group/gender/women/cdc-hiv-women.pdf>
2. Ладная Н.Н., Покровский В.В. *Материалы VII Санкт-Петербургского форума по ВИЧ-инфекции с международным участием*. СПб., 2022. [Ladnaya N.N., Pokrovsky V.V. *Materials of the VII St. Petersburg Forum on HIV Infection with international participation*. St. Petersburg, 2022 (In Russ.)]
3. Хрянин А.А., Решетников О.В. *ВИЧ-инфекция в терапевтической практике*. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. 88 с. [Khryanin A.A., Reshetnikov O.V. *HIV infection in therapeutic practice*. Moscow: Publishing house GEOTAR-Media, 2018. 88 p. (In Russ.)]
4. Исаков В.А., Кнорринг Г.Ю., Стернин Ю.И., Гончаров С.Б., Мартынова О.В. *Иммунопатогенез и терапия простого герпеса: рекомендации для врачей*. СПб., 2008. 88 с. [Isakov V.A., Knorring G.Yu., Sternin Yu.I. *Immunopathogenesis and therapy of herpes simplex: recommendations for doctors*. St. Petersburg, 2008. 88 p. (In Russ.)].
5. Pathela P., Braunstein S.L., Blank S. HIV incidence among men with and those without sexually transmitted rectal infections: estimates from matching against an HIV case registry // *Clin. Infect. Dis.* 2013. No. 57. P. 1203–1209.
6. Peterman T.A., Newman D.R., Maddox L. High risk for HIV following syphilis diagnosis among men in Florida, 2000–2011 // *Public Health Rep.* 2014. Vol. 129, No 2. P. 164–169.
7. Pfeiffer E.J., McGregor K.A., Der Pol B.V.D. Willingness to disclose sexually transmitted infection status to sex partners among college-aged men in the United States // *Sex. Transm. Dis.* 2016. Vol. 43. No 3. P. 204–206.
8. Cone R.A. Vaginal microbiota and sexually transmitted infections that may influence transmission of cell-associated HIV // *J. Infect. Dis.* 2014. Vol. 210 (Suppl. 3). P. S616–621.
9. Joag V., Obila O., Gajer P., Scott M.C., Dizzell S., Humphrys M., Shahabi K., Huibner S., Shannon B., Tharao W., Mureithi M., Oyugi J., Kimani J., Kaushic Ch., Ravel J., Anzala O., Kaul R. Impact of standard bacterial vaginosis treatment on the genital microbiota, immune milieu, and ex vivo human immunodeficiency virus susceptibility // *Clin. Infect. Dis.* 2019. Vol. 68, No. 10. P. 1675–1683.
10. Petrova M.I., v.d. Broek M., Balzarini J., Vanderleyden J., Lebeer S. Vaginal microbiota and its role in HIV transmission and infection // *FEMS Microbiol. Rev.* 2013. Vol. 37. No. 5. P. 762–792.
11. Nunn K.L., Wang Y.Y., Harit D., Humphrys M.S., Ma B., Cone R., Lai S.K. Enhanced Trapping of HIV-1 by human cervicovaginal mucus is associated with Lactobacillus crispatus-dominant microbiota // *mBio*. 2015. Vol. 6, No. 5. P. e01084–15.
12. Kroon S.J., Ravel J., Huston W.M. Cervicovaginal microbiota, women's health, and reproductive outcomes // *Fertil. Steril.* 2018. Vol. 110, No. 3. P. 327–336.
13. Ma B., Forney L.J., Ravel J. Vaginal microbiome: rethinking health and disease // *Ann. Rev. Microbiol.* 2012. No. 66. P. 371–389.

14. Fichorova R.N., Morrison S.C., Chen P.L., Yamamoto H.S., Govender Y., Junaid D. Aberrant cervical innate immunity predicts onset of dysbiosis and sexually transmitted infections in women of reproductive age // *PLoS One*. 2020. Vol. 15, No. 1. P. e0224359.
15. Cohen C.R., Jairam R.L., Baeten J.M., Lingappa J.R., Baeten J. M., Ngayo M. O., Spiegel C.A., Hong T., Donnell D., Celum C., Kapiga S., Delany S., Bukusi E.A. Bacterial vaginosis associated with increased risk of female-to-male HIV-1 transmission: a prospective cohort analysis among African couples // *PLoS Med*. 2012. Vol. 9, No. 6. P. e1001251.
16. Хрянин А.А., Кнорринг Г.Ю. Бактериальный вагиноз: дискуссионные вопросы // *Вестник дерматологии и венерологии*. 2022. № 1. С. 13–18. [Khryanin A.A., Knorring G.Yu. Bacterial vaginosis: controversial issues. *Bulletin of dermatology and venereology*, 2022, Vol. 98, No. 1, pp. 13–18 (In Russ.).]
17. Хрянин А.А., Кнорринг Г.Ю. Современные представления о бактериальном вагинозе // *Гинекология*, 2021. № 1. С. 37–42. [Khryanin A.A., Knorring G.Yu. Modern understanding of bacterial vaginosis. *Gynecology*, 2021, No. 23 (1), pp. 37–42 (In Russ.).]
18. McKinnon L.R., Achilles S.L., Bradshaw C.S., Burgener A., Crucitti T., Fredricks D.N., Jaspan H.B., Kaul R., Kaushic Ch., Klatt N., Kwon D.S., Marrazzo J.M., Masson L., McClelland R.S., Ravel J., van de Wijgert J.H.H.M., Vodstrcil L.A., Tachedjian G. The evolving facets of bacterial vaginosis: implications for HIV transmission // *AIDS Res. Hum. Retroviruses*. 2019. Vol. 35, No. 3. P. 219–228.
19. Onderdonk A.B., Delaney M.L., Fichorova R.N. The human microbiome during bacterial vaginosis // *Clin. Microbiol. Rev*. 2016. Vol. 29, No. 2. P. 223–238.
20. Swidsinski A., Mendling W., Loening-Baucke V., Ladhoff A., Swidsinski S., Hale L.P., Lochs H. Adherent biofilms in bacterial vaginosis // *Obstet. Gynecol*. 2005. Vol. 106 (5 Pt 1). P. 1013–1023.
21. Hardy L., Cerca N., Jespers V., Vaneechoutte M., Crucitti T. Bacterial biofilms in the vagina // *Res. Microbiol*. 2017. Vol. 168, No. 9–10. P. 865–874.
22. Хрянин А.А., Кнорринг Г.Ю. Современные представления о биопленках микроорганизмов // *Фарматека*. 2020. No. 6, С. 34–42. [Khryanin A.A., Knorring G.Yu. Modern concepts of microbial biofilms. *Pharmateca*, 2020, No. 6, pp. 34–42 (In Russ.).]
23. Gustin A., Cromarty R., Shifanella L., Klatt N.R. Microbial mismanagement: how inadequate treatments for vaginal dysbiosis drive the HIV epidemic in women // *Seminars in Immunology*. 2021. Vol. 51. P. e101482.
24. Тец Г.В., Артеменко Н.К., Заславская Н.В., Артеменко К.Л., Кнорринг Г.Ю., Тец В.В., Стернин Ю.И. Влияние экзогенных протеолитических ферментов на передачу плазмидных генов в смешанных бактериальных биопленках // *Антибиотики и химиотерапия*. 2009. Т. 54, No. 9–10. С. 3–5 [Tets G.V., Artemenko N.K., Zaslavskaya N.V., Artemenko K.L., Knorring G.Yu., Tets V.V., Stermin Yu.I. Influence of exogenous proteolytic enzymes on plasmid gene transfer in mixed bacterial biofilms. *Antibiotics and chemotherapy*, 2009, Vol. 54, No. 9–1, pp. 3–5 (In Russ.).]
25. Thurman A.R., Kimble T., Herold B., Mesquita P.M.M., Fichorova R.N., Dawood H.Y., Fashemi T., Chandra N., Rabe L., Cunningham T.D., Anderson S., Schwartz J., Doncel G. Bacterial vaginosis and subclinical markers of genital tract inflammation and mucosal immunity // *AIDS Res. Hum. Retroviruses*. 2015. Vol. 31, No. 11. P. 1139–1152.
26. Borgdorff H., Gautam R., Armstrong S.D., Xia D., Ndayisaba G.F., van Teijlingen N.H., Geijtenbeek T.B.H., Wastling J.M. van de Wijgert J.H.H.M. Cervicovaginal microbiome dysbiosis is associated with proteome changes related to alterations of the cervicovaginal mucosal barrier // *Mucosal Immunol*. 2016. Vol. 9, No. 3. P. 621–633.
27. Alcaide M.L., Rodriguez V.J., Brown M.R., Pallikkuth S., Arheart K., Martinez O., Roach M., Fichorova R.N., Jones D.L., Pahwa S., Fischl M.A. High levels of inflammatory cytokines in the reproductive tract of women with BV and engaging in intravaginal douching: a cross-sectional study of participants in the women interagency HIV study // *AIDS Res. Hum. Retroviruses*. 2017. Vol. 33, No. 4. P. 309–317.
28. Arnold K.B., Burgener A., Birse K., Romas L., Dunphy L.J., Shahabi K., Abou M., Westmacott G.R., McCorrister S., Kwatampora J., Nyanga B., Kimani J., Masson L., Liebenberg L.J., Karim S.S.A., Passmore J.-A.S., Lauffenburger D.A., Kaul R., McKinnon L.R. Increased levels of inflammatory cytokines in the female reproductive tract are associated with altered expression of proteases, mucosal barrier proteins, and an influx of HIV-susceptible target cells // *Mucosal Immunol*. 2016. Vol. 9, No. 1. P. 194–205.
29. Masson L., Passmore J.-A.S., Liebenberg L.J., Werner L., Baxter C., Arnold K.B., Williamson C., Little F., Mansoor L.E., Naranbhai V., Lauffenburger D.A., Ronacher K., Walzl G., Garrett N.J., Williams B.L., Couto-Rodriguez M., Hornig M., Ian Lipkin W., Grobler A., Abdool Karim Q., Abdool Karim S.S. Genital inflammation and the risk of HIV acquisition in women // *Clin. Infect. Dis*. 2015. Vol. 61, No. 2. P. 260–269.
30. Macura S.L., Lathrop M.J., Gui J., Doncel G.F., Asin S.N., Rollenhagen C. Blocking CXCL9 Decreases HIV-1 Replication and Enhances the Activity of Prophylactic Antiretrovirals in Human Cervical Tissues // *J. Acquir. Immune Defic. Syndr*. 2016. Apr. 15. Vol. 717, No. 5. P. 474–482.
31. Abt M.C., Osborne L.C., Monticelli L.A., Doering T.A., Alenghat T., Sonnenberg G.F., Paley M.A., Antenus M., Williams K.L., Erikson J. Commensal bacteria calibrate the activation threshold of innate antiviral immunity // *Immunity*. 2012. Vol. 37, No. 1. P. 158–170.
32. Kennedy E.A., King K.Y., Baldrige M.T. Mouse microbiota models: comparing germ-free mice and antibiotics treatment as tools for modifying gut Bacteria // *Front. Physiol*. 2018. Vol. 9. P. 1534.
33. Chow K.T., Gale Jr. M., Loo Y.M. RIG-I and other RNA sensors in antiviral immunity // *Annu. Rev. Immunol*. 2018. No. 36. P. 667–694.

- 34 Green R., Ireton R.C., Gale Jr M. Interferon-stimulated genes: new platforms and computational approaches // *Mamm. Genome*. 2018. Vol. 29, No. 7–8. P. 593–602.
- 35 Browne E.P. The role of toll-like receptors in retroviral infection // *Microorganisms*. 2020. Vol. 8, No. 11.
- 36 Cromarty R., Sigal A., Liebenberg L.J.P., McKinnon L.R., Abdool Karim S.S., Passmore J.S., Archary D. Diminished HIV infection of target CD4+ T cells in a toll-like receptor 4 stimulated in vitro model // *Front. Immunol.* 2019. No. 10. P. 1705.
- 37 Hofmann H., Vanwalscappel B., Bloch N., Landau N.R. TLR7/8 agonist induces a post-entry SAMHD1-independent block to HIV-1 infection of monocytes // *Retrovirology*. 2016. Vol. 13, No. 1. P. 83.
- 38 Nian H., Geng W.Q., Cui H.L., Bao M.J., Zhang Z.N., Zhang M., Pan Y., Hu Q.H., Shang H. R-848 triggers the expression of TLR7/8 and suppresses HIV replication in monocytes // *BMC Infect. Dis.* 2012. No. 12. P. 5.
- 39 Valore E.V., Wiley D.G., Ganz T. Reversible deficiency of antimicrobial polypeptides in bacterial vaginosis // *Infect. Immun.* 2006. Vol. 74, No. 10. P. 5693–5702.
- 40 St John E., Mares D., Spear G.T. Bacterial vaginosis and host immunity // *Curr. HIV/AIDS Rep.* 2007. No. 4 (1). P. 22–28.
- 41 Beghini J., Giraldo P.C., Riboldi R., Amaral R.L.G., Eleutério J.J., Witkin S.S., Guimarães F. Altered CD16 expression on vaginal neutrophils from women with vaginitis // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2013. No. 167 (1). P. 96–99.
- 42 Beghini J. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin concentration in vaginal fluid: relation to bacterial vaginosis and vulvovaginal candidiasis // *Reprod. Sci.* 2015. No. 22 (8). P. 964–968.
- 43 Hensley-McBain T., Zevin A.S., Manuzak J.A., Wu M.C., Ryan K., Gustin A., Driscoll C.B., Miller Ch.J., Coronado E., Smith E., Chang J., Gale Jr.M., Somsouk M., Burgener A.D., Hunt P.W., Hope T.J., Collier A.C., Klatt N.R. Increased mucosal neutrophil survival is associated with altered microbiota in HIV infection // *PLoS Pathog.* 2019. No. 15 (4). P. e1007672.
- 44 Manuzak J.A., Zevin A.S., Cheu R., Richardson B., Modesitt J., Hensley-McBain T., Miller C., Gustin A.T., Coronado E., Gott T., Fang M., Cartwright M., Wangari S., Agricola B., May D., Smith E., Hampel H.B., Gale M., Cameron C.M., Cameron M.J., Smedley J., Klatt N.R. Antibiotic-induced microbiome perturbations are associated with significant alterations to colonic mucosal immunity in rhesus macaques // *Mucosal Immunol.* 2020. No. 13 (3). P. 471–480.
- 45 Mitchell C., Gottsch M.L., Liu C., Fredricks D.N., Nelson D.B. Associations between vaginal bacteria and levels of vaginal defensins in pregnant women // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2013. No. 208 (2). P. 132 e1–7.
- 46 Borgdorff H., Gautam R., Armstrong S.D., Xia D., Ndayisaba G. F., van Teijlingen N.H., Geijtenbeek T.B.H., Wastling J.M., van de Wijgert J.H.H.M. Cervicovaginal microbiome dysbiosis is associated with proteome changes related to alterations of the cervicovaginal mucosal barrier // *Mucosal Immunol.* 2016. No. 9 (3). P. 621–633.
- 47 Borrow P., Shattock R.J., Vyakarnam A. Innate immunity against HIV: a priority target for HIV prevention research // *Retrovirology*. 2010. No. 57. P. 84.
- 48 Lehrer R.I., Lu W. Alpha-defensins in human innate immunity // *Immunol. Rev.* 2012. No. 245 (1). P. 84–112.
- 49 Holly M.K., Diaz K., Smith J.G. Defensins in viral infection and pathogenesis // *Ann. Rev. Virol.* 2017. No. 4 (1). P. 369–391.
- 50 Nakashima H., Yamamoto N., Masuda M., Fujii N. Defensins inhibit HIV replication *in vitro* // *AIDS*. 1993. No. 7 (8). P. 1129.
- 51 Zhao L., Lu W. Defensins in innate immunity // *Opin. Hematol.* 2014. No. 21 (1). P. 37–42.
- 52 Funderburg N., Lederman M.M., Feng Z., Drage M. G., Jadhowsky J., Harding C. V., Weinberg A., Sieg S. F. Human β -defensin-3 activates professional antigen-presenting cells via Toll-like receptors 1 and 2 // *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2007. No. 104 (47). P. 18631–18635.
- 53 Klotman M.E., Rapista A., Teleshova N., Micsenyi A., Jarvis G.A., Lu W., Porter E., Chang T.L. Neisseria gonorrhoeae-induced human defensins 5 and 6 increase HIV infectivity: role in enhanced transmission // *J. Immunol.* 2008. No. 180 (9). P. 6176–6185.
- 54 Territo M.C., Ganz T., Selsted M.E., Lehrer R. Monocyte-chemotactic activity of defensins from human neutrophils // *J. Clin. Invest.* 1989. No. 84 (6). P. 2017–2020.
- 55 Yang D., Chen Q., Chertov O., Oppenheim J.J. Human neutrophil defensins selectively chemoattract naive T and immature dendritic cells // *J. Leukoc. Biol.* 2000. No. 68 (1). P. 9–14.
- 56 Yang D., Chen Q., Chertov O.D., Bykovskaia S.N., Chen Q., Buffo M.J., Shogan J., Anderson M., Schroder J.M., Wang J.M., Howard O.M.Z., Oppenheim J.J. Beta-defensins: linking innate and adaptive immunity through dendritic and T cell CCR6 // *Science*. 1999. No. 286 (5439). P. 525–528.
- 57 Shi J., Aono S., Lu W., Ouellette A.J., Hu X., Ji Y., Wang L., Lenz S., van Ginkel F.W., Liles M., Dykstra C., Morrison E.E., Elson C.O. A novel role for defensins in intestinal homeostasis: regulation of IL-1 β secretion // *J. Immunol.* 2007. No. 179 (2). P. 1245–1253.
- 58 Rio M.L., Rodríguez-Barbosa J.I. CD103- and CD103+ bronchial lymph node dendritic cells are specialized in presenting and cross-presenting innocuous antigen to CD4+ and CD8+ T cells // *J. Immunol.* 2007. No. 178 (11). P. 6861–6866.
- 59 Merad M., Sathe P., Helft J., Miller J., Mortha A. The dendritic cell lineage: ontogeny and function of dendritic cells and their subsets in the steady state and the inflamed setting // *Ann. Rev. Immunol.* 2013. No. 31. P. 563–604.
- 60 Horowitz M.C., Friedlaender G.E., Qian H.Y. The immune response: the efferent arm // *Clin. Orthop. Relat. Res.* 1996. No. 326. P. 25–34.

61. Ndhlovu Z.M., Kamya P., Mewalal N., Kjøverpris H.N., Nkosi T., Pretorius K., Laher F., Ogunshola F., Chopera D., Shekhar K., Ghebremichael M., Ismail N., Moodley A., Malik A., Leslie A., Goulder P.J., Buus S., Chakraborty A., Dong K., Ndung'u T., Walker B.D. Magnitude and kinetics of CD8+ T-cell activation during hyperacute HIV infection impact viral set point // *Immunity*. 2015. No. 43 (3). P. 591–604.
62. Radebe M., Gounder K., Mokgoro M., Ndhlovu Z.M., Mncube Z., Mkhize L., van der Stok M., Jaggernath M., Walker B.D., Ndung'u T. Broad and persistent Gag-specific CD8+ T-cell responses are associated with viral control but rarely drive viral escape during primary HIV-1 infection // *AIDS*. 2015. Vol. 29, No. 1. P. 23–33.
63. Cocchi F., DeVico A.L., Garzino-Demo A., Arya S.K., Gallo R.C., Lusso P. Identification of RANTES, MIP-1 alpha, and MIP-1 beta as the major HIV-suppressive factors produced by CD8+ T cells // *Science*. 1995. No. 270 (5243). P. 1811–1815.
64. Thurman A.R., Kimble T., Herold B., Mesquita P.M., Fichorova R.N., Dawood H.Y., Fashemi T., Chandra N., Rabe L., Cunningham T.D., Anderson S., Schwartz J., Doncel G. Bacterial vaginosis and subclinical markers of genital tract inflammation and mucosal immunity // *AIDS Res. Hum. Retroviruses*. 2015. No. 31 (11). P. 1139–1152.
65. Anahtar M.N., Byrne E.H., Doherty K.E., Bowman B.A., Yamamoto H.S., Soumillon M., Padavattan N., Ismail N., Moodley A., Sabatini M.E., Ghebremichael M.S., Nusbaum C., Huttenhower C., Virgin H.W., Ndung'u T., Dong K.L., Walker B.D., Fichorova R.N., Kwon D.S. Cervicovaginal bacteria are a major modulator of host inflammatory responses in the female genital tract // *Immunity*. 2015. No. 42 (5). P. 965–976.

Поступила в редакцию/Received by the Editor: 03.12.2022 г.

Авторство:

Вклад в концепцию и план исследования, вклад в подготовку рукописи — А.А. Хрянин. Вклад в анализ данных и выводы, вклад в подготовку рукописи — Г. Ю. Кнорринг. Вклад в сбор данных, вклад в подготовку рукописи — В. К. Бочарова.

Сведения об авторах:

Хрянин Алексей Алексеевич — доктор медицинских наук, профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 630091, Новосибирск, Красный пр., д. 52; президент региональной общественной организации «Ассоциация акушеров-гинекологов и дерматовенерологов»; 630004, Новосибирск, ул. Ленина, д. 55; SPIN 4311–2475; ORCID 0000–0001–9248–8303;

Кнорринг Герман Юрьевич — кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 127473, Москва, Делегатская ул., д. 1; SPIN 1674–4747; ORCID 0000–0003–4391–2889;

Бочарова Валентина Константиновна — врач-ординатор кафедры дерматовенерологии с клиникой федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; ORCID 0000–0003–4671–7288.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

ORIGINAL RESEARCH

УДК 616-002.5:616.98:578.828

<http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2023-15-1-32-40>

ФЕРМЕНТЫ ПУРИНОВОГО МЕТАБОЛИЗМА — БИОМАРКЕРЫ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ ТУБЕРКУЛЕЗНЫХ ПЛЕВРИТОВ У БОЛЬНЫХ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

©¹М. Е. Дьякова*, ²К. Б. Владимиров, ¹Д. С. Эсмедляева, ^{1,3}П. К. Яблонский¹Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии, Санкт-Петербург, Россия²Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия³Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

Цель. Оценить информативность определения активности аденозиндезаминазы и аденозиндезаминазы-2 в диагностике туберкулезных плевритов у больных ВИЧ-инфекцией.

Материалы и методы. Ретроспективно обследовано 378 пациентов с плевральным выпотом: 215 — туберкулезной этиологии (ТП) и 163 пациента — нетуберкулезной этиологии (неТП). В группе «ТП» у 27 пациентов туберкулез был ассоциирован с ВИЧ-инфекцией (ТП/ВИЧ⁺) и у 188 пациентов — нет (ТП/ВИЧ⁻). В плевральном выпоте определяли активность общей аденозиндезаминазы (АДА) и ее изоферментов (АДА-1 и АДА-2).

Результаты и их обсуждение. В группе «ТП» активность общей АДА (95,5 [67,7; 115,4] против 82,0 [59,6; 100,0] ед/л, $p=0,1$), АДА-1 (14,2 [5,8; 20,5] против 12,1 [6,1; 23,7] ед/л, $p=0,9$) и АДА-2 (78,1 [38,1; 93,1] против 62,4 [35,4; 82,2] ед/л, $p=0,1$) не зависела от ВИЧ-статуса. Активность данных показателей определялась выше порогового уровня — общая АДА в 96,3% и в 95,2%, АДА-1 в 25,9% и 30,8% и АДА-2 в 92,6% и 83,3% случаев в группах «ТП/ВИЧ⁺» и «ТП/ВИЧ⁻» соответственно. Получена негативная корреляция между активностью АДА-1 и вирусной нагрузкой ВИЧ в группе больных с туберкулезным плевритом и ВИЧ-инфекцией ($r=-0,45$; $p=0,008$), а также в подгруппе больных ТП/ВИЧ⁺, получавших ($r=-0,9$; $p=0,008$) и не получавших АРВТ ($r=-0,47$; $p=0,04$). Полученные нами результаты показывают, что, повышение активности общей АДА у больных туберкулезным плевритом вне зависимости от наличия/отсутствия ВИЧ-инфекции происходит за счет АДА-2. Таким образом, несмотря на наличие или отсутствие у больных ВИЧ-инфекции, активность общей АДА, АДА-2 зависела от наличия активного туберкулеза. Активность АДА-2 у ВИЧ-инфицированных пациентов, вероятно, также согласуется с важной ролью АДА-2 в клеточных иммунных реакциях.

Заключение. Полученные нами данные свидетельствуют об участии ферментов пуринового метаболизма в патогенезе ВИЧ-инфекции. В то же время активность аденозиндезаминазы не является специфическим биомаркером индивидуальных изменений, характерных для ВИЧ-инфекции. Результаты исследования позволяют утверждать, что определение активности общей аденозиндезаминазы и аденозиндезаминазы-2 является высокоинформативным и диагностически значимым маркером туберкулезного плеврита у ВИЧ-инфицированных пациентов. Информативность определения активности аденозиндезаминазы и аденозиндезаминазы-2 не снижается даже при наличии выраженной иммуносупрессии, что позволяет активно их использовать при проведении диагностических мероприятий и раннем назначении противотуберкулезной терапии.

Ключевые слова: туберкулезный плеврит, ВИЧ-ассоциированный туберкулез, общая аденозиндезаминаза, аденозиндезаминаза-1, 2

*Контакт: Дьякова Марина Евгеньевна, e-mail: marinadyakova@yandex.ru

ENZYMES OF PURINE METABOLISM — BIOMARKERS FOR THE DIAGNOSTICS OF TUBERCULOUS PLEURISY IN PATIENTS WITH HIV INFECTION

©¹M. E. Dyakova*, ²K. B. Vladimirov, ¹D. S. Esmedlyayeva, ^{1,3}P. K. Yablonskiy

¹St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology, St. Petersburg, Russia

²North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia

³St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia

The objective of the study was to evaluate the information content of determining the activity of adenosine deaminase and adenosine deaminase-2 in the diagnosis of tuberculous pleurisy in patients with HIV infection.

Materials and methods. A total of 378 patients with pleural effusion were retrospectively examined. In 215 cases, tuberculous pleurisy was detected (TP); and 163 patients had non-tuberculous pleural effusion (non-TP). As much as 27 patients in the TP group were HIV co-infected (TP/HIV⁺), the remaining 188 patients were HIV — negative (TP/HIV⁻). In all the patients, the activity of total adenosine deaminase (ADA) and its isoenzymes (ADA-1 and ADA-2) in the pleural fluid was determined.

Results and discussion. In the TP group, the activity of total ADA (95.5 [67.7; 115.4] versus 82.0 [59.6; 100.0] U/L, $p=0.1$), ADA-1 (14.2 [5.8; 20.5] versus 12.1 [6.1; 23.7] U/L, $p=0.9$) and ADA-2 (78.1 [38.1; 93.1] versus 62.4 [35.4; 82.2] U/L, $p=0.1$) did not depend on HIV status. The activity of these indicators was determined above the threshold level — total ADA in 96.3% and 95.2%, ADA-1 in 25.9% and 30.8% and ADA-2 in 92.6% and 83.3% of cases in the «TP/HIV⁺» and «TP/HIV⁻» groups, respectively. A negative correlation between ADA-1 activity and HIV viral load in the group of patients with tuberculous pleurisy and HIV infection ($r=-0.45$; $p=0.008$), as well as in the subgroup of TP/HIV⁺ patients who received ($r=-0.9$; $p=0.008$) and in those who didn't receive ART ($r=-0.47$; $p=0.04$) was obtained. Our results show that a total ADA activity increase in the patients with tuberculous pleurisy, regardless of patients' HIV status, occur due to ADA-2. Thus, the increase in activity of total ADA and ADA-2 in our study was caused by active tuberculosis, not by the presence or absence of HIV co-infection. Also, the ADA-2 activity in HIV-infected patients is likely consistent with ADA-2 important role in cellular immune responses.

Conclusion. Our data indicate the participation of purine metabolism enzymes in the pathogenesis of HIV infection. At the same time, adenosine deaminase activity is not a specific biomarker of individual changes characteristic of HIV infection. The study results suggest that the total adenosine deaminase and adenosine deaminase-2 activity increase is a valuable and diagnostically significant marker of tuberculous pleurisy in HIV-infected patients. The value of adenosine deaminase and adenosine deaminase-2 activity remains high even in the patients having severe immunosuppression, which allows them to be actively used for rapid diagnostics and hence, early TB therapy initiation.

Keywords: tuberculous pleurisy, TB/HIV, total adenosine deaminase, adenosine deaminase-1, 2

*Contact: Dyakova Marina Evgenyevna, e-mail: marinadyakova@yandex.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Дьякова М.Е., Владимиров К.Б., Эсмедляева Д.С., Яблонский П.К. Ферменты пуринового метаболизма — биомаркеры для диагностики туберкулезных плевритов у больных ВИЧ-инфекцией // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2023. Т. 15, № 1. С. 32–40, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2023-15-1-32-40>.

Conflict of interest: the authors stated that there is no potential conflict of interest.

For citation: Dyakova M.E., Vladimirov K.B., Esmedlyayeva D.S., Yablonskiy P.K. Enzymes of purine metabolism — biomarkers for the diagnostics of tuberculous pleurisy in patients with HIV infection // *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2023. Vol. 15, No. 1. P. 32–40, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2023-15-1-32-40>.

Введение. По оценкам Всемирной организации здравоохранения, в 2020 г. туберкулез был диагностирован примерно у 5,8 млн человек, при этом 1,5 млн человек умерли (включая лиц с ко-инфекцией ВИЧ). Эти цифры могут быть занижены, поскольку пандемия COVID-19 привела к недоста-

точной диагностике случаев туберкулеза, что, вероятно, приведет к увеличению распространения туберкулезной инфекции и заболевания [1]. ВИЧ-инфекция является одним из основных факторов роста заболеваемости туберкулезом. Вероятность заболеть туберкулезом у больных ВИЧ-инфекцией

повышается в 20–30 раз по сравнению с ВИЧ-негативными пациентами. Иммунодефицит, вызванный ВИЧ-инфекцией, создает благоприятные условия для развития туберкулезного процесса либо усугубляет уже имеющееся заболевание [2, 3].

Вирус иммунодефицита человека поражает иммунную систему и ослабляет защиту от многих инфекций (в том числе туберкулеза) и некоторых типов рака, с которыми может справиться иммунитет здорового человека. ВИЧ-инфекция вызывает изменения в иммунных клетках, продуцирующих иммуносупрессивный аденозин [4, 5]. Внутри- и внеклеточный уровень аденозина регулируется двумя изоферментами аденозиндеаминазы (АДА) — АДА-1 и -2, расщепляющими аденозин до инозина [6]. АДА-1 — преимущественно внутриклеточный фермент, а АДА-2 экспрессируется антигенпрезентирующими клетками при их взаимодействии с Т-лимфоцитами. Исследованиями ряда авторов показано, что способность АДА связываться с иммунными клетками усиливает пролиферацию $CD4^+$ Т-клеток [7, 8].

В последние годы активно проводятся исследования, посвященные оценке диагностической эффективности иммунологических методов высвобождения гамма-интерферона (IGRA: T-SPOT и QuantiFERON-TB Gold) у пациентов с плевритами туберкулезной этиологии. Результаты этих исследований весьма неоднородны и даже противоречивы. Авторы последних исследований показали, что T-SPOT в целом имел диагностическую эффективность, аналогичную АДА и может использоваться в качестве дополнительного теста к АДА для диагностики туберкулезных плевритов [9–11]. При этом руководства ВОЗ, Британской ассоциации по борьбе с ВИЧ (BHIVA) не рекомендуют определять IGRA для дифференциации активного туберкулеза, особенно в странах с его высоким бременем. В то же время в руководстве Европейского центра профилактики и контроля заболеваний (ECDC) предлагается использовать IGRA в качестве дополнительной информации у пациентов с отрицательным результатом мазка мокроты на кислотоустойчивые микобактерии или отрицательный результат посева на *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) [12–14]. В клинических рекомендациях 2022 г. указано, что иммунологические тесты (кожные тесты: внутрикожная проба с туберкулезным аллергеном, проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным и исследование уровня

интерферона-гамма на антигены *Mycobacterium tuberculosis complex* в крови) у лиц с ВИЧ-инфекцией при иммуносупрессии обладают меньшей чувствительностью, чем у лиц с отрицательным статусом ВИЧ, и не позволяют провести дифференцировку между латентной туберкулезной инфекцией и активным туберкулезным поражением любой локализации [15].

Оценка аденозиндеаминазы плевральной жидкости — один из наиболее распространенных биомаркеров для диагностики туберкулеза, поскольку определение активности АДА является недорогим, быстрым тестом с высокой диагностической эффективностью, но его информативность в диагностике туберкулезных плевритов у пациентов с ослабленным иммунитетом вызывает споры из-за широкого диапазона результатов, полученных в ряде исследований [16–18].

Цель. Оценить информативность определения активности аденозиндеаминазы и аденозиндеаминазы-2 в диагностике туберкулезных плевритов у больных ВИЧ-инфекцией.

Материалы и методы. Ретроспективно обследовано 378 пациентов с плевральным выпотом различной этиологии, находившихся на лечении в специализированных стационарах Санкт-Петербурга. У 215 пациентов (медиана (Me) возраста составила 38,0 [32,0; 46,0] лет, 157 мужчин и 58 женщин) диагностирован туберкулезный плеврит (ТП), верифицированный на основании бактериологических и/или гистологических критериев. У 163 пациентов (Me возраста — 57,0 [43,0; 67,0] лет, 97 мужчин и 66 женщин) имел место плеврит иной (нетуберкулезной) этиологии (неТП). В группе с неТП в 3,3 раза чаще ($p=0,000002$) встречались больные старше 55 лет. В группе «ТП» у 27 пациентов туберкулез был ассоциирован с ВИЧ-инфекцией (ТП/ВИЧ⁺) 4Б, и 4В стадии, 188 пациентов были без сочетанной ВИЧ-инфекции (ТП/ВИЧ⁻). На момент выявления туберкулеза антиретровирусную терапию (АРВТ) получали шесть (22,2%) больных. В группе «неТП» плевральный выпот был ассоциирован с ВИЧ-инфекцией только у трех пациентов, один из них на момент госпитализации получал АРВТ.

Уровень $CD4^+$ -лимфоцитов в крови определяли методом проточной цитометрии. Уровень вирусной нагрузки РНК ВИЧ определяли методом полимеразной цепной реакции (ПЦР).

В плевральном выпоте определяли активность ферментов пуринового метаболизма — общую

АДА и ее изоферменты (АДА-1 и АДА-2) спектрофотометрически методом G. Giusti. Согласно полученным ранее данным, за пороговый дискриминантный уровень общей АДА принималось значение, равное 35,0 ед/л и 20,0 ед/л соответственно для АДА-1 и АДА-2 [17].

Для статистического анализа использовали пакет прикладных программ Statistica 7.0 (StatSoftInc, USA). Определяли характер распределения выборок данных и при отклонении от нормального распределения (по критерию Шапиро–Уилка) рассчитывали медиану (Me), первый и третий квартили [Q1; Q3]. Достоверность различий оценивали с помощью U-критерия Манна–Уитни и критерия Крускала–Уоллеса. Наличие корреляций определяли вычислением и оценкой коэффициента Спирмена. Различия, соответствующие $p < 0,05$, считали статистически значимыми.

Обследования выполнены с информированного согласия пациентов.

Результаты и их обсуждение. У больных с ТП по сравнению с больными неТП отмечено статистически значимое увеличение активности общей АДА (82,5 [60,0; 100,0] против 16,8 [11,2; 24,4] ед/л, $p = 0,000000$) за счет повышения активности обоих изоферментов — АДА-1 (12,2 [6,1; 23,0] против 3,6 [1,7; 8,1] ед/л, $p = 0,000000$) и АДА-2 (63,8 [35,6; 84,4] против 10,9 [8,0; 16,0] ед/л, $p = 0,000000$). При этом доля АДА-1 в общей активности АДА у больных с ТП по сравнению с больными неТП статистически значимо снижена (17,1 [8,8; 32,3] против 28,2 [15,2; 41,5] ед/л, $p = 0,00046$), а доля АДА-2 в общей активности АДА, напротив, повышена (82,8 [67,6; 91,1] против 71,8 [58,5; 84,8] ед/л, $p = 0,0005$).

Из 215 больных с ТП активность общей АДА, АДА-1 и АДА-2 выше порогового уровня определялась у 205, 65 и 200 больных, что обеспечивает данным тестам чувствительность 95,3%, 30,2% и 93,0%. Их специфичность составила 91,4%, 94,5% и 87,7%, а диагностическая эффективность — 94%, 58% и 91% соответственно.

В группе «ТП» активность общей АДА (95,5 [67,7; 115,4] против 82,0 [59,6; 100,0] ед/л, $p = 0,1$), АДА-1 (14,2 [5,8; 20,5] против 12,1 [6,1; 23,7] ед/л, $p = 0,9$) и АДА-2 (78,1 [38,1; 93,1] против 62,4 [35,4; 82,2] ед/л, $p = 0,1$) не зависела от ВИЧ-статуса. Активность данных показателей определялась выше порогового уровня — общая АДА в 96,3% и в 95,2%, АДА-1 в 25,9% и 30,8% и АДА-2 в 92,6% и 83,3% случаев в группах «ТП/ВИЧ⁺» и «ТП/ВИЧ⁻» соответственно. Вклад изоферментов в общую активность АДА также не зависел от ВИЧ-статуса ($p > 0,3$).

У больных ВИЧ-инфекцией активность общей АДА и АДА-2 в группе ТП была статистически значимо выше, чем в группе неТП (табл. 1). Уровень CD4⁺-лимфоцитов и вирусная нагрузка между группами статистически значимо не отличалась ($p = 0,28$; 0,74 соответственно). Несмотря на то, что в группе «ТП» вклад активности АДА-2 в общую АДА составил 85%, а в группе «неТП» только 58% ($p = 0,015$), активность общей АДА в группе пациентов с плевритом нетуберкулезной этиологии регистрировалась в большей степени за счет АДА-2.

Статистически значимых различий активности аденозиндеамины у больных ВИЧ-инфекцией в зависимости от стадии заболевания, количества CD4⁺ или вирусной нагрузки выявлено не было (табл. 2).

Таблица 1

Активность аденозиндеамины и ее изоферментов, количество CD4⁺ и вирусная нагрузка у больных ВИЧ-инфекцией

Table 1

Activity of adenosine deaminase and its isoenzymes, CD4⁺ counts and viral load in HIV-infected patients

Показатель	ВИЧ-инфицированные	
	ТП (n=27)	неТП (n=3)
Общая АДА, ед/л	95,5*($p=0,008$) [67,7; 115,4]	18,9 [11,1; 50,6]
АДА-1, ед/л	14,2 [5,8; 20,5]	8,0 [0; 27,5]
АДА-2, ед/л	78,1*($p=0,01$) [38,1; 93,1]	11,1 [10,9; 23,1]
CD4 ⁺ , кл/мкл	154,0 [91,0; 262,0]	101,0 [35,0; 189,0]
Вирусная нагрузка, log копий/мл	8,3 [4,6; 12,0]	5,5 [4,6; 10,7]

Примечание: данные приведены как Me [25%; 75%]; * различия между группами статистически значимы.

Note: data are given as Me [25%; 75%]; * differences between groups are statistically significant.

Таблица 2

Активность аденозиндеаминазы и ее изоферментов, количество CD4⁺ и вирусная нагрузка у больных ВИЧ-инфекцией в зависимости от стадии заболевания

Table 2

Activity of adenosine deaminase and its isoenzymes, C4⁺ counts and viral load in patients depending on the stage of HIV infection

Показатель	Стадии ВИЧ-инфекции	
	4Б (n=20)	4В (n=7)
Общая АДА, ед/л	97,0 [74,3; 114,5]	92,9 [41,8; 119,0]
АДА-1, ед/л	15,3 [6,4; 21,1]	7,1 [4,8; 19,0]
АДА-2, ед/л	81,6 [56,6; 92,9]	74,2 [27,0; 114,0]
CD4 ⁺ , кл/мкл	154,5 [107,5; 279,0]	200,0 [51,0; 256,0]
Вирусная нагрузка, log копий/мл	6,0 [4,6; 11,9]	11,1 [4,6; 14,0]

Примечание: данные приведены как Ме [25%; 75%].

Note: data are given as Me [25%; 75%].

В нашем исследовании больные группы «ТП/ВИЧ⁺» были разделены на подгруппы: получавшие антиретровирусную терапию (ТП/ВИЧ⁺/АРВТ⁺, n=6, 24,0%) и нелеченные больные (ТП/ВИЧ⁺/АРВТ⁻, n=19, 76,0%). В подгруппе «ТП/ВИЧ⁺/АРВТ⁺» определялись статистически значимо выше активность общей АДА и АДА-2 (табл. 3). При этом чувствительность данных тестов между подгруппами не различалась: АДА — 100,0% и 94,7%; АДА-2 — 100,0% и 89,5% в подгруппах, получавших и не получавших антиретровирусную терапию соответственно.

Для оценки активности АДА в зависимости от иммунного статуса больные в группе «ТП/ВИЧ⁺»

были стратифицированы в соответствие с количеством CD4⁺-клеток. При делении CD4⁺-клеток:

— <200 (n=16) и >200 (n=11) клеток/мкл активность общей АДА, АДА-1, АДА-2 определялась выше порогового уровня (в 100,0% и 90,9%; 31,2% и 18,2%; 93,7 и 90,9% случаев соответственно);

— <50 (n=3) и >50 (n=24) клеток/мкл активность общей АДА, АДА-1, АДА-2 определялась выше порогового уровня (в 100,0% и 95,8%; 33,3% и 25,0%; 100,0% и 75,0% случаев соответственно).

Получена негативная корреляция между активностью АДА-1 и вирусной нагрузкой ВИЧ в группе

Таблица 3

Активность аденозиндеаминазы и ее изоферментов, количество CD4⁺ и вирусная нагрузка у больных туберкулезным плевритом и ВИЧ-инфекцией

Table 3

Activity of adenosine deaminase and its isoenzymes, CD4⁺ counts and viral load in HIV-infected patients with tuberculous pleurisy

Показатель	ТП+ВИЧ	
	АРВТ ⁺ (n=6)	АРВТ ⁻ (n=19)
Общая АДА, ед/л	117,3* (p=0,01) [112,6; 128,7]	92,5 [56,1; 98,6]
АДА-1, ед/л	9,1 [4,8; 27,4]	14,2 [5,8; 20,5]
АДА-2, ед/л	102,5* (p=0,004) [38,1; 93,1]	74,1 [27,3; 88,7]
CD4 ⁺ , кл/мкл	241,0 [172,0; 256,0]	130,0 [65,0; 262,0]
Вирусная нагрузка, log копий/мл	10,1 [8,3; 11,1]	4,6 [4,6; 12,1]

Примечание: данные приведены как Ме [25%; 75%]; * различия между группами статистически значимы.

Note: data are given as Me [25%; 75%]; * differences between groups are statistically significant.

больных с туберкулезным плевритом и ВИЧ-инфекцией ($r = -0,45$; $p = 0,008$), а также в подгруппе больных ТП/ВИЧ+, получавших ($r = -0,9$; $p = 0,008$) и не получавших АРВТ ($r = -0,47$; $p = 0,04$). При этом в группе больных с туберкулезным плевритом и ВИЧ-инфекцией выявлена положительная корреляция между долей АДА-2 в общей активности АДА и вирусной нагрузкой ($r = 0,44$; $p = 0,02$).

Диагностическая информативность определения активности аденозиндеаминазы для плевральных выпотов туберкулезной природы у ВИЧ-инфицированных пациентов до сих пор остается спорной [19]. В нашем исследовании в группе больных туберкулезным плевритом активность общей АДА, АДА-1 и АДА-2 не зависела от ВИЧ-статуса. Таким образом, определение активности общей АДА и АДА-2 сохраняет высокую информативность не зависимо от иммунного статуса, что согласуется с исследованием A. Garcia-Zamalloa [20].

Полученные нами результаты показывают, что повышение активности общей АДА у больных туберкулезным плевритом вне зависимости от наличия/отсутствия ВИЧ-инфекции происходит за счет АДА-2. Источником АДА-2 в плевральной жидкости, так же как и в сыворотке крови, являются макрофаги/моноциты, экспрессирующие АДА-2 в ответ на инвазию *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) и повышение уровня внеклеточного аденозина [21, 22]. Известно, что макрофаги являются самой ранней мишенью ВИЧ с последующим инфицированием Т-клеток. Подобно моноцитам, макрофаги устойчивы к цитоплазматическому действию вируса и способны лучше уклоняться от защитного действия иммунной системы при ВИЧ-инфекции. И поэтому инфицированные макрофаги продолжают продуцировать и укрывать ВИЧ в течение более длительного времени [23]. S. M. Hargold и соавт. показали, что макрофаги, выделенные от пациентов, получавших АРВТ, содержат ВИЧ, способный к репликации [24]. Эти данные показывают, что инфицированные макрофаги имеют решающее значение в патогенезе ВИЧ, способствуя передаче вируса от клетки к клетке на ранней стадии, распространению и персистенции по всему телу [7, 25]. A. V. Zavialov и соавт. показали, что повышенная активность АДА-2 в плевральном выпоте у пациентов с Mtb-инфекцией отражает АДА-2 зависимую Т-клеточную пролиферацию и моноцитарно-макрофагальную дифференциацию/пролиферацию [7].

M. Abdi и соавт. показали, что активность АДА-2 в сыворотке значительно выше у пациентов с ко-инфекцией, чем в контрольной группе и у больных с моноинфекцией [26]. В нашем исследовании практически не было ВИЧ-серопозитивных пациентов без ко-инфекций, поэтому сравнительная оценка активности общей АДА и АДА-2 проводилась у больных ВИЧ-инфекцией с плевритами туберкулезной/нетуберкулезной этиологии. Мы показали, что независимо от наличия ВИЧ-инфекции активность АДА, АДА-2 у больных с туберкулезным плевритом значимо выше.

Таким образом, несмотря на наличие или отсутствие у больных ВИЧ-инфекции, активность общей АДА, АДА-2 зависела от наличия активного туберкулеза. Активность АДА-2 у ВИЧ-инфицированных пациентов, вероятно, также согласуется с важной ролью АДА-2 в клеточных иммунных реакциях.

В работах ряда исследователей показано, что у пациентов с ВИЧ-инфекцией, получающих АРВТ, уровни активности АДА в сыворотке и плазме остаются повышенными, хотя и в меньшей степени, что может быть объяснено ко-инфекциями, антиретровирусной токсичностью или просто стойким воспалением и иммунной активацией, вызванными остаточной репликацией вируса, присутствующей даже при успешном лечении [27, 28]. Полученную нами статистически значимо высокую активность общей АДА и АДА-2 у больных с туберкулезным плевритом и ВИЧ-инфекцией, получающих АРВТ, вероятно, можно объяснить тем, что при антиретровирусной терапии ответ АДА зависит как от предшествующего истощения CD4⁺ Т-клеток, так и от препаратов антиретровирусной терапии [29, 30].

В нескольких исследованиях сообщалось об обратной корреляции между активностью АДА-1 и количеством CD4⁺ Т-клеток в плазме и в сыворотке. Репликация вируса также влияет на активность АДА в сыворотке, поскольку она увеличивается с уровнями вирусной нагрузки в плазме [26, 28, 31]. Полученные нами данные свидетельствуют, что определение активности общей АДА и АДА-2 является чувствительным маркером туберкулезного плеврита у ВИЧ-инфицированных больных даже с очень низким числом CD4⁺-клеток. Таким образом, мы не получили статистически значимую корреляцию между активностью АДА-1 и количеством CD4⁺-клеток, что согласуется с исследованиями ряда авторов [18, 19]. Отсутствие корреляции может быть связано с высокой иммунной активацией у ВИЧ-инфицированных пациентов даже с очень

низким количеством $CD4^+$ -клеток [32]. Полученная нами негативная корреляция между активностью АДА-1 и вирусной нагрузкой ВИЧ указывает на то, что ответ организма зависит от иммунологического статуса пациента. Это соответствует данным J. M. Martinez-Navio и соавт., которые доказали, что АДА-1 усиливает $CD3$ -опосредованную пролиферацию Т-клеток ВИЧ-инфицированных больных и что АДА-1 положительно коррелирует с уровнем $CD4^+$ и отрицательно — с вирусной нагрузкой [29]. В то же время выявленная нами положительная корреляция между долей АДА-2 в общей активности АДА и вирусной нагрузкой иллюстрирует, с одной стороны, активность туберкулезного процесса, а с другой — степень тяжести вирусной инфекции.

Как известно, отличительными признаками ВИЧ-инфекции являются прогрессирующая потеря пула $CD4^+$ Т-клеток, хроническое воспаление и постоянная иммунная активация, которые представляют собой иммунопатогенную триаду ВИЧ-инфекции [33]. В целом данные нашего исследова-

ния показывают, что степень повышения активности общей АДА и АДА-2 характеризуют две составляющие этой триады — активность хронического воспаления и иммунную активацию.

Заключение. Полученные нами данные свидетельствуют об участии ферментов пуринового метаболизма в патогенезе ВИЧ-инфекции. В то же время активность аденозиндеамины не является специфическим биомаркером индивидуальных изменений, характерных для ВИЧ-инфекции.

Результаты исследования позволяют утверждать, что определение активности общей аденозиндеамины и аденозиндеамины-2 является высокоинформативным и диагностически значимым маркером туберкулезного плеврита у ВИЧ-инфицированных пациентов. Информативность определения активности аденозиндеамины и аденозиндеамины-2 не снижается даже при наличии выраженной иммуносупрессии, что позволяет активно их использовать при проведении диагностических мероприятий и раннему назначению противотуберкулезной терапии.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. World Health Organization. Global tuberculosis report, 2021. Geneva, Switzerland: WHO, 2021.
2. Герасимова А.А., Пантелеев А.М., Мокроусов И.В. ВИЧ-ассоциированный туберкулез с поражением центральной нервной системы (обзор литературы) // *Медицинский альянс*. 2020. Т. 8, № 1. С. 25–31. [Gerasimova A.A., Panteleev A.M., Mokrousov I.V. HIV-associated tuberculosis with lesions of the central nervous system (literature review). *Medical Alliance*, 2020, Vol. 8, No. 1, pp. 25–31 (In Russ.)]. doi: 10.36422/23076348-2020-8-4-25-31.
3. Нечаева О.Б. Эпидемическая ситуация по ВИЧ-инфекции в России // *Медицинский альянс*. 2019. Т. 7, № 4. С. 6–16. [Nechaeva O.B. The epidemic situation of HIV infection in Russia. *Medical Alliance*, 2019, Vol. 7, No. 4, pp. 6–16 (In Russ.)]. doi: 10.36422/23076348-2019-7-4-6-16.
4. Passos D.F., Bernardes V.M., Silva J.L.G., Schetinger M.R.C., Leal D.B.R. Adenosine signaling and adenosine deaminase regulation of immune responses: impact on the immunopathogenesis of HIV infection // *Purinergic Signalling*. 2018. Vol. 14, No. 4. P. 309–320. doi: 10.1007/s11302-018-9619-2.
5. Ohta A., Sitkovsky M. Extracellular adenosine-mediated modulation of regulatory T cells // *Front Immunol*. 2014. No. 5. P. 1–9. doi: 10.3389/fimmu.2014.00304.
6. Dou L., Chen T.-F., Cowan P.J. Extracellular ATP signaling and clinical relevance // *Clin. Immunol*. 2018. Vol. 188. P. 67–73. doi: 10.1016/j.clim.2017.12.006.
7. Zavialov A.V., Gracia E., Glaichenhaus N., Franco R., Zavialov A.V., Lauvau G. Human adenosine deaminase 2 induces differentiation of monocytes into macrophages and stimulates proliferation of T helper cells and macrophages // *J. of Leukocyte Biology*. 2010. Vol. 88, No. 2. P. 279–290. doi: 10.1189/jlb.1109764.
8. Kaljas Y., Liu C., Skaldin M., Wu C., Zhou Q., Lu Y., Aksentijevich I., Zavialov A. Human adenosine deaminases ADA1 and ADA2 bind to different subsets of immune cells // *Cell. Mol. Life Sci*. 2017. Vol. 74, No. 3. P. 555–570. doi: 10.1007/s00018-016-2357-0.
9. Pang C.-S., Shen Y.-C., Tian P.-W., Zhu J., Feng M., Wan C., Wen F.-Q. Accuracy of the interferon-gamma release assay for the diagnosis of tuberculous pleurisy: an updated meta-analysis // *Peer J*. 2015. Vol. 3, No. 5. P. 951. doi: 10.7717/peerj.951.
10. Yang X., Zhang J., Liang Q., Pan L., Duan H., Yang Y., Li H., Guo C., Sun Q., Jia H., Du B., Wei R., Xing A., Zhang Z., Chen X. Use of T-SPOT. TB for the diagnosis of unconventional pleural tuberculosis is superior to ADA in high prevalence areas: a prospective analysis of 601 cases // *BMC Infect. Dis*. 2021. Vol. 21, No. 1. P. 4. doi: 10.1186/s12879-020-05676-2.
11. Zhang X., Meng Q., Miao R., Huang P. The diagnostic value of T cell spot test and adenosine deaminase in pleural effusion for tuberculous pleurisy: A systematic review and meta-analysis // *Tuberculosis*. 2022. Vol. 135, No. 4. P. 102223. doi: 10.1016/j.tube.2022.102223.

12. WHO World Health Organization. Strategic and technical advisory group for tuberculosis (STAG-TB). Report of the 10th meeting 27–29 Sept. 2010. Rep. Tenth Meet. 2010. (September).
13. British HIV Association guidelines for the management of tuberculosis in adults living with HIV 2019 // *HIV Medicine*. 2019. Vol. 20, No. 6. s2–s83. doi: 10.1111/hiv.12748.
14. ECDC. Use of interferon-gamma release assays in support of TB diagnosis // *Eur. Cent. Dis. Prev. Control*. 2011. doi: 10.2900/38588.
15. *Туберкулез у взрослых*. Клинические рекомендации. 2022. 151 с. [*Tuberculosis in adults*. Clinical guidelines. 2022. 151 p. (In Russ.)]. <https://tubdisp.medicalperm.ru>.
16. Gui X., Xiao H. Diagnosis of tuberculosis pleurisy with adenosine deaminase (ADA): a systematic review and meta-analysis // *Int. J. Clin. Exp. Med*. 2014. Vol. 7, No. 10. P. 3126–3135.
17. Дьякова М.Е., Перова Т.Л., Эсмедляева Д.С., Яблонский П. К. Информативность определения изоферментов аденозиндезаминазы в диагностике туберкулезного плеврита в зависимости от возраста пациентов // *Туберкулез и болезни легких*. 2020. Т. 98, № 11. С. 39–44. [Dyakova M.E., Perova T.L., Esmedlyaeva D.S., Yablonsky P.K. Informative value of determination of adenosine deaminase isoenzymes in the diagnosis of tuberculous pleurisy depending on the age of patients. *Tuberculosis and lung diseases*, 2020, Vol. 98, No. 11, pp. 39–44 (In Russ.)]. doi: 10.21292/2075-1230-2020-98-11-39-44.
18. Baba K., Hoosen A.A., Langeland N., Dyrhol-Riise A.M. Adenosine Deaminase Activity Is a Sensitive Marker for the Diagnosis of Tuberculous Pleuritis in Patients with Very Low CD4 Counts // *PLoS ONE*. 2008. Vol. 3, No. 7. P. e2788. doi: 10.1371/journal.pone.0002788.
19. Yusti G., Fielli M., Gonzalez A., Torales G., Zapata A., Ceccato A. Usefulness of Adenosine Deaminase Assay in Diagnosis of Patients with HIV Infection and Pleural Tuberculosis // *Med. Sci. (Basel)*. 2018. Vol. 6, No. 4. P. 101. doi: 10.3390/medsci6040101.
20. Garcia-Zamalloa A., Vicente D., Arnay R., Arrospe A., Taboada J., Castilla-Rodríguez I., Aguirre U., Múgica N., Aldama L., Aguinagalde B., Jimenez M., Bikuña E., Basauri M.B., Alonso M., Perez-Trallero E., with the Gipuzkoa Pleura Group Consortium. Diagnostic accuracy of adenosine deaminase for pleural tuberculosis in a low prevalence setting: A machine learning approach within a 7-year prospective multi-center study // *PLoS One*. 2021. Vol. 16, No. 11. P. e0259203. doi: 10.1371/journal.pone.0259203.
21. Douek D.C., Brenchley J.M., Betts M.R., Ambrozak D.R., Hill B.J., Okamoto Y., Casazza J.P., Kuruppu J., Kunstman K., Wolinsky S., Grossman Z., Dybul M., Oxenius A., Price D.A., Connors M., Koup R.A. HIV preferentially infects HIV-specific CD4⁺ T cells // *Nature*. 2002. Vol. 417. P. 95–98. doi: 10.1038/417095a.
22. Hashikawa T., Takedachi M., Terakura M., Yamada S., Thompson L.F., Shimabukuro Y., Murakami S. Activation of adenosine receptor on gingival fibroblasts // *J. Dent Res*. 2006. Vol. 85, No. 8. P. 739–744. doi: 10.1177/154405910608500810.
23. Koppensteiner H., Brack-Werner R., Schindler M. Macrophages and their relevance in Human Immunodeficiency Virus Type I infection // *Retrovirology*. 2012. Vol. 9, No. 4. P. 82–93. doi: 10.1186/1742-4690-9-82.
24. Harrold S.M., Wang G., McMahon D.K., Riddler S.A., Mellors J.W., Becker J.T., Caldararo R., Reinhart T.A., Achim C.L., Wiley C.A. Recovery of replication-competent HIV type 1-infected circulating monocytes from individuals receiving antiretroviral therapy // *AIDS. Res. Hum. Retrovir*. 2002. Vol. 18, No. 6. P. 427–434. doi: 10.1089/088922202753614191.
25. Collman R.G., Perno C.F., Crowe S.M., Stevenson M., Montaner L.J. HIV and cells of macrophage/dendritic lineage and other non-T cell reservoirs: new answers yield new questions // *J. Leukocyte Biol*. 2003. Vol. 74, No. 5. P. 631–634. doi: 10.1189/jlb.0703357.
26. Abdi M., Rahbari R., Khatooni Z., Naseri N., Najafi A., Khodadadi I. Serum adenosine deaminase (ADA) activity: a novel screening test to differentiate HIV monoinfection from HIV-HBV and HIV-HCV coinfections // *J. Clin. Lab. Anal*. 2016. Vol. 30. P. 200–203. doi: 10.1002/jcla.21836.
27. Lakshmi L.J., Zephy D., Bhaskar M.V. Adenosine deaminase activity in HIV positive cases // *Int. J. Bioassays*. 2013. Vol. 02. P. 1553–1556. doi: 10.21746/ijbio.2013.12.0011.
28. Chittiprol S., Satishchandra P., Bhimasenarao R.S., Rangaswamy G.R., Sureshbabu S.V., Subbakrishna D.K., Satish K.S., Desai A., Ravi V., Shetty K.T. Plasma adenosine deaminase activity among HIV1 clade C seropositives: relation to CD4 T cell population and antiretroviral therapy // *Clin. Chim. Acta*. 2007. Vol. 377. P. 133–137. doi: 10.1016/j.cca.2006.09.006.
29. Martinez-Navio J.M., Climent N., Pacheco R., Garcia F., Plana M., Nomdedeu M., Oliva H., Rovira C., Miralles L., Gatell J.M., Gallart T., Mallol J., Lluís C., Franco R. Immunological dysfunction in HIV-1-infected individuals caused by impairment of adenosine deaminase-induced costimulation of T-cell activation // *Immunology*. 2009. Vol. 128, No. 3. P. 393–404. doi: 10.1111/j.1365-2567.2009.03121.x
30. Conesa-Buendía F.M., Llamas-Granda P., Atencio P., Cabello A., Górgolas M., Largo R., Herrero-Beaumont G., Mediero A. Adenosine Deaminase as a Biomarker of Tenofovir Mediated Inflammation in Naïve HIV Patients // *Int. J. Mol. Sci*. 2020. Vol. 21, No. 10. P. 3590. doi: 10.3390/ijms21103590.
31. Ipp H., Zemlin A.E., Glashoff R.H., van Wyk J., Vanker N., Reid T., Bekker L.G. Serum adenosine deaminase and total immunoglobulin G correlate with markers of immune activation and inversely with CD4 counts in asymptomatic, treatment-naïve HIV infection // *J. Clin Immunol*. 2013. Vol. 33. P. 605–612. doi: 10.1007/s10875-012-9832-7.

32. Tarhan G., Gumuslu F., Yilmaz N., Saka D., Ceyhan I., Cesur S. Serum adenosine deaminase enzyme and plasma platelet factor 4 activities in active pulmonary tuberculosis, HIV-seropositive subjects and cancer patients // *J. Infect.* 2006. Vol. 52, No. 4. P. 264–268. doi: 10.1016/j.jinf.2005.06.009.
33. Appay V., Sauce D. Immune activation and inflammation in HIV-1 infection: causes and consequences // *J. Pathol.* 2008. Vol. 214. P. 231–241. doi:10.1002/path.2276.

Поступила в редакцию/Received by the Editor: 28.12.2022 г.

Авторство:

Концепция и дизайн исследования — М. Е. Дьякова. Сбор и обработка материала — К. Б. Владимиров, М. Е. Дьякова, Д. С. Эсмедляева. Статистическая обработка — М. Е. Дьякова. Анализ и интерпретация данных — М. Е. Дьякова. Написание текста — М. Е. Дьякова, К. Б. Владимиров. Утверждение окончательного варианта статьи — П. К. Яблонский.

Сведения об авторах:

Дьякова Марина Евгеньевна — д.б.н., старший научный сотрудник федерального государственного бюджетного научного учреждения «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 194064, Санкт-Петербург, Политехническая ул., д. 32; e-mail: marinadyakova@yandex.ru; ORCID 0000–0002–7810–880X;

Владимиров Кирилл Борисович — к.м.н., доцент кафедры фтизиопульмонологии и торакальной хирургии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 191015, Санкт-Петербург, Кирочная ул., д. 41; e-mail: kv2001@yandex.ru;

Эсмедляева Диляра Салиевна — к.б.н., старший научный сотрудник федерального государственного бюджетного научного учреждения «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 194064, Санкт-Петербург, Политехническая ул., д. 32; e-mail: diljara-e@yandex.ru; ORCID 0000–0002–9841–0061;

Яблонский Петр Казимирович — д.м.н., профессор, директор федерального государственного бюджетного научного учреждения «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; декан медицинского факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет»; 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9; e-mail: piotr_yablonskii@mail.ru; ORCID 0000–0003–4385–9643.

УДК 616-002.77-097+615.275.3:616.9:578.834.1

<http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2023-15-1-41-49>

ПРИМЕНЕНИЕ ИНГИБИТОРОВ ЯНУС-КИНАЗ И АНТИИНТЕРЛЕЙКИНОВОЙ ТЕРАПИИ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ ПРИ COVID-19: ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

©^{1,2}Ю. М. Гомон*, ^{2,3}В. В. Стрижелецкий, ^{2,3}И. Г. Иванов, ^{1,3}А. С. Колбин, ⁴А. А. Каляпин, ²А. М. Фахрутдинова, ¹Т. А. Усманова

¹Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

²Больница Святого Великомученика Георгия, Санкт-Петербург, Россия

³Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

⁴IQVIA Россия и СНГ, Санкт-Петербург, Россия

Целью настоящего исследования являлась оценка объемов потребления лекарств из группы антиинтерлейкинов и ингибиторов янус-киназ в период 2018–2021 гг., используемых также как средства упредительной патогенетической терапии COVID-19.

Материалы и методы. На основании данных о фактических продажах в сегментах государственных закупок (включая региональное и федеральное льготное лекарственное обеспечение), а также в сегменте розничных продаж в период 2018–2021 гг., полученных из базы данных IQVIA, произведен их перерасчет в количество установленных дневных доз (DDDs), с расчетом фармакоэпидемиологических показателей «Частота новых случаев назначения», «Кумулятивный риск назначения», а также «Частота назначения в год» для тоцилизумаба, олокизумаба, левилимаба, сарилумаба, канакинумаба, анакинры, барицитиниба, тофацитиниба и упадацитиниба.

Результаты и их обсуждение. Продemonстрирован рост общих объемов продаж во всех сегментах рынка, но в большей части в сегменте региональных закупок, прежде всего связанный с закупкой указанных групп лекарственных средств для терапии COVID-19 в период 2020–2021 гг. Продemonстрировано, что рост числа заболевших, сопровождавшийся расширением практики назначения упредительной патогенетической терапии и привел к двукратному увеличению числа новых случаев назначения ингибиторов янус-киназ и увеличению данного показателя для антиинтерлейкинов в 1,5 раза с учетом расчетного количества пациентов с среднетяжелой и тяжелой формой COVID-19. Пропорционально вырос и кумулятивный риск назначения указанных классов лекарств: для ингибиторов янус-киназ с 14 до 32%, а для антиинтерлейкинов с 38 до 69%. Расчеты показали, что доля лиц старше 18 лет в РФ, которые получили хотя бы одну дозу ингибиторов янус-киназ и антиинтерлейкинов, возросла многократно, в 1000 раз и в 500 раз соответственно.

Заключение. С учетом расширения применения указанных групп лекарственных средств требуется тщательное мониторингирование сведений об их безопасности.

Ключевые слова: ингибиторы янус-киназ; антиинтерлейкиновые лекарственные средства; упредительная патогенетическая терапия; фармакоэпидемиология; новая коронавирусная инфекция

*Контакт: Гомон Юлия Михайловна, gomonmd@yandex.ru

THE USE OF JANUS KINASE INHIBITORS ANTI-INTERLEUKIN THERAPY IN THE RUSSIAN FEDERATION WITH COVID-19: PHARMACOEPIDEMIOLOGICAL STUDY

©^{1,2}Yu. M. Gomon*, ^{2,3}V. V. Strizheletsky, ^{2,3}I. G. Ivanov, ^{1,3}A. S. Kolbin, ⁴A. A. Kalyapin, ²A. M. Fakhrutdinova, ¹T. A. Usmanova

¹Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia

²St. George the Martyr City hospital, St. Petersburg, Russia

³St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia

⁴IQVIA Russia and CIS, St. Petersburg, Russia

The objective of this study was to assess the volume of consumption of anti-interleukins and janus kinase inhibitors in the period 2018–2021, used as well as preventive pathogenetic therapy of COVID-19.

Materials and methods. Based on actual sales data in the segments of public procurement (including regional and federal preferential drug provision) and retail sales segment in the period 2018–2021, obtained from the IQVIA database. All data was recalculated into the number of established daily doses (DDD), with the calculation of pharmacoepidemiological indicators «Incidence of prescribing drugs», «Cumulative risk of prescribing drugs», as well as «Prescribing prevalence per year» for tocilizumab, olokizumab, levilumab, sarilumab, kanakinumab, anakinra, baricitinib, tofacitinib and upadacitinib.

Results and discussion. The growth of total sales volumes was demonstrated in all market segments, but mostly in the segment of regional purchases, primarily related to the purchase of these groups of medicines for COVID-19 therapy in the period 2020–2021. It was demonstrated that the increase in the number of cases, accompanied by the expansion of prescribing preventive pathogenetic therapy, led to a twofold increase in the number of new cases of prescribing of janus kinase inhibitors and an increase in this indicator for anti-interleukins by 1.5 times, taking into account the estimated number of patients with moderate and severe COVID-19. The cumulative risk of prescribing these classes of drugs increased proportionally: for JAK inhibitors from 14 to 32%, and for anti-IL drugs from 38 to 69%. Calculations showed that the proportion of people over 18 years of age in the Russian Federation who received at least one dose of janus kinase inhibitors and anti-interleukins increased many times, in 1000 times and 500 times.

Conclusions. Taking into account the expansion of the use of these groups of medicines, careful monitoring of information about their safety is required.

Keywords: janus kinase inhibitors; anti-interleukin drugs; preventive pathogenetic therapy; pharmacoepidemiology; new coronavirus infection

*Contact: Gomon Yulia Mikhailovna, gomonmd@yandex.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Гомон Ю.М., Стрижелецкий В.В., Иванов И.Г., Колбин А.С., Каляпин А.А., Фахрутдинова А.М., Усманова Т.А. Применение ингибиторов янус-киназ и антиинтерлейкиновой терапии в Российской Федерации при COVID-19: фармакоэпидемиологическое исследование // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2023. Т. 15, № 1. С. 41–49, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2023-15-1-41-49>.

Conflict of interest: the authors stated that there is no potential conflict of interest.

For citation: Gomon Yu.M., Strizheletsky V.V., Ivanov I.G., Kolbin A.S., Kalyapin A.A., Fakhrutdinova A.M., Usmanova T.A. The use of janus kinase inhibitors anti-interleukin therapy in the Russian Federation with COVID-19: pharmacoepidemiological study // *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2023. Vol. 15, No. 1. P. 41–49, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2023-15-1-41-49>.

Введение. В феврале 2020 г. Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) с целью «ускорения разработки эффективных диагностических тестов, вакцин и лекарственных средств» было принято решение о необходимости наращивания темпов научно-исследовательской и инновационной деятельности в связи с COVID-19 (COronaVIrus Disease 2019) [1]. В рамках этой деятельности началась работа по поиску новых и перепрофилированию уже существующих лекарственных средств (ЛС), потенциально эффективных в отношении COVID-19. С. Huang и соавт. и Х. Хи и соавт., проанализировав лабораторные показатели пациентов с тяжелым течением COVID-19 в госпиталях Китая, показали, что повышенные уровни интерлейкина-6 (ИЛ-6, англ. Interleukin 6; IL-6; Serum Interleukin-6) в значительной степени связаны с неблагоприятными

клиническими исходами, включая госпитализацию в отделение интенсивной терапии, ОРДС (острый респираторный дистресс-синдром) и смерть. Высказано предположение, что формирование «цитокинового шторма» потенциально можно предупредить использованием ЛС, блокирующих действие ИЛ-6, которые уже применяли в случаях развития цитокинового шторма при проведении CAR-T терапии (chimeric antigen receptor T cell, Т-клетки с химерным антигенным рецептором) [2–4]. Предварительные данные использования тоцилизумаба в клинической практике при COVID-19 продемонстрировали его положительное влияние в отношении показателя выживаемости [3]. В РФ начиная с марта 2020 г. на основании публикаций об опыте применения тоцилизумаба в Китае в рамках временных методических рекомендаций по профилактике, диагностике и лечению новой

коронавирусной инфекции (версия 4) блокатор рецептора к ИЛ-6 тоцилизумаб был рекомендован к применению в качестве средства упредительной патогенетической терапии COVID-19 [2, 3, 5].

В дальнейшем к средствам патогенетической упредительной терапии среднетяжелого и тяжелого течения COVID-19 были отнесены и другие блокаторы рецептора ИЛ-6 (сарилумаб, левилимаб), блокаторы ИЛ-6 (олокизумаб), а также блокаторы ИЛ-1 (англ. Interleukin-1, IL-1) — анакинра и канакинумаб.

Позднее в качестве средств упредительной патогенетической терапии были рекомендованы ЛС из группы ингибиторов янус-киназ (англ. janus kinases, JAKs, ЯК) [6, 7]. Проведенные клинические исследования (АСТТ-2, CoV-BARRIER) продемонстрировали клиническую эффективность барицитиниба при COVID-19 в отношении смертности пациентов [8, 9]. В настоящее время из ингибиторов ЯК в качестве средств упредительной терапии в РФ, кроме барицитиниба, используют тофацитиниб и упадацитиниб. В то же время ВОЗ, Национальным институтом здоровья Великобритании (англ. National Institute for Health and Care Excellence, NICE) применение иммуносупрессивной терапии рекомендовано только у пациентов с тяжелым и критическим течением COVID-19, а в качестве ЛС средств применяются только тоцилизумаб, сарилумаб и барицитиниб [10, 11].

В РФ для большинства указанных ЛС применение при COVID-19 до сих пор остается off-label. Только для тоцилизумаба, олокизумаба, левилимаба, анакинра и барицитиниба COVID-19 внесен в качестве показания в инструкциях по медицинскому применению [4]. Обращает на себя внимание тот факт, что изменения претерпели не только разделы, касающиеся показаний к применению, но и разделы, описывающие противопоказания к назначению указанных групп ЛС.

В настоящее время как в РФ, так и в мире отсутствуют данные об объемах потребления ЛС, входящих в схемы упредительной патогенетической терапии, при оказании помощи пациентам с COVID-19. С целью оценки реальной клинической практики (РКП, англ. real-world data, RWD) применения используемых терапевтических подходов необходимо проведение фармакоэпидемиологических исследований. Для этих целей возможно применение вспомогательных методов фармакоэпидемиологических исследований, к которым относят количественный обзор применения лекарст-

венных средств (англ. Drug Utilization Review, DUR) [12]. Цель количественного обзора — оценка различных аспектов использования лекарственных средств в рамках определенной системы здравоохранения, региона или группы лекарств. Количественная оценка потребления проводится с использованием АТС (англ. Anatomical Therapeutic Chemical) — классификации, которая позволяет получать RWD о потреблении ЛС независимо от стоимости, а также количества единиц ЛС в упаковке; сравнивать данные о потреблении между разными медицинскими организациями, регионами, странами; оценивать тенденции потребления с течением времени. АТС-классификация представляет собой пятиуровневую систему, которая позволяет присвоить уникальный код для каждого лекарственного средства, содержащего одинаковые международные непатентованные названия (МНН) лекарств с одинаковой активностью в определенной лекарственной форме.

Для нормирования потребления количественные показатели переводят в установленные дневные дозы (англ. defined-daily doses, DDDs), которые представляют собой среднюю суточную поддерживающую дозу ЛС при использовании его по основному показанию у взрослых [13]. DDDs являются ценными инструментами для описания совокупного потребления ЛС, при этом важно отметить, что DDD — это не клинически рекомендуемая терапевтическая доза, а исключительно мера нормирования. Это означает, что она не обязательно отражает фактическое суточное использование [14]. Кроме расчета DDDs, возможно применение и других методик проведения фармакоэпидемиологического анализа. Так, с учетом реформирования ингибиторов ЯК и анти-ИЛ могут быть применены такие показатели, как «Частота новых случаев назначения ЛС», «Кумулятивный риск назначения ЛС», а также «Частота случаев назначения ЛС в год» [14]. Частота новых случаев назначения ЛС — показатель числа новых потребителей ЛС, рассчитываемая как:

$$\text{Частота новых случаев назначения ЛС} = \frac{\text{Число новых потребителей ЛС}}{\text{Число пациентов} \times \text{Количество лет наблюдения}} \quad (1).$$

Кумулятивный риск назначения ЛС демонстрирует риски (%) назначения пациентам из целевой популяции рассматриваемого ЛС. Рассчитывается как доля новых потребителей ЛС, по отношению к популяции пациентов, не получавших лечение:

$$\text{Кумулятивный риск назначения ЛС} = \frac{\text{Число новых потребителей ЛС} \times 100\%}{\text{Численность пациентов, не получавших лечение}} \quad (2).$$

Частота назначения ЛС в год описывает долю населения, принимающего ЛС в определенный момент времени в течение года. Рассчитывается как:

$$\text{Частота назначения ЛС в год} = \frac{\text{Число лиц, которым назначено ЛС}}{\text{Численность населения}} \quad (3).$$

Таким образом, числитель включает и новых, и постоянных потребителей ЛС, в то время как в качестве знаменателя используется общая численность населения.

Целью настоящего исследования являлась оценка объемов потребления ЛС из группы анти-ИЛ и ингибиторов ЯК как средств упредительной патогенетической терапии COVID-19 в РФ.

Материалы и методы. Из базы данных IQVIA была выгружена информация о ежегодных закупках в сегментах государственных закупок, дополнительного лекарственного обеспечения, розничных продажах тоцилизумаба, сарилумаба, олокизумаба, канакинумаба, левилимаба, анакинры, барицитиниба, тофацитиниба, упадацитиниба в РФ в период 2018–2021 гг. Далее количественные единицы были переведены в DDDs с использованием общепринятых формул. Также рассчитаны показатели «Частота новых случаев назначения ЛС», «Кумулятивный риск назначения ЛС» и «Частота назначения ЛС в год». Первые два показателя рассчитаны в популяции пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением COVID-19 (2020–2021 гг.), «Частота назначения ЛС в год» — по отношению к взрослому населению РФ в период 2018–2021 гг.

Для двух ЛС (олокизумаб и левилимаб) данные по DDDs отсутствуют, в связи с чем пересчет номинальных количеств в установленные дневные дозы для них не проводили. При расчетах учитывали средние курсовые дозы (СКД) для применения по показанию «Лечение COVID-19». В случаях применения при хронических неинфекционных заболеваниях расчет осуществляли исходя из средней суточной дозы с учетом кратности введения:

$$\text{Количество пролеченных пациентов} = \frac{\text{Количество ЛС (мг)}}{\text{Суточная доза (мг)} \times 365} \quad (4).$$

При расчете количества взрослых пациентов со среднетяжелой и тяжелой формой COVID-19 в РФ учитывали данные государственного статистического наблюдения, согласно которым порядка 10% пациен-

тов составляют пациенты детского возраста, 22–30% — переносят заболевание в среднетяжелой или тяжелой форме [15, 16]. Таким образом, в РФ в 2020 г. расчетное число лиц, со среднетяжелым и тяжелым течением COVID-19 составило 852 930 чел., в 2021 г — 1 790 708 человек. При расчете показателя «Частота назначения ЛС в год» учитывали численность взрослого населения РФ согласно государственному статистическому наблюдению [17].

При проведении исследования учитывали, что на стационарном этапе приобретение указанных ЛС осуществляется за счет региональных бюджетов, на амбулаторном — за счет межбюджетных трансфертов из федерального бюджета [13, 18].

Результаты и их обсуждение. Сведения о количестве DDDs лекарств из группы ингибиторов ЯК и анти-ИЛ в период 2018–2021 гг. во всех сегментах рынка приведены в табл. 1–3.

Согласно данным, представленным в табл. 1–3, видно, что продажи ЛС из групп анти-ИЛ и ингибиторов ЯК, рекомендованных к использованию при COVID-19, в период 2018–2021 гг. возросли во всех сегментах рынка. В рамках обеспечения льготных категорий граждан из федерального и региональных бюджетов наблюдалась тенденция к планомерному увеличению объемов закупок для всех ЛС на всем периоде наблюдения, вероятно, за счет расширения показаний к применению (см. табл. 2).

С учетом существующей системы финансирования оказания медицинской помощи при COVID-19 как на амбулаторном, так и на стационарном этапе, многократный рост объемов потребления в период 2020–2021 гг. наблюдался в сегменте закупок из средств региональных бюджетов (см. табл. 1). Ранее 2020 г. количество ингибиторов ЯК и анти-ИЛ ЛС, за исключением тоцилизумаба, приобретенных за счет средств региональных бюджетов, было минимальным.

Отмечен многократный рост потребления ингибиторов ЯК (прежде всего барицитиниба) и тоцилизумаба в период 2020–2021 гг. в сегменте розничных продаж (см. табл. 3), вероятно, также связанный с COVID-19.

Результаты расчета частоты новых случаев назначения (рассчитаны на 10 тыс. человеко-лет) и кумулятивного риска назначения ингибиторов ЯК и анти-ИЛ среди пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением НКИ представлены в табл. 4.

Исходя из данных, представленных в табл. 4, видно, что рост числа заболевших, сопровождавшийся расширением практики назначения упреди-

Таблица 1

Количество DDD лекарств из группы ингибиторов ЯК и анти-ИЛ, закупленных за счет средств региональных бюджетов (без учета федерального и регионального льготного обеспечения) в 2018–2021 гг.

Table 1

Number of DDD drugs from the group of UC inhibitors and anti-IL purchased at the expense of budget revenues (excluding federal and preferential budgets) in 2018–2021

Код по АТХ	МНН	DDD, мг	2018	2019	2020	2021
M01	Тоцилизумаб	20	149 694	142 081	1 494 533	1 292 508
	Сарилумаб	14,3	0	8 398	215 863	576 870
	Олокизумаб			Не кодирован		
	Анакинра	100	0	0	210	54 103
L04C	Левилимаб			Не кодирован		
	Канакинумаб	2,7	292	154	200	53 055
L04X	Тофацитиниб	10	24 808	25 256	243 040	1 305 192
	Упадацитинб	15	0	0	728	109 340
	Барицитиниб	4	0	0	597 968	2 233 196
Итого ингибиторов ЯК			24 808	25 256	841 736	3 647 728
Итого анти-ИЛ			149 986	150 633	1 710 806	1 976 488

Примечание: ЯК — янус-киназа; анти-ИЛ — антиинтерлейкиновые лекарственные средства; МНН — международное непатентованное название; DDD — установленная дневная доза; АТХ — анатомо-терапевтическая классификация.

Note: JAK, Janus kinase; anti-IL — anti-interleukin drugs; INN — international non-proprietary name; DDD is the established daily dose; ATH — anatomical and therapeutic classification.

тельной патогенетической терапии, привел к двукратному увеличению числа новых случаев назначения ингибиторов ЯК и увеличению данного показателя для анти-ИЛ в 1,5 раза. Пропорционально возрос и кумулятивный риск назначения

Исходя из результатов, приведенных в табл. 5 видно, что доля лиц старше 18 лет в РФ, которые получили хотя бы одну дозу ингибиторов ЯК и анти-ИЛ, возросла многократно: для ингибиторов ЯК — с 0,0004–0,0009% в 2018–2019 гг.

Таблица 2

Количество DDD лекарств из группы ингибиторов ЯК и анти-ИЛ, закупленных за счет средств федерального и регионального бюджетов в рамках дополнительного лекарственного обеспечения в 2018–2021 гг.

Table 2

The number of DDD drugs from the group of UC inhibitors and anti-IL purchased at the expense of the federal and regional budgets as part of additional drug provision in 2018–2021

Код по АТХ	МНН	DDD, мг	2018	2019	2020	2021
M01	Тоцилизумаб	20	280 776	457 543	330 683	417 131
	Сарилумаб	14,3	0	3711	766	50 784
	Олокизумаб			Не кодирован		
	Анакинра	100	0	77	858	298
L04C	Левилимаб			Не кодирован		
	Канакинумаб	2,7	64 500	116 111	129 777	168 055
L04X	Тофацитиниб	10	166 600	354 452	390 096	499 632
	Упадацитинб	15	0	0	4704	17 052
	Барицитиниб	4	0	1848	56 784	113 470
Итого ингибиторов ЯК			166 600	356 300	451 584	630 154
Итого @анти-ИЛ			345 276	577 442	462 084	636 268

Примечание: ЯК — янус-киназа; анти-ИЛ — антиинтерлейкиновые лекарственные средства; МНН — международное непатентованное название; DDD — установленная дневная доза; АТХ — анатомо-терапевтическая классификация.

Note: JAK, Janus kinase; anti-IL — anti-interleukin drugs; INN — international non-proprietary name; DDD is the established daily dose; ATH — anatomical and therapeutic classification.

указанных классов ЛС: для ингибиторов ЯК — в 2,3 раза, для анти-ИЛ — в 1,8 раза.

Расчет ежегодной частоты случаев назначения анти-ИЛ и ингибиторов ЯК в период 2018–2021 гг. представлен в табл. 5.

до 0,09–0,3% в 2020–2021 гг. (в 1000 раз); для анти-ИЛ — с 0,0013–0,0015% в 2018–2019 гг. до 0,2–0,59% в 2020–2021 гг. (в 500 раз).

Проведенное нами фармакоэпидемиологическое исследование продемонстрировало многократное

Таблица 3

Количество DDD лекарств из группы ингибиторов ЯК и анти-ИЛ, проданных в розницу в 2018–2021 гг.

Table 3

The number of DDD drugs from the group of UC inhibitors and anti-IL sold in retail in 2018–2021

Код по АТХ	МНН	DDD, мг	2018	2019	2020	2021
M01	Тоцилизумаб	20	587	838	12 122	4328
	Сарилумаб	14,3	0	571	3920	948
	Олокизумаб			Не кодирован		
	Анакинра	100	0	0	0	0
L04C	Левелимаб			Не кодирован		
	Канакинумаб	2,7		9	0	0
L04X	Тофацитиниб	10	2492	4592	5712	0
	Упадацитиниб	15	0	0	84	5068
	Барицитиниб	4	0	0	14 364	66 528
Итого ингибиторов ЯК			2492	4592	20 160	71 596
Итого анти-ИЛ			587	1418	16 042	5276

Примечание: ЯК — янус-киназа; анти-ИЛ — антиинтерлейкиновые лекарственные средства; МНН — международное непатентованное название; DDD — установленная дневная доза; АТХ — анатомо-терапевтическая классификация.

Note: JAK, Janus kinase; anti-IL — anti-interleukin drugs; INN — international non-proprietary name; DDD is the established daily dose; ATH — anatomical and therapeutic classification.

увеличение всех индикаторов потребления как для ингибиторов ЯК, так и для анти-ИЛ лекарственных средств в период 2018–2021 гг. Это связано с увеличением частоты назначения указанных групп ЛС в популяции пациентов с COVID-19. При этом кумулятивный риск назначения указанных групп ЛС пациентам с COVID-19 в период

оперативного реагирования, необходимого в условиях экстренного перепрофилирования ЛС, так как любое ЛС, применяемое вне зарегистрированных показаний, может иметь другой профиль безопасности, в том числе с ранее неизвестными, более часто встречающимися или серьезными нежелательными реакциями.

Таблица 4

Результаты расчета частоты новых случаев назначения на 10 тыс. человеко-лет и кумулятивного риска назначения ингибиторов ЯК и анти-ИЛ у пациентов с НКИ среднетяжелого и тяжелого течения

Table 4

The results of calculating the frequency of new prescriptions per 10 thousand person-years and the cumulative risk of prescribing UC inhibitors and anti-IL in patients with moderate and severe UCI

Показатель	Ингибиторы ЯК		Анти-ИЛ	
	2020	2021	2020	2021
Частота новых случаев назначения ЛС на 10 тыс. человеко-лет	1267	2446	2756	4084
Кумулятивный риск назначения ЛС, %	14	32	38	69

Примечание: ингибиторы ЯК — ингибиторы янус-киназ; анти-ИЛ — антиинтерлейкиновая терапия; ЛС — лекарственные средства.

Note: JC inhibitors — Janus kinase inhibitors; anti-IL — anti-interleukin therapy; drugs — medicines.

2020–2021 гг. увеличился для ингибиторов ЯК с 14 до 32%, а для анти-ИЛ ЛС — с 38 до 69%.

Многokrатно выросла и доля лиц, которым были назначены анти-ИЛ (в 500 раз) и ингибиторы ЯК (в 1000 раз), среди взрослого населения в сравнении с периодом до пандемии.

Такая широкая практика назначения ЛС безусловно требует тщательного сбора сведений об их безопасности. Мониторинг сообщений о нежелательных реакциях в режиме реального времени имеет большое значение для обеспечения

Ранее в рамках проведенных систематических обзоров с мета-анализом данных нами было продемонстрировано, что ни анти-ИЛ, ни ингибиторы ЯК не увеличивают риски инфекционных осложнений у пациентов с COVID-19 [10, 11]. Более того, для ингибиторов ЯК отношение рисков серьезных нежелательных явлений в группах сравнения составило 0,82 (95% ДИ: 0,69–0,96; $p=0,02$), а отношение рисков «Инфекций и инвазий» — 0,78 (95% ДИ: 0,63–0,97; $p=0,03$); в обоих случаях результат был в пользу применения ингибиторов янус-киназ [10].

Ежегодная частота случаев назначения анти-ИЛ и ингибиторов ЯК в период 2018–2021 гг.

Таблица 5

Annual frequency of prescription of anti-IL and UC inhibitors in the period 2018–2021

Table 5

Показатель	2018	2019	2020	2021
Расчетное число лиц, получающих ингибиторы ЯК, абс.	531	1057	109 337	439 830
Расчетное число лиц, получающих анти-ИЛ, абс.	1204	1754	236 166	733 353
Численность взрослого населения в РФ, млн чел.	116 566	116 379	115 787	123 376
Частота назначения ингибиторы ЯК в год	0,000004	0,000009	0,0009	0,003
Частота случаев назначения анти-ИЛ в год	0,000013	0,000015	0,002	0,0059

Примечание: ингибиторы ЯК — ингибиторы янус-киназ; анти-ИЛ — антиинтерлейкиновые лекарственные средства.

Note: JC inhibitors — Janus kinase inhibitors; anti-IL — anti-interleukin drugs.

В то же время недавний анализ базы данных ВОЗ по безопасности ЛС [19] продемонстрировал, что при применении ингибиторов ЯК о случаях инфекционных осложнений сообщалось чаще, чем ожидалось в соответствии с данными о безопасности, полученными в рамках рандомизированных клинических исследований [20]. Так, было зарегистрировано значительное увеличение числа сообщений по сравнению с предшествующими периодами для вирусных (прежде всего герпетической и гриппозной), грибковых и микобактериальных инфекций с преимущественным поражением дыхательных и мочевыводящих путей.

В РФ в период с 04.2020 по 07.2021 в Аналитическую информационную систему Росздравнадзора поступило 2249 сообщений в отношении ЛС, применяемых при COVID-19. После проверки сообщений на предмет дублирования информации, корректности указанного показания к назначению ЛС (для лечения COVID-19), проверки необходимого минимума информации в финальный анализ вошли 393 сообщения: 86 из них касались безопасности олокумаба, 29 — тоцилизумаба, 3 — барицитиниба [21]. С учетом 500-кратного роста случаев назначения анти-ИЛ и 1000-кратного — ингибиторов ЯК в период 2018–2021 гг. указанное число сообщений ничтожно мало и свидетельствует о крайне низкой информированности врачей о необходимости направления сообщений о случаях развития нежелательных явлений лекарственной терапии.

Безусловно, требуется проведение длительных наблюдательных исследований для оценки как эффективности, так и безопасности применения ЛС из групп анти-ИЛ и ингибиторов ЯК в популяции пациентов с COVID-19, что позволит ограничить их применение популяцией пациентов, для которых польза от применения будет многократно превышать возможных риски.

Заключение. В период 2018–2021 гг. отмечен рост потребления ЛС из групп анти-ИЛ и ингибиторов ЯК во всех сегментах рынка как в рамках применения при хронических неинфекционных заболеваниях, так и в рамках пандемии НКИ в период 2020–2021 гг.

Кумулятивный риск назначения ингибиторов ЯК в период пандемии НКИ среднетяжелого и тяжелого течения за 1 год (2020–2021 гг.) возрос с 14 до 32%, а для анти-ИЛ — с 38 до 69%.

Для ингибиторов ЯК показатель частоты случаев назначения вырос в 1000 раз, с 0,0004–0,0009% в 2018–2019 гг. до 0,09–0,3% в 2020–2021 гг.; для анти-ИЛ — в 500 раз, с 0,0013–0,0015% в 2018–2019 гг. до 0,2–0,59% в 2020–2021 гг.

С учетом расширения практики назначения указанных групп ЛС как при хроническом применении (случаи применения при хронической неинфекционной патологии), так и разово/короткими курсами (в рамках терапии НКИ) требуются усилия по сбору данных о безопасности указанной терапии.

Ограничения исследования

1. С учетом отсутствия данных о дозировках ЛС, используемых в качестве средств упредительной патогенетической терапии у пациентов с COVID-19 в реальной клинической практике, в расчет взяты средние значения, что могло повлиять на расчетные фармакоэпидемиологические показатели. Более того, клинические рекомендации не исключают их совместное применение у одного и того же пациента.

2. При расчетах учтено население старше 18 лет. В то время как для ряда заболеваний (полиартрикулярный ювенильный идиопатический артрит, системный ювенильный идиопатический артрит, атопический дерматит и др.) рассматриваемые ЛС могут применяться и у пациентов детского возраста.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- ВОЗ наращивает темпы научно-исследовательской и инновационной деятельности в связи с новым коронавирусом. [WHO is accelerating research and innovation in response to the novel coronavirus. (In Russ.)]. <https://www.who.int/ru/news/item/06-02-2020-who-to-accelerate-research-and-innovation-for-new-coronavirus>.
- Huang C., Wang Y., Li X. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China // *Lancet*. 2020. Vol. 395, No. 10223. P. 497–506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
- Xu X., Han M., Li T. et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2020. Vol. 117, No. 20. P. 10970–10975. doi: 10.1073/pnas.2005615117.
- Bonifant C. et al. Toxicity and management in CAR T-cell therapy // *Mol. Ther. Oncolytics*. 2016. Vol. 3. P. 16011.
- Временные клинические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (версия 4) от 27.02.2020. [Interim clinical guidelines. Prevention, diagnosis and treatment of a new coronavirus infection (version 4) from 02/27/2020. <http://nasci.ru/?id=10618&download=1> (In Russ.)].
- Государственный реестр лекарственных средств. <https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx?s=&m=mnn>. [State register of medicines. <https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx?s=&m=mnn> (In Russ.)].
- Ghoreschi K., Laurence A., O'Shea J.J. Janus kinases in immune cell signaling // *Immunol. Rev*. 2009. Vol. 1. P. 273–287.
- Liu K.D., Gaffen S.L., Goldsmith M.A. JAK/STAT signaling by cytokine receptors // *Curr. Opin. Immunol*. 1998. Vol. 3. P. 271–278.
- Kalil A.C., Patterson T.F., Mehta A.K. et al. ACTT-2 Study Group Members. Baricitinib plus Remdesivir for Hospitalized Adults with COVID-19 // *N. Engl. J. Med*. 2021. Vol. 384, No. 9. P. 795–807. doi: 10.1056/NEJMoa2031994.
- 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, 2022. 340 с. [On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population in the Russian Federation in 2021: State report. Moscow: Publishing house: Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare, 2022. 340 p. (In Russ.)].
- Гомон Ю.М., Колбин А.С., Стрижелецкий В.В. и др. Систематический обзор и метаанализ данных по безопасности антиинтерлейкиновой терапии COVID-19 // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2022. Т. 2. С. 93–107. [Gomon Yu.M., Kolbin A.S., Strizheletsky V.V. et al. Systematic review and meta-analysis of data on the safety of anti-interleukin therapy for COVID-19. *Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy*, 2022, Vol. 2, pp. 93–107 (In Russ.)]. doi: 10.36488/cmac.2022.2.93-107.
- Marconi V.C., Ramanan A.V., de Bono S. et al.; COV-BARRIER Study Group. Efficacy and safety of baricitinib for the treatment of hospitalised adults with COVID-19 (COV-BARRIER): a randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled phase 3 trial // *Lancet Respir. Med*. 2021. Vol. 9, No. 12. P. 1407–1418. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00331-3.
- Распоряжение Правительства РФ от 28.10.2021 № 3050-р «О выделении Минздраву России в 2021 году бюджетных ассигнований на предоставление иных межбюджетных трансфертов из федерального бюджета бюджетам субъектов Российской Федерации и бюджету г. Байконура в целях со финансирования расходных обязательств субъектов РФ и г. Байконура по финансовому обеспечению мероприятий по приобретению лекарственных препаратов для лечения пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), получающих медицинскую помощь в амбулаторных условиях, в соответствии с временными методическими рекомендациями Минздрава России Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». [Decree of the Government of the Russian Federation of October 28, 2021 No. 3050-р «On the allocation of budgetary allocations to the Ministry of Health of Russia in 2021 for the provision of other interbudgetary transfers from the federal budget to the budgets of the constituent entities of the Russian Federation and the budget of the city of Baikonur in order to co-finance the expenditure obligations of the constituent entities of the Russian Federation and the city Baikonur on financial support for the purchase of medicines for the treatment of patients with a new coronavirus infection (COVID-19) receiving medical care on an outpatient basis, in accordance with the interim guidelines of the Ministry of Health of Russia Prevention, diagnosis and treatment of a new coronavirus infection (COVID-19)» (In Russ.)].
- Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). Вып. 19. Пульмонология / под ред. А. Г. Чучалина, А. Л. Хохлова. М.: Видокс, 2018. 408 с. (Библиотека Российского национального конгресса. Человек и лекарство). [Federal guidelines for the use of medicines (formulary system). Issue 19. Pulmonology / ed. A. G. Chuchalina, A. L. Khokhlova. Moscow: Publishing house Vidoks, 2018. 408 p. (Library of the Russian National Congress. Man and medicine) (In Russ.)].
- Здравоохранение в России. 2021: стат. сб. / Росстат. М., 2021. 171 с. [Health care in Russia. 2021: Stat. sb. / Rosstat. Moscow, 2021. 171 p (In Russ.)].
- WHO Collaborating Centre for Drug Statistics. <https://www.whocc.no/>
- Распоряжение Правительства РФ от 07.04.2022 № 789-р «О распределении иных межбюджетных трансфертов, предоставляемых в 2022 году из бюджета Федерального фонда обязательного медицинского страхования бюджетам территориальных фондов обязательного медицинского страхования субъектов Российской Федерации и г. Байконура на дополнительное финансовое обеспечение медицинской помощи, оказанной лицам, застрахованным по обязательному медицинскому страхованию, в том числе с заболеванием и (или) подозрением на заболевание новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), в рамках реализации территориальных программ обязательного медицинского страхования в 2021–2022 годах». [Decree of the Government of the Russian Federation of April 7, 2022 No. 789-р «On the distribution of other interbudgetary transfers provided in 2022 from the budget of the Federal Compulsory Medical Insurance Fund to the budgets of the territorial compulsory medical insurance funds of the constituent entities of the Russian Federation and the city of Baikonur for additional financial support for medical care provided to persons insured under compulsory health insurance, including those with a disease and (or) suspected illness with a new coronavirus infection (COVID-19), as part of the implementation of territorial compulsory health insurance programs in 2021–2022» (In Russ.)].
- Rasmussen L., Wettermark B., Steinke D., Pottegård A. Core concepts in pharmacoepidemiology: Measures of drug utilization based on individual-level drug dispensing data // *Pharmacoepidemiol. Drug. Saf*. 2022. Vol. 31, No. 10. P. 1015–1026. doi: 10.1002/pds.5490.
- Hoisnard L., Lebrun-Vignes B., Maury S. et al. Adverse events associated with JAK inhibitors in 126,815 reports from the WHO pharmacovigilance database // *Sci. Rep*. 2022. Vol. 12, No. 1. P. 7140. doi: 10.1038/s41598-022-10777-w.

20. Гомон Ю.М., Колбин А.С., Стрижелецкий В.В. и др. *Систематический обзор с метаанализом безопасности ингибиторов янус-киназы в отношении рисков развития вторичных бактериальных инфекций*. [Gomon Yu.M., Kolbin A.S., Strizheletsky V.V. et al. *A systematic review with a meta-analysis of the safety of Janus kinase inhibitors in relation to the risks of developing secondary bacterial infections*. doi: 10.18565/therapy.2022.4.91-100 (In Russ.)].
21. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. Available at <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>. Accessed 01Sep2022.

Поступила в редакцию/Received by the Editor: 02.02.2023 г.

Финансирование. Исследование не имело финансовой поддержки.

Financing. The study did not have financial support.

Авторство: Вклад в разработку концепции и плана исследования — Гомон Ю.М., Колбин А.С., Стрижелецкий В.В., Иванов И.Г. Вклад в сбор и обработку данных — Гомон Ю.М., Каляпин А.А., Фахрутдинова А.М., Усманова Т.А. Вклад в подготовку рукописи — Гомон Ю.М., Колбин А.С., Каляпин А.А., Стрижелецкий В.В., Иванов И.Г.

Сведения об авторах:

Гомон Юлия Михайловна — доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; врач — клинический фармаколог Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Больница Святого Великомученика Георгия»; 194354, Санкт-Петербург, Северный пр., д. 1; e-mail: gomonmd@yandex.ru; ORCID 0000–0001–7704–9900;

Стрижелецкий Валерий Викторович — доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской хирургии медицинского факультета федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет»; 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9; главный врач Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Больница Святого Великомученика Георгия»; 194354, Санкт-Петербург, Северный пр., д. 1; ORCID 0000–0002–1838–9961; WoS ResearcherID: G-6004-2015; SPIN-код 9802–2920;

Колбин Алексей Сергеевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и доказательной медицины федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; профессор кафедры фармакологии, медицинского факультета федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет»; 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9; e-mail: Alex.kolbin1971@gmail.com; ORCID 0000–0002–1919–2909;

Каляпин Антон Андреевич — директор департамента по развитию бизнеса и взаимодействию с поставщиками общества с ограниченной ответственностью «Айкьювиа Солюшнс»; 127018, Москва, ул. Двинцев, д. 12, к. 1, этаж 4, пом. 1, комн. 8; e-mail: Anton.Kalyapin@IQVIA.com; ORCID 0000–0003–4881–2991;

Усманова Татьяна Андреевна — научный сотрудник кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; e-mail: smirnovatatyana01@gmail.com;

Фахрутдинова Айгуль Минсалиховна — врач-терапевт, пульмонолог отделения терапии Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Больница Святого Великомученика Георгия»; 194354, Санкт-Петербург, Северный пр., д. 1; e-mail: aya8698@icloud.com.

УДК 616.98:578.828

<http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2023-15-1-50-59>

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ И ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ИСХОДА ПРОГРЕССИРУЮЩЕЙ МНОГООЧАГОВОЙ ЛЕЙКОЭНЦЕФАЛОПАТИИ У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ

©^{1,2}А. В. Покровская*, ²Е. А. Самотолкина, ¹С. В. Матосова, ¹Д. Е. Киреев, ¹Э. А. Домонова, ²С. Л. Вознесенский, ¹Т. Н. Ермак, ³Е. С. Самотолкина, ^{3,4}Ю. Г. Пархоменко, ³О. А. Тишкевич

¹Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия

²Российский университет дружбы народов, Москва, Россия

³Инфекционная клиническая больница № 2 Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

⁴Российский научный центр хирургии имени академика Б. В. Петровского, Москва, Россия

Цель. Анализ клинико-лабораторных особенностей прогрессирующей многоочаговой лейкоэнцефалопатии (ПМЛ), определяющих прогноз исхода болезни у ВИЧ-инфицированных пациентов.

Материалы и методы. Ретроспективный анализ историй болезни ВИЧ-инфицированных пациентов с поражением ЦНС за 2015–2017 гг. и динамическое наблюдение пациентов с ВИЧ-инфекцией и поражением ЦНС в 2018–2019 гг., проходивших стационарное лечение в отделении интенсивной терапии (ОИТ) Инфекционной клинической больницы № 2 Департамента здравоохранения г. Москвы.

Результаты и их обсуждение. Из 196 пациентов с поражением ЦНС у 124 (63%) выявлен JСРyV в спинномозговой жидкости (СМЖ) — исследуемая группа (JСРyV⁺), у 72 пациентов JСРyV не обнаружен — группа сравнения (JСРyV⁻). Отмечены поздние сроки госпитализации, преимущественно в группе JСРyV⁺ (среднее — 58±6 дней). У большинства пациентов наблюдался глубокий иммунодефицит, в группе JСРyV⁺ число пациентов с количеством CD4<200 клеток/мкл было достоверно больше, чем в группе JСРyV⁻ (87,8% и 75,8%, p<0,05). Только 22% пациентов получали антиретровирусную терапию (АРТ) до госпитализации. Основные клинические проявления ПМЛ в исследовании: параличи и парезы конечностей, нарушение речи, нарушение когнитивных функций в сочетании с общемозговой симптоматикой при отсутствии менингеальных знаков. У 87,8% пациентов с ДНК JСРyV в СМЖ не обнаружены другие возбудители, в группе пациентов без ПМЛ выявление инфекционных агентов в СМЖ тоже было редким (14,3%). Заболевание закончилось летальным исходом для 78% пациентов группы JСРyV⁺ и 72% группы JСРyV⁻, p>0,05. Шанс выживаемости выше в 2,5 раза для пациентов, госпитализированных в срок менее 14 дней после ухудшения состояния (OR=2,468 [95% ДИ 1,244–4,898]). При CD4<200 кл./мкл шанс летального исхода в 5,5 раз выше, чем при более высоких показателях CD4 (OR=5,449 [95% ДИ 2,388–12,431]). Не выявлено связи между концентрацией ДНК JСРyV и РНК ВИЧ в СМЖ и их влияния на исход заболевания.

Заключение. Прогноз выживаемости при ПМЛ в период лечения в ОИТ ухудшался для пациентов, госпитализированных после 14 дней от появления первых симптомов и имеющих количество CD4<200 кл./мкл. Раннее начало АРТ всем ВИЧ-позитивным лицам значительно повлияет на сокращение числа пациентов с оппортунистическими инфекциями и улучшит прогноз продолжительности жизни.

Ключевые слова: полиомавирус человека 2 типа, JСРyV-инфекция, прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия, ПМЛ, ВИЧ-инфекция

*Контакт: Покровская Анастасия Вадимовна, pokrovskaya_av@mail.ru

CLINICAL AND LABORATORY FEATURES AND PROGNOSTIC FACTORS FOR OUTCOME OF PROGRESSIVE MULTIFOCAL LEUKOENCEPHALOPATHY IN HIV-INFECTED PATIENTS

©^{1,2}А. В. Покровская*, ²Е. А. Самотолкина, ¹С. В. Матосова, ¹Д. Е. Киреев, ¹Э. А. Домонова, ²С. Л. Вознесенский, ¹Т. Н. Ермак, ³Е. С. Самотолкина, ^{3,4}Ю. Г. Пархоменко, ³О. А. Тишкевич

¹Central Research Institute of Epidemiology of Rospotrebnadzor, Moscow, Russia

²Peoples Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia

³Infectious Clinical Hospital No. 2 of the Department of Health of Moscow, Moscow, Russia⁴Petrovsky National Research Center of Surgery (Petrovsky NRCS), Moscow, Russia

Objective: To analyze clinical and laboratory features to predict the outcome of progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) in HIV-infected patients.

Materials and methods: Retrospective analysis of medical histories of HIV-infected patients with CNS lesions in 2015–2017, and dynamic monitoring of HIV patients with CNS lesions in 2018–2019, who were intensive care unit (ICU) in Infectious Clinical Hospital No. 2 of the Department of Health of Moscow.

Results and discussion: A total 196 patients with encephalitis/meningoencephalitis: 124 (63%) patients with detected JCPyV in the cerebrospinal fluid (CSF) — study group (JCPyV⁺), 72 patients with undetectable JCPyV in CSF — comparison group (JCPyV⁻). Late terms of hospitalization were noted, mainly in the JCPyV⁺ group (mean — 58±6 days). The majority of patients had severe immunodeficiency, in the JCPyV⁺ group the number of patients with CD4<200 cells/μl was significantly higher than in the JCPyV⁻ group (87.8% and 75.8%, p<0.05). Only 22% of patients received antiretroviral therapy (ART) prior to hospitalization. The main clinical manifestations of PML in the study were: paralysis and paresis of the limbs, speech impairment, cognitive disorders in combination with cerebral symptoms in the absence of meningeal signs. In 87.8% patients with positive JCPyV DNA no other pathogens were detected in the CSF; in the patients without PML the detection of infectious agents in the CSF was also rare (14.3%). The disease led to the death for 78% patients in the JCPyV⁺ group and 72% JCPyV⁻ group, p>0.05. The chance of survival was 2.5 times higher for patients admitted to hospital less than 14 days after deterioration (OR=2.468 [95% CI: 1.244–4.898]). Patients with CD4<200 cells/μL were 5.5 times more chance to die than patients with higher CD4 rates (OR=5.449 [95% CI: 2.388–12.431]). There was no relationship between the concentration of JCPyV DNA and HIV RNA in the CSF and their impact for the disease outcome.

Conclusion: Survival prognosis for PML during treatment in ICU was worse for patients hospitalized after 14 days from the onset of symptoms and with CD4<200 cells/μL. Early ART initiation for all HIV-positive individuals significantly reduces the number of opportunistic infections and improve life expectancy.

Keywords: Human polyomavirus 2, JCPyV infection, progressive multifocal leukoencephalopathy, PML, HIV infection.

*Contact: Pokrovskaya Anastasia Vadimovna, pokrovskaya_av@mail.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Покровская А.В., Самотолкина Е.А., Матосова С.В., Киреев Д.Е., Домонова Э.А., Вознесенский С.Л., Ермак Т.Н., Самотолкина Е.С., Пархоменко Ю.Г., Тишкевич О.А. Клинико-лабораторные особенности и прогностические факторы исхода прогрессирующей многоочаговой лейкоэнцефалопатии у ВИЧ-инфицированных пациентов // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2023. Т. 15, № 1. С. 50–59, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2023-15-1-50-59>.

Conflict of interest: the authors stated that there is no potential conflict of interest.

For citation: Pokrovskaya A.V., Samotolkina E.A., Matosova S.V., Kireev D.E., Domonova E.A., Voznesenskiy S.L., Ermak T.N., Samotolkina E.S., Parkhomenko Yu.G., Tishkevich O.A. // *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2023. Vol. 15, No. 1. P. 50–59, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2023-15-1-50-59>.

Введение. В России продолжается эпидемия ВИЧ-инфекции, и вследствие увеличения числа ВИЧ-инфицированных лиц возрастает и частота регистрации оппортунистических заболеваний. На 31 декабря 2021 г. в стране проживали 1 137 596 россиян с лабораторно установленным диагнозом ВИЧ-инфекции. За весь период наблюдения умерли 27% всех зарегистрированных инфицирован-

ных ВИЧ россиян. При этом постоянно возрастает количество больных, умерших вследствие вторичных заболеваний¹. В 2018 г. в Российской Федерации умерли 36 868 больных ВИЧ-инфекцией, что составило 57% всех смертей, вызванных инфекционной патологией. Основными причинами летальных исходов являлись вторичные инфекции [1].

¹ Справка «ВИЧ-инфекция в Российской Федерации на 31 декабря 2021 г.», ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, 2022, <http://www.hivrussia.info/dannye-po-vich-infektsii-v-rossii/>

Прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия (ПМЛ) является одним из самых тяжелых оппортунистических заболеваний центральной нервной системы (ЦНС), вызывается *Human polyomavirus 2* (JCPyV) и характеризуется очаговой демиелинизацией. JCPyV широко распространен среди людей в форме бессимптомного носительства, антитела к нему обнаруживаются по разным данным у 40–85% людей [2, 3]. ДНК JCPyV определяется в моче у 20–30% иммунологически здоровых взрослых [4]. Остается предметом дискуссий, является ли JCPyV-инфекция латентно персистирующей в ЦНС или же ПМЛ возникает в результате гематогенного распространения возбудителя из других органов в головной мозг на фоне снижения иммунитета. В настоящее время в научных публикациях обсуждается возможная роль JCPyV не только в развитии ПМЛ, но и в этиологии опухолей, преимущественно головного мозга [3].

До 1980 г. ПМЛ диагностировалась крайне редко, в основном у пациентов с лимфомиелопрлиферативными заболеваниями, злокачественными опухолями, на фоне применения иммуносупрессивной терапии. На сегодняшний день основной причиной возникновения ПМЛ является иммунодефицит, вызванный ВИЧ [5]. До применения антиретровирусной терапии (АРТ) для лечения ВИЧ-инфекции ПМЛ диагностировалась у 3–7% пациентов с иммунодефицитом и зачастую приводила к летальному исходу [6]. По данным статистики ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора среди СПИД-индикаторных заболеваний в России в 2019 г. ПМЛ составляла 0,9%¹.

Клиническая картина ПМЛ характеризуется различной неспецифической неврологической симптоматикой, проявляющейся преимущественно очаговыми симптомами в сочетании с прогрессирующей энцефалопатией, деменцией или поведенческими нарушениями, сходными с другими вторичными поражениями ЦНС при ВИЧ-инфекции. Для установления диагноза большое значение имеют лучевые методы исследования головного мозга, предпочтение отдается МРТ.

Данные литературы показывают, что рутинные параметры спинномозговой жидкости (СМЖ) обычно остаются в пределах референсных значений при ПМЛ без ВИЧ-инфекции. Возможно умеренное повышение белка и количества клеток

до двузначного цитоza, обусловленное сочетанной инфекцией ВИЧ и JCPyV [7]. Подобные изменения СМЖ характерны и для энцефалитов, вызванных другими оппортунистическими агентами [2, 8].

Ключевым для диагностики ПМЛ является обнаружение ДНК JCPyV в СМЖ. До начала активного применения АРТ диагностическая чувствительность ПЦР составляла 72–92%, а специфичность — 92–100%. По некоторым данным, на фоне АРТ чувствительность ПЦР ДНК JCPyV снизилась до 58–60% [9, 10].

Вероятно, реальная распространенность ПМЛ шире, чем представлено в статистике, что связано с отсутствием в рутинной практике наборов для выявления JCPyV методом ПЦР. По нашим данным, среди 563 больных ВИЧ-инфекцией, находившихся под наблюдением в отделении интенсивной терапии ГБУЗ города Москвы «Инфекционная клиническая больница № 2 Департамента здравоохранения г. Москвы» (ИКБ № 2) в 2018 г., ПМЛ диагностирована у 2,1% пациентов [8].

Количественное определение ДНК JCPyV в СМЖ может добавить дополнительную информацию для прогноза ПМЛ у пациентов без ВИЧ-инфекции и ВИЧ-инфицированных пациентов, не получающих АРТ. Но взаимосвязь между количеством JCPyV в СМЖ и прогнозом заболевания менее ясна у пациентов, получающих АРТ [11–14]. На сегодняшний день также нет однозначных данных о связи интенсивности репликации ДНК JCPyV и наличия в СМЖ других возбудителей оппортунистических инфекций и/или РНК ВИЧ. Одно из исследований показало, что совместное инфицирование культуры клеток астроцитов JCPyV и ВИЧ приводит к снижению репликации ВИЧ и небольшому увеличению репликации JCPyV в этих клетках [15].

Основным методом неспецифической профилактики и лечения ПМЛ при ВИЧ-инфекции считается АРТ [4, 16]. Однако в большинстве случаев даже на фоне эффективной терапии прогноз у пациентов с развившейся клинической симптоматикой ПМЛ неблагоприятный, в течение нескольких месяцев заболевание, как правило, приводит к летальному исходу или тяжелой инвалидизации, хотя описаны и случаи полного выздоровления после ПМЛ [5, 17].

В исследовании, проведенном в Испании среди ВИЧ-позитивных пациентов с ПМЛ, количество

¹ Информационный бюллетень № 45 «ВИЧ-инфекция», ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, 2020, <http://www.hivrussia.info/elektronnye-versii-informatsionnyh-byulletenij/>

CD4-лимфоцитов было единственной переменной, для которой исследователи выявили прогностическое значение. Шанс смерти был в 2,7 раза выше для пациентов с количеством CD4 < 100 клеток/мкл по сравнению с пациентами, у которых количество CD4-лимфоцитов превышало данный показатель [18].

Цель. Анализ клинико-лабораторных особенностей ПМЛ, определяющих прогноз исхода болезни у ВИЧ-инфицированных пациентов.

Материалы и методы. Проведены ретроспективный анализ историй болезни ВИЧ-инфицированных пациентов, госпитализированных с поражением ЦНС (энцефалит, менингоэнцефалит) в отделение интенсивной терапии (ОИТ) ИКБ № 2 за период 2015–2017 гг., и динамическое наблюдение и обследование пациентов с установленным диагнозом ВИЧ-инфекции и поражением ЦНС, проходивших стационарное лечение в ОИТ ИКБ № 2 в период 2018–2019 гг.

Обследование и лечение пациентов проводилось согласно клиническим рекомендациям и стандартам оказания медицинской помощи при ВИЧ-инфекции¹. В качестве дополнительных методов диагностики поражения ЦНС (этиологической верификации) проводилось качественное и количественное определение методом ПЦР с гибридизационно-флуоресцентной детекцией результатов анализа в режиме «реального времени» в СМЖ ДНК JCRyV и других возбудителей, включая ДНК вирусов герпеса человека 1, 2, 3, 4, 5 и 6А/В типа; ДНК *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*; ДНК *Toxoplasma gondii*; ДНК *Cryptococcus neoformans*; ДНК *Mycobacterium tuberculosis complex*; ДНК *Listeria monocytogenes*, и также количественное определение РНК ВИЧ в СМЖ с использованием наборов реагентов производства ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора.

Статистическая обработка результатов осуществлена в программе Excel. Проведен расчет математической средней, медианы, минимальных и максимальных значений, стандартной ошибки, анализ таблиц сопряженности с расчетом χ^2 Пирсона или точного критерия Фишера. Различия считались достоверно значимыми при $p < 0,05$. Для выявления связей между предположительными факторами исхода использован корреляционный анализ. Проведен расчет и оценка отношения шансов и отношения рисков. Построены кривые выживаемости Каплана–Мейера для группы исследования и сравнения.

Некоторым ограничением нашего исследования было отсутствие возможности наблюдения пациентов после выписки из стационара для оценки дальнейшей выживаемости и клинико-лабораторной динамики.

Результаты и их обсуждение. Всего в исследование включено 196 пациентов с клинической картиной поражения ЦНС, из них исследуемую группу составили 124 (63%) пациента с обнаруженной ДНК JCRyV в СМЖ (группа JCRyV⁺). В группу сравнения были включены 72 пациента с симптомами энцефалита/менингоэнцефалита, у которых JCRyV в СМЖ не был обнаружен (группа JCRyV⁻).

Пациенты группы исследования и сравнения были сопоставимы по основным демографическим показателям, но в группе JCRyV⁻ и среди мужчин значительно преобладали лица с анамнезом употребления парентеральных психоактивных веществ, $p < 0,05$ (табл. 1).

Примерно у четверти пациентов обеих групп (JCRyV⁺ 24,2%; JCRyV⁻ 23,6%) диагноз ВИЧ-инфекции был впервые установлен в течение 30 дней до госпитализации или непосредственно во время пребывания в стационаре. При этом в группе JCRyV⁺ преобладали пациенты с продолжительностью жизни с ВИЧ более 5 лет (41,1%), в группе JCRyV⁻ таких лиц было 27,8% ($p < 0,001$). Максимальный стаж ВИЧ-инфекции в исследуемой группе составил 23 года, в группе сравнения — 19 лет.

Половина пациентов (54,2%) в группе с положительным JCRyV в СМЖ, для которых удалось выяснить анамнез ($n = 120$), поступили в стационар спустя более месяца после ухудшения самочувствия, и лишь 10,8% были госпитализированы в течение первых 7 дней заболевания, 23,3% — в течение 14 дней, среднее — 58 ± 6 дней. В группе сравнения ($n = 69$) поздние сроки госпитализации наблюдались достоверно реже (в течение 7 дней — 32,9%; в течение 14 дней — 47%; более 30 дней — 21,4%; среднее — 36 ± 6 дней), $p < 0,001$.

При обследовании на иммунный статус у больных обеих групп наблюдался глубокий иммунодефицит, но в группе JCRyV⁺ число пациентов с количеством CD4 < 200 кл./мкл было достоверно больше, чем в группе сравнения, $p < 0,05$. В группе с положительным JCRyV ($n = 123$) средний уровень CD4-лимфоцитов на момент госпитализации составил 93 ± 15 (0–1457) кл./мкл, медиана — 40 кл./мкл. В группе JCRyV⁻ ($n = 62$) средний

¹ https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/79_1.

Основные демографические характеристики пациентов в исследовании

Таблица 1

Table 1

Demographic characteristics of patients in the study						
Показатель	Все пациенты (n=196)		Группа JСРyV+ (n=124)		Группа JСРyV- (n=72)	
	М	Ж	М	Ж	М	Ж
Пол пациентов (М — мужчины Ж — женщины)	126 (64,3%)	70 (35,7%)	76 (61,3%)	48 (38,7%)	50 (69,4%)	22 (30,6%)
Возраст, годы	39,2±0,7 (18–62), медиана — 38,5 Среднее — 39,3±0,5 (18–62), медиана — 39	39,4±0,8 (27–61), медиана — 39 Среднее — 39,3±0,5 (18–62), медиана — 39	39,3±0,9 (18–60), медиана — 40,5 Среднее — 39,3±0,7 (18–61), медиана — 40	39,2±1,1 (27–61), медиана — 38,5 Среднее — 39,3±0,7 (18–61), медиана — 40	39±1,1 (26–62), медиана — 37,5 Среднее — 39,2±0,8 (26–62), медиана — 38	39,7±1,1 (31–49), медиана — 39,5 Среднее — 39,2±0,8 (26–62), медиана — 38
Установленные пути зараже- ния (n=122)	ПИН* — 58 (73,4%) ПИН — 75 (61,5%) Половой — 47 (38,5%)	ПИН — 17 (39,5%) ПИН — 17 (39,5%) Половой — 17 (39,5%)	ПИН — 34 (65,4%) ПИН — 34 (65,4%) Половой — 40 (49%)	ПИН — 8 (26,7%) ПИН — 8 (26,7%) Половой — 40 (49%)	ПИН — 24 (89%) ПИН — 24 (89%) Половой — 7 (17,5%)	ПИН — 9 (69,2%) ПИН — 9 (69,2%) Половой — 7 (17,5%)

*ПИН — потребители инъекционных наркотических веществ.

*ПИН — injecting drug users.

показатель CD4-лимфоцитов был 158 ± 27 (0–1040), медиана — 83 кл./мкл (рис. 1).

Большинство (81,2%) пациентов, обследованных на определение вирусной нагрузки ВИЧ (n=186), имели количество РНК ВИЧ в плазме крови более 1000 копий/мл. В группе JСРyV+ концентрация РНК ВИЧ составляла более 100 000 копий/мл

(12 больных) в группе JСРyV-. Длительность АРТ, назначенной до госпитализации, варьировала от 8 дней до 10 лет. При этом 30% больных с длительностью терапии дольше 24 недель имели вирусную нагрузку ВИЧ выше 1000 копий/мл, что, наиболее вероятно, является следствием низкой приверженности лечению. АРТ была начата в отделении 76% не получавших лечение ранее в группе JСРyV+ и 44% — в группе JСРyV-.

Основные клинические симптомы поражения ЦНС представлены в табл. 2. У пациентов с ПМЛ достоверно чаще встречались парез/паралич конечностей, нарушение речи, нарушение когнитивных функций, а менингеальные симптомы значительно реже, чем у пациентов с неподтвержденной ПМЛ.

Кроме неврологической симптоматики, у 51% пациентов группы JСРyV+ и у 43% пациентов группы JСРyV- с одинаковой частотой отмечалась лихорадка до 38,0° С и выше ($p>0,05$), что считается нетипичным для ПМЛ. В нашем исследовании это, наиболее вероятно, объясняется значительной долей пациентов, имеющих сочетанные вторичные заболевания, преимущественно с поражением легких (77% всех участников исследования).

В группе JСРyV+ МРТ головного мозга выполнена 72 (58%) пациентам, из них у 69% обнаружены типичные для ПМЛ изменения (асимметричные множественные диффузно-очаговые поражения подкорковых структур белого вещества головного мозга), 57 (46%) пациентам проведена КТ головного мозга, по результатам которой у 46% установлены признаки ПМЛ.

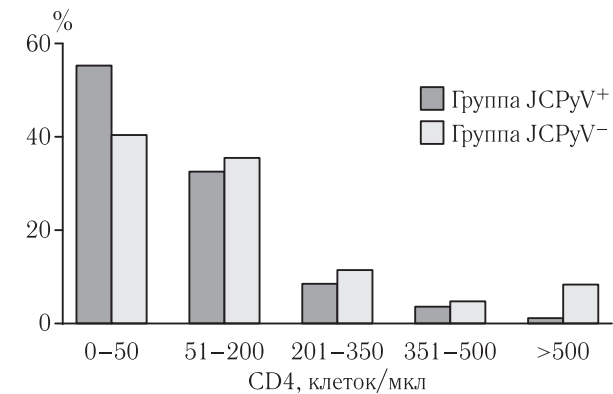


Рис. 1. Количество CD4-лимфоцитов у пациентов обеих групп

Fig. 1. CD4 count in patients in the study

у 55,3% обследованных, менее 500 копий/мл — у 13%, в среднем — $468\,664\pm88\,484$ копий/мл, максимальный показатель — 9 026 101 копий/мл. Лишь у 22,2% пациентов в группе JСРyV- уровень вирусной нагрузки ВИЧ был менее 500 копий/мл, у большинства (60,2%) показатель превышал 100 000 копий/мл, в среднем — $486\,292\pm115\,904$, максимум — 5 623 000 копий/мл, $p>0,05$.

Всего 22% пациентов получали АРТ до госпитализации: 25% (31 человек) в группе JСРyV+ и 17%

Основные клинические проявления поражения центральной нервной системы

Таблица 2

Table 2

The main clinical manifestations of CNS lesions

Показатель	Группа JCPyV ⁺ (n=124), %	Группа JCPyV ⁻ (n=72), %	p
Очаговая симптоматика:	98	76	>0,05
<i>парез/паралич конечностей*</i>	72	35	<0,001
<i>нарушение речи</i>	60	26	<0,001
шаткость походки/ нарушение координации	32	10	>0,05
<i>нарушение когнитивных функций</i>	39	24	<0,05
нарушение зрения	17	4	>0,05
нарушение глотания	6	3	>0,05
парез лицевого нерва	33	11	>0,05
Общемозговая симптоматика	88	94	>0,05
<i>Менингеальные симптомы</i>	17	42	<0,001

* Курсивом выделены показатели, для которых получены статистически достоверные различия.

* Indicators in italics for which statistically significant differences were obtained.

В группе JCPyV⁻ КТ головного мозга проведено 47 (65%) пациентам: характерных для ПМЛ данных не обнаружили у 37 (из них у 6 изменений в головном мозге не выявлено), нельзя исключить ПМЛ по описанию — 9, вероятно наличие ПМЛ — 1. У пациентов данной группы, которым была выполнена МРТ головного мозга (22 человека, 31%), получены следующие результаты: данных, свидетельствующих о ПМЛ, нет — 6 (из них у 2 изменений в головном мозге не выявлено), нельзя исключить ПМЛ по описанию — 12, описание соответствует ПМЛ — 4.

Таким образом, в нашем исследовании среди пациентов с ПМЛ, установленной по наличию клинической картины и результатам обнаружения ДНК JCPyV в СМЖ, диагноз чаще совпадал с результатами МРТ, чем КТ ($p < 0,05$).

При анализе СМЖ у 87,8% пациентов с ПМЛ не обнаружены нуклеиновые кислоты каких-либо возбудителей, кроме JCPyV. Другие возбудители оппортунистических инфекций: ДНК вируса Эпштейна–Барр (ВЭБ) — 7,3%; ДНК вируса герпеса 1/2 — 1,6%, ДНК цитомегаловируса человека (ЦМВ) — 1,6%, ДНК вируса герпеса 3 — 0,8%, ДНК вируса герпеса человека 6А/В — 0,8%, ДНК *T. gondii* — 0,8%. У одного пациента одновременно обнаружены ДНК трех разных возбудителей в СМЖ: JCPyV, ЦМВ, ВЭБ. В группе пациентов без ПМЛ выявление инфекционных агентов в СМЖ тоже было редким (14,3%), определены: ДНК *T. gondii* — 4,3%; ДНК ВЭБ — 2,9%; ДНК *L. monocytogenes* — 1,4%; ДНК *C. neoformans* — 5,7%.

На основании сочетания клинико-инструментальных методов у пациентов JCPyV, для которых нет дан-

ных об обнаружении инфекционных агентов в СМЖ, клинические диагнозы распределились следующим образом: энцефалит неуточненной этиологии — 34; ВИЧ-энцефалит — 7; менингоэнцефалит неуточненный — 7; энцефалит неуточненный, клиническая ПМЛ — 4; очаговые поражения головного мозга неуточненные — 4; токсоплазмоз головного мозга — 2; криптококковый менингоэнцефалит — 1; туберкулезный менингоэнцефалит — 1; нейрорлейкемия — 1.

У большинства (87,9%) пациентов с наличием только ДНК JCPyV в СМЖ определялись нормальные показатели цитоза, что было достоверно чаще по сравнению с больными, у которых обнаружены возбудители других оппортунистических инфекций в СМЖ (60%), и у пациентов без выявленных возбудителей инфекций ЦНС (75%), $p < 0,05$. Повышение содержания белка в СМЖ более 0,45 г/л отмечено более чем у половины всех участников исследования (64%). Однако в группе JCPyV⁺ это наблюдалось реже, чем у пациентов с другими инфекциями и с отрицательными результатами анализа СМЖ на наличие возбудителей нейроинфекций (53%, 80% и 76,7% соответственно, $p < 0,05$). Отклонение показателей содержания глюкозы в СМЖ в сторону повышения отмечено у 19,4% пациентов, снижения — у 8,6% пациентов всей выборки ($n=174$). Нормальные показатели СМЖ по исследованным характеристикам (цитоз, белок, глюкоза) были лишь у 25,5% пациентов с наличием только ДНК JCPyV⁺ в СМЖ, у 13,8% пациентов с отсутствием возбудителей в СМЖ и у 22,7% больных с другими оппортунистическими инфекциями ($p > 0,05$).

Концентрация ДНК JCPyV в СМЖ у пациентов исследуемой группы JCPyV⁺ варьировала от <500 до $1,0 \times 10^8$ копий/мл (рис. 2).

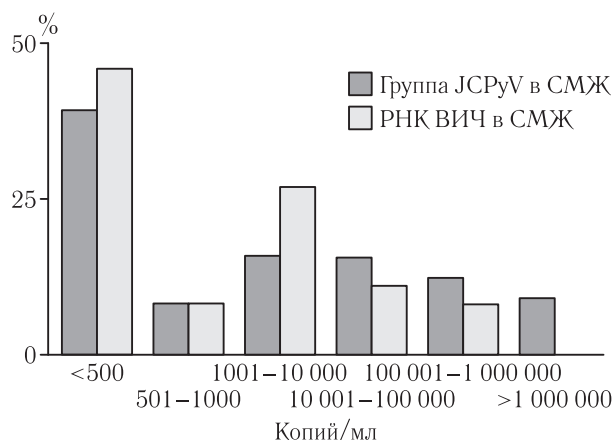


Рис. 2. Концентрация ДНК JCRyV и РНК ВИЧ в спинномозговой жидкости у пациентов с ПМЛ

Fig. 2. JCRyV DNA and HIV RNA concentration in the CSF of patients with PML

Содержание РНК ВИЧ в СМЖ у пациентов этой группы, для которых был выполнен анализ ($n=100$), было от <500 до $569\,139$ копий/мл. Хотя у 46% обследованных наблюдались низкие показатели репликации ВИЧ в СМЖ (<500 копий/мл), у 38% пациентов концентрация вируса варьировала от 1001 до 100 000 копий/мл, что не позволяет исключить у них ВИЧ-энцефалит (см. рис. 2).

Расчет корреляции между содержанием РНК ВИЧ в плазме крови и в СМЖ показал слабую положительную связь показателей (коэффициент корреляции — 0,17).

Не получено корреляционной связи между концентрацией ДНК JCRyV и РНК ВИЧ в СМЖ (коэффициент корреляции составил — 0,04).

Учитывая малую долю в нашем исследовании пациентов, получающих эффективную АРТ, оценивать ее влияние на концентрацию ДНК JCRyV и РНК ВИЧ в СМЖ нецелесообразно.

Заболевание закончилось летальным исходом для большинства пациентов в обеих группах: в группе JCRyV+ умерли 78% пациентов, в группе JCRyV- — 72% ($p>0,05$). Высокие показатели летальности являются следствием специфики отделения интенсивной терапии, в которое поступают ВИЧ-инфицированные больные в тяжелом состоянии, вызванном осложненным течением вторичных и сопутствующих заболеваний.

Анализ выживаемости показал, что половина пациентов в группе JCRyV+ оставалась в живых в течение 34 дней нахождения в ОИТ, в группе JCRyV- — в течение 30 дней. В течение 60 дней выживали 20% пациентов с диагностированной ПМЛ и 33% пациентов с другими поражениями

ЦНС (рис. 3). Средняя длительность нахождения в ОИТ пациентов исследуемой группы составила 34 ± 2 (0–112) дня, медиана — 28,5 дней; пациентов группы сравнения — 37 ± 5 (0–202) дней, медиана — 24 дня, $p>0,05$.

Патологоанатомическое исследование проведено у 46 (31%) умерших пациентов (26% умерших в группе ДНК JCRyV+ и 40% умерших в группе ДНК JCRyV-). Клинико-лабораторный диагноз ПМЛ не подтвержден в одном случае — на аутопсии установлена лимфома левого полушария головного мозга с участками распада. Прижизненно у данного пациента в СМЖ обнаружены ДНК JCRyV в концентрации менее 500 копий/мл и ДНК ВЭБ — $2,7\times 10^3$ МЕ/мл. В группе умерших пациентов с ДНК JCRyV- посмертных диагнозов ПМЛ не установлено.

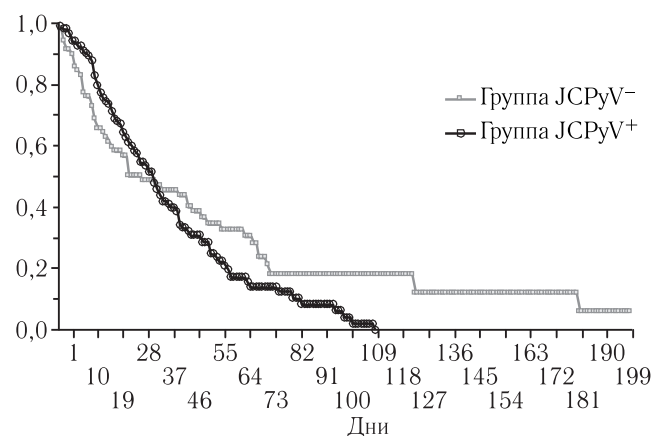


Рис. 3. График выживаемости пациентов в период нахождения в отделении интенсивной терапии

Fig. 3. Survival during ICU stay

При анализе различных факторов, потенциально связанных с летальным исходом для пациентов с ПМЛ, значимыми независимыми факторами, ведущими к неблагоприятному прогнозу заболевания, выявлены длительные сроки (14 дней и более) развития симптомов до госпитализации и показатели $CD4<200$ кл./мкл (табл. 3).

Шанс благоприятного исхода был выше в 2,5 раза для пациентов, госпитализированных в срок менее 14 дней после ухудшения состояния для всех участников исследования ($OR=2,468$ [95% ДИ 1,244–4,898]) и в 3 раза в группе JCRyV+ ($OR=3,074$ [95% ДИ 1,212–7,794]).

Вероятность летального исхода была достоверно выше у пациентов, имеющих низкие показатели иммунного статуса. При количестве $CD4<50$ кл./мкл шанс летального исхода в 2,5 раза выше в группе JCRyV+ ($OR=2,595$ [95% ДИ 1,074–6,267]), в 4 раза в группе JCRyV- ($OR=4,0$ [95% ДИ 1,144–13,983],

Результаты однофакторного анализа переменных, связанных с летальностью пациентов с ПМЛ

Table 3

Results of univariate analysis of variables associated with mortality in patients with PML

Показатель	JСРyV ⁺ выжившие (n=27)	JСРyV ⁺ умершие (n=97)	p
Возраст, медиана, годы	37	40	>0,05
Мужской пол	13/27	63/97	0,11
Потребители инъекционных наркотических веществ	6/12	35/69	0,96
CD4<200 клеток/мкл*	20/27	88/96	<0,05
РНК ВИЧ >1000 копий/мл в плазме крови	20/27	82/96	>0,05
РНК ВИЧ >1000 копий/мл в СМЖ	7/21	39/79	>0,05
JСРyV ⁺ >1000 копий/мл в СМЖ	12/27	52/95	0,3
JСРyV ⁺ >10 000 копий/мл в СМЖ	8/27	37/95	>0,05
JСРyV ⁺ >100 000 копий/мл в СМЖ	2/27	23/95	>0,05
Наличие 3 и более симптомов поражения ЦНС	12/27	56/97	0,22
Госпитализация через 14 и более дней после первых симптомов	16/27	76/93	<0,05
Диагноз ВИЧ-инфекции более 5 лет	12/27	41/97	0,8
Отсутствие АРТ или прием менее 30 дней до госпитализации	20/27	76/97	>0,05

*Курсивом выделены показатели, для которых получены статистически достоверные различия.

*Indicators in italics for which statistically significant differences were obtained.

в 3 раза по всей выборке (OR=3,156 [95% ДИ 1,551–6,422]). При количестве CD4<200 кл./мкл. в 5,5 раз выше, чем при более высоких показателях клеточного иммунитета при анализе по всей выборке (OR=5,449 [95% ДИ 2,388–12,431]).

При оценке связи концентрации ДНК JСРyV и концентрации РНК ВИЧ в СМЖ и исходов госпитализации не установлено статистически достоверной разницы в показателях среди выживших и умерших пациентов группы JСРyV⁺.

Заключение. Основными клиническими проявлениями ПМЛ в нашем исследовании были параличи и парезы конечностей, нарушение речи, нарушение когнитивных функций в сочетании с общемозговой симптоматикой при отсутствии менингеальных знаков. У половины больных регистрировали лихорадку. Такая симптоматика присуща и другим оппортунистическим поражениям ЦНС и требует лабораторной и инструментальной расшифровки диагноза.

Прогноз выживаемости при ПМЛ в период лечения в ОИТ зависел от сроков госпитализации после появления первых симптомов заболевания и показателей иммунного статуса и ухудшался для

пациентов, госпитализированных после 14 дней ухудшения состояния и имеющих показатели CD4<200 кл./мкл. Не выявлено связи между концентрацией ДНК JСРyV и РНК ВИЧ в СМЖ и их влияния на исход заболевания. Возможно, исследование крови на ДНК JСРyV параллельно с исследованием СМЖ повысит диагностическую чувствительность метода.

ВИЧ-позитивным лицам с низкими показателями CD4-лимфоцитов (<200 кл./мкл) и симптомами поражения ЦНС рекомендовано проведение люмбальной пункции даже при отсутствии менингеальной симптоматики для исследования СМЖ методом ПЦР на наличие возбудителей оппортунистических инфекций.

Выявленные предикторы благоприятного исхода течения ПМЛ можно считать потенциально подверженными коррекции. Раннее начало АРТ, активное диспансерное наблюдение и контроль приверженности лечению, повышение уровня информированности людей, живущих с ВИЧ, о симптоматике вторичных заболеваний позволят улучшить выживаемость пациентов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2018 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2019. 254 с. [On the state of sanitary and

- epidemiological well-being of the population in Russian Federation in 2018: State report*. Moscow: Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare, 2019. 254 p. (In Russ.). <http://36.rosпотребнадзор.ru/download/gdri/gdri2018.pdf>.
2. ВИЧ-инфекция и СПИД: национальное руководство / под ред. В. В. Покровского. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. 696 с. [HIV infection and AIDS: national guidelines / ed. V. V. Pokrovsky. 2nd ed., revised and additional. Moscow: Publishing house GEOTAR-Media, 2020. 696 p. (In Russ.).]
 3. Del Valle L., Pina-Oviedo S. Human Polyomavirus JCPyV and Its Role in Progressive Multifocal Leukoencephalopathy and Oncogenesis // *Front. Oncol.* 2019. Vol. 9. P. 711. doi: 10.3389/fonc.2019.00711
 4. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6694743>.
 5. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV. Progressive Multifocal Leukoencephalopathy/JC Virus Infection. <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/adult-and-adolescent-opportunistic-infection/progressive-multifocal>.
 6. Самотолкина Е.А., Покровская А.В., Матосова С.В., Домонова Э.А. Прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия у ВИЧ-инфицированных пациентов: особенности клинической картины и диагностики (обзор литературы) // *Журнал инфектологии*. 2019. Т. 11, № 3. С. 5–12. [Samotolkina E.A., Pokrovskaya A.V., Matosova S.V., Domonova E.A. Progressive multifocal leukoencephalopathy in HIV-infected patients: clinical features and diagnosis (literature review). *Journal Infectology*, 2019, Vol. 11, No. 3, pp. 5–12 (In Russ.).] doi: 10.22625/2072-6732-2019-11-3-5-12. <https://journal.niidi.ru/jofin/article/view/925/716>.
 7. Lang W., Miklosy J., Deruaz J.P. et al. Neuropathology of the acquired immune deficiency syndrome (AIDS): a report of 135 consecutive autopsy cases from Switzerland // *Acta Neuropathol.* 1989. Vol. 77, No. 4. P. 379–390. doi: 10.1007/BF00687372.
 8. Möhn N., Luo Y., Skripuletz T. et al. Cerebrospinal fluid analysis in 108 patients with progressive multifocal leukoencephalopathy // *Fluids Barriers CNS*. 2020. Vol. 17. P. 60. doi: 10.1186/s12987-020-00227-y <https://fluidsbarrierscns.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12987-020-00227-y>.
 9. Вознесенский С.Л., Шахгильдян В.И., Петрова Е.В. и др. Энцефалиты неясной этиологии у больных ВИЧ-инфекцией: клиническая и патологоанатомическая расшифровка // *Терапевтический архив*. 2021. Т. 93, № 11. С. 1278–1282. [Voznesenskiy S.L., Shakhgildyan V.I., Petrova E.V. et al. Unspecified encephalitis in HIV-infected patients: clinical and postmortem evaluation. *Therapeutic archive*, 2021, Vol. 93, No. 11, pp. 1278–1282 (In Russ.).] doi: 10.26442/00403660.2021.11.201197. <https://ter-arkhiv.ru/0040-3660/article/view/98449>.
 10. Bag A.K., Curé J.K., Chapman P.R. et al. JC Virus Infection of the Brain // *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 2010. Vol. 9. P. 1564–1576. doi: 10.3174/ajnr.A2035. <http://www.ajnr.org/content/31/9/1564>.
 11. De Luca A., Ammassari A., Pezzotti P. et al. Cidofovir in addition to antiretroviral treatment is not effective for AIDS-associated progressive multifocal leukoencephalopathy: a multicohort analysis // *AIDS*. 2008. Vol. 22, No. 14. P. 1759–1767. doi: 10.1097/QAD.0b013e32830a5043. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18753934>.
 12. Yiannoutsos C.T., Major E.O., Curfman B. et al. Relation of JC virus DNA in the cerebrospinal fluid to survival in acquired immunodeficiency syndrome patients with biopsy-proven progressive multifocal leukoencephalopathy // *Ann. Neurol.* 1999. Vol. 45, No. 6. P. 816–821. doi: 10.1002/1531-8249(199906)45:6<816::aid-ana21>3.0.co;2-w.
 13. Bossolasco S., Calori G., Moretti F. et al. Prognostic significance of JC virus DNA levels in cerebrospinal fluid of patients with HIV-associated progressive multifocal leukoencephalopathy // *Clin. Infect. Dis.* 2005. Vol. 40, No. 5. P. 738–744. doi: 10.1086/427698. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15714422>.
 14. Delbue S., Elia F., Carloni C. et al. JC virus load in cerebrospinal fluid and transcriptional control region rearrangements may predict the clinical course of progressive multifocal leukoencephalopathy // *J. Cell Physiol.* 2012. Vol. 227, No. 10. P. 3511–3517. doi: 10.1002/jcp.24051. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3330164>.
 15. Dong-Si T., Gheuens S., Gangadharan A. et al. Predictors of survival and functional outcomes in natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy // *J. Neurovirol.* 2015. Vol. 21, No. 6. P. 637–644. doi: 10.1007/s13365-015-0316-4. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25771865>.
 16. Kaniowska D., Kaminski R., Amini S. et al. Cross-Interaction between JC Virus Agnoprotein and Human Immunodeficiency Virus Type 1 (HIV-1) Tat Modulates Transcription of the HIV-1 Long Terminal Repeat in Glial Cells // *Journal of Virology*. 2006. Vol. 80, No. 18. doi: 10.1128/JVI.02138-05. <https://journals.asm.org/doi/full/10.1128/JVI.02138-05#R51>.
 17. Покровский В.В., Юрин О.Г., Кравченко А.В. и др. Рекомендации по лечению ВИЧ-инфекции и связанных с ней заболеваний, химиопрофилактике заражения ВИЧ // *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы*. 2021. № 4 (приложение), 104 с. [Pokrovsky V.V., Yurin O.G., Kravchenko A.V. et al. Recommendations for the treatment of HIV infection and related diseases, chemoprevention of HIV infection. *Epidemiology and infectious diseases. Current items*, 2021, No. 4 (app.), 104 p. (In Russ.).]
 18. Самотолкина Е.А., Покровская А.В., Самотолкина Е.С., Попова Д.М. Случай положительного исхода прогрессирующей многоочаговой лейкоэнцефалопатии у ВИЧ-инфицированного пациента // *Инфекционные болезни*. 2021. Т. 19, № 1. С. 131–134. [Samotolkina E.A., Pokrovskaya A.V., Samotolkina E.S., Popova D.M. Favorable outcome of progressive multifocal leukoencephalopathy in an HIV-infected patient. *Infekc. bolezni (Infectious diseases)*. 2021, Vol. 19, No. 1, pp. 131–134 (In Russ.).] doi: 10.20953/1729-9225-2021-1-131-134. <https://www.phdynasty.ru/katalog/zhurnaly/infektsionnye-bolezni/2021/tom-19-nomer-1/41045>.

19. Berenguer J., Miralles P., Arrizabalaga J. et al. Clinical Course and Prognostic Factors of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy in Patients Treated with Highly Active Antiretroviral Therapy // *Clinical Infectious Diseases*. 2003. Vol. 36, No. 8. P. 1047–1052. doi: 10.1086/374048; <https://academic.oup.com/cid/article/36/8/1047/447557>.

Поступила в редакцию/Received by the Editor: 21.12.2022 г.

Исследование выполнено в рамках темы Государственного задания ФБУН Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора № 141-00094-21-00 «Совершенствование методов эпидемиологического мониторинга за внутриутробными, оппортунистическими и папилломавирусной инфекциями с использованием новых комплексных диагностических схем выявления их возбудителей», номер государственного учета НИОКТР АААА-А21-121011990055-2 и при поддержке Программы стратегического академического лидерства ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов».

Авторство: Вклад в концепцию и план исследования — Покровская А.В., Самолкина Е.А. Вклад в сбор данных — Самолкина Е.А., Самолкина Е.С. Вклад в анализ данных и выводы — Покровская А.В., Самолкина Е.А., Матосова С.В., Киреев Д.Е., Домонова Э.А., Вознесенский С.Л., Ермак Т.Н., Пархоменко Ю.Г., Тишкевич О.А. Вклад в подготовку рукописи — Покровская А.В., Вознесенский С.Л., Домонова Э.А., Ермак Т.Н., Киреев Д.Е., Самолкина Е.А., Матосова С.В., Пархоменко Ю.Г., Тишкевич О.А.

Сведения об авторах:

Покровская Анастасия Вадимовна — к.м.н., старший научный сотрудник федерального бюджетного учреждения науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора»; 111123, Москва, ул. Новогиреевская, д. 3А; доцент кафедры инфекционных болезней с курсами эпидемиологии и фтизиатрии Медицинского института федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов»; 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; e-mail: pokrovskaya_av@mail.ru; ORCID 0000-0002-2677-0404; SPIN 6911-8099;

Самолкина Екатерина Андреевна — ассистент кафедры инфекционных болезней с курсами эпидемиологии и фтизиатрии Медицинского института федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов»; 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; e-mail: goldenmed-clinic@mail.ru; ORCID 0000-0002-3367-8913;

Матосова Светлана Владимировна — младший научный сотрудник отдела молекулярной диагностики и эпидемиологии федерального бюджетного учреждения науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора»; 111123, Москва, Новогиреевская ул., д. 3А; e-mail: svetlana.matosova@cmd.su; ORCID 0000-0001-5158-1755;

Киреев Дмитрий Евгеньевич — к.б.н., руководитель лаборатории диагностики и молекулярной эпидемиологии ВИЧ-инфекции федерального бюджетного учреждения науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора»; 111123, Москва, Новогиреевская ул., д. 3А; e-mail: dmitkiireev@yandex.ru; ORCID 0000-0002-7896-2379; SPIN 1445-8360;

Домонова Эльвира Алексеевна — к.б.н., руководитель научной группы разработки новых методов диагностики оппортунистических и папилломавирусных инфекций отдела молекулярной диагностики и эпидемиологии федерального бюджетного учреждения науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора»; 111123, Москва, ул. Новогиреевская, д. 3А; e-mail: elvira.domonova@pcr.ms; ORCID 0000-0001-8262-3938; SPIN 1781-8807;

Вознесенский Сергей Леонидович — к.м.н., доцент, доцент кафедры инфекционных болезней с курсами эпидемиологии и фтизиатрии Медицинского института федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов»; 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; e-mail: voznenskiy-sl@rudn.ru; ORCID 0000-0001-5669-1910; SPIN 4487-6744;

Ермак Татьяна Никифоровна — д.м.н., ведущий научный сотрудник федерального бюджетного учреждения науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора»; 111123, Москва, Новогиреевская ул., д. 3А; e-mail: t.ermak@hiv-russia.ru; ORCID 0000-0001-9490-7129; SPIN 7705-0611;

Самолкина Елена Сергеевна — врач-инфекционист высшей категории отделения интенсивной терапии, государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Инфекционная клиническая больница № 2 Департамента здравоохранения города Москвы»; 105275, Москва, 8-я ул. Соколиной горы, д. 15; e-mail: selenius@list.ru;

Пархоменко Юрий Георгиевич — д.м.н., профессор, заслуженный врач Российской Федерации, врач-патологоанатом высшей квалификационной категории, заведующий патологоанатомическим отделением государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Инфекционная клиническая больница № 2 Департамента здравоохранения города Москвы», врач-патологоанатом федерального государственного бюджетного научного учреждения «Российский научный центр хирургии имени академика Б. В. Петровского»; 105275, Москва, 8-я ул. Соколиной горы, д. 15; e-mail: PAO@ikb2.ru; ORCID 0000-0001-9857-3402;

Тишкевич Олег Александрович — врач-патологоанатом патологоанатомического отделения государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Инфекционная клиническая больница № 2 Департамента здравоохранения города Москвы»; 105275, Москва, 8-я ул. Соколиной горы, д. 15, к. 16; e-mail: PAO@ikb2.ru; ORCID 0000-0002-0789-7709.

УДК 615.9.036.11.083.88.(031)

<http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2023-15-1-60-66>

ОЦЕНКА ТЯЖЕСТИ СОСТОЯНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ ОТРАВЛЕНИЕМ ПСИХОАКТИВНЫМИ ВЕЩЕСТВАМИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ШКАЛЫ PSS

©¹А. Н. Лодягин, ²Е. А. Рахманова, ^{1,3,4}А. Г. Мирошниченко*¹Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи имени И. И. Джанелидзе, Санкт-Петербург, Россия²Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, Россия³Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия⁴Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Цель. Определить эффективность и внедрить в клиническую практику отделения для больных с острыми отравлениями психоактивными веществами шкалу степени тяжести отравлений Poisoning Severity Score (PSS).

Материалы и методы. Проведено одноцентровое ретроспективное и проспективное рандомизированное клиническое исследование у 200 пациентов с острым отравлением психостимулятором альфа-пирролидинопентиофеноном и синтетическим каннабиноидом MDMB–FUBINACA. Для оценки степени тяжести отравлений психоактивными веществами использовалась шкала Poisoning Severity Score (PSS), разработанная Европейской ассоциацией клинических токсикологов IPCS/EC/EAPCCT.

Результаты и их обсуждение. Данная шкала позволяет объективизировать клинические и лабораторные проявления острого отравления психоактивными веществами, выделить ведущие синдромы, спрогнозировать риск развития осложнений и неотложных состояний.

Заключение. Шкала PSS проста в использовании и не требует от медицинского учреждения широкого спектра диагностических возможностей, способствует определению тактики ведения пациентов и определяет объем неотложной помощи на госпитальном этапе.

Ключевые слова: острое отравление, психоактивные вещества, шкала Poisoning Severity Score

*Контакт: Мирошниченко Александр Григорьевич, agm0303@mail.ru

ASSESSMENT OF THE SEVERITY OF THE CONDITION OF PATIENTS WITH ACUTE SUBSTANCE POISONING USING THE PSS SCALE

©¹A. N. Lodyagin, ²E. A. Rakhmanova, ^{1,3,4}A. G. Miroshnichenko*¹St. Petersburg Research Institute of Emergency Medicine named after I. I. Dzhanelidze, St. Petersburg, Russia²Professor V. F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia³North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia⁴Pavlov First State Medical University St. Petersburg, St. Petersburg, Russia

Objective. To determine the effectiveness and introduce the Poisoning Severity Score (PSS) scale into the clinical practice of the department for patients with acute poisoning with psychoactive substances.

Materials and methods. A single-center retrospective and prospective randomized clinical trial was conducted in 200 patients with acute poisoning with the psychostimulant alpha-pyrrolidinopentiophenone and the synthetic cannabinoid MDMB–FUBINACA. To assess the severity of substance poisoning, the Poisoning Severity Score (PSS) scale developed by the European Association of Clinical Toxicologists IPCS/EC/EAPCCT was used.

Results and discussion. This scale allows to objectify clinical and laboratory manifestations of acute poisoning with psychodisruptants, to identify the leading syndromes, to predict the risk of complications and emergency conditions.

Conclusion. The PSS scale is easy to use and does not require a wide range of diagnostic capabilities from a medical institution, helps to determine the tactics of patient management and determines the volume of emergency care at the hospital stage.

Keywords: acute poisoning, psychoactive substances, Poisoning Severity Score

*Contact: Miroshnichenko Aleksander Grigorievich, agm0303@mail.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Лодягин А.Н., Рахманова Е.А., Мирошниченко А.Г. Оценка тяжести состояния пациентов с острым отравлением психоактивными веществами с использованием шкалы PSS // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2023. Т. 15, № 1. С. 60–66, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2023-15-1-60-66>.

Conflict of interest: the authors stated that there is no potential conflict of interest.

For citation: Lodyagin AN., Rakhmanova E.A., Miroshnichenko AG. Assessment of the severity of the condition of patients with acute substance poisoning using the PSS scale // *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2023. Vol. 15, No. 1. P. 60–66, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2023-15-1-60-66>.

Введение. В современной клинической токсикологии в Российской Федерации не существует объективных интегральных шкал оценки тяжести состояния пациентов с острыми отравлениями. Что касается разработки шкал оценки критических состояний, клинических рекомендаций по оказанию помощи при острых отравлениях, то к настоящему времени разработаны и модернизированы следующие универсальные шкалы: MODS, APACHE, SAPS, SOFA и др. [1–6].

Однако врачи-токсикологи на практике редко используют вышеуказанные шкалы для определения степени тяжести острого отравления, поскольку данные методики диагностики не учитывают особенностей токсикантов и, следовательно, по ним невозможно составить прогноз заболевания в самом его начале, что крайне необходимо для проведения мероприятий интенсивной терапии. В то же время химико-токсикологические результаты, указывающие на наличие определенного психоактивного вещества, зачастую имеют ретроспективный характер и характеризуются качественным анализом, что, в свою очередь, делает невозможным определение тяжести состояния пациента [7, 8].

В настоящее время разработана шкала Poisoning Severity Score (PSS) Европейской ассоциацией клинических токсикологов IPCS/EC/EAPCCT [9, 10], которую мы внедрили в работу токсикологической службы КГБУЗ «Красноярская межрайонная клиническая больница скорой медицинской помощи имени Н. С. Карповича» г. Красноярск.

Шкала включена в «электронную историю болезни» ЛПУ и не требует специальных расчетов, так как результат получают автоматически при заполнении пунктов «электронной истории болезни» и данных лабораторных исследований. Она позволяет проводить качественную оценку патологиче-

ских состояний, вызванных отравлением, а также объективно и оперативно выявлять реальные риски осложнений и неотложных ситуаций у взрослых и у детей. Шкала используется для классификации острых отравлений вне зависимости от типа и количества задействованных токсических агентов. Клинический подход к оценке степени тяжести учитывает субъективные симптомы, объективные данные, результаты лабораторных и инструментальных исследований. Оценка может проводиться как на госпитальном этапе (на момент поступления больного), так и ретроспективно, то есть с целью проверки обоснованности и правильного определения степени тяжести больного, оценки его состояния в динамике и контроля эффективности лечебных мероприятий. В соответствии с этой шкалой выделяются четыре степени тяжести:

- 1) отсутствие симптомов, легкая: симптомы слабые, быстро и спонтанно проходящие;
- 2) средняя — выраженные или стойкие симптомы;
- 3) тяжелая — тяжелые или угрожающие жизни симптомы;
- 4) клиническая смерть.

Возникновение определенного симптома проверяется по шкале, в которой указаны жизненно важные системы: сердечно-сосудистая, дыхательная, нервная, кровеносная система и желудочно-кишечный тракт, а также перечислены органы, участвующие в элиминации токсического агента: печень и почки, оценивается мышечная система, местное воздействие токсического вещества на организм и метаболические нарушения, связанные действием токсиканта. Степень тяжести определяется доминирующим симптомом [11–15].

Материалы и методы. Объектом данного исследования были пациенты с острым отравлением психостимулятором альфа-пирролидинопентиофеноном

и синтетическим каннабиноидом MDMB–FUBINACA.

Предметом исследования стала диагностика пациентов с острым отравлением психоактивными веществами.

Проведено одноцентровое ретроспективное и проспективное рандомизированное клиническое исследование у 200 пациентов с острым отравлением психостимулятором альфа-пирролидинопентифеноном и синтетическим каннабиноидом MDMB-FUBINACA.

Набор веществ, выявленных в биологических средах при химико-токсикологическом исследовании, представлен в табл. 1.

Исследование метаболитов (глюкоза, лактат), КОС и газового состава крови производили на аппарате GEM Premier 3500 (Instrumentation Laboratory Co., USA). Развернутый анализ крови, общий анализ мочи, биохимические параметры (глюкоза, калий, креатинин, мочеви́на, АСТ, АЛТ, ЛДГ, ЩФ, креатинкина́за и ЛДГ крови) определялись в лаборатории краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Красноярская межрайонная клиническая больница скорой медицинской помощи имени Н. С. Карповича» (г. Красноярск).

Химико-токсикологические исследования мочи осуществляли методом газовой хромато-масс-спектрометрии (ГХ/МС) на аппарате Маэстро — αМС

Таблица 1

Распределение пациентов по возрасту

Distribution of patients by age				
Возраст	Альфа-пирролидинопентифенон	MDMB-FUBINACA	Альфа-пирролидинопентифенон + MDMB-FUBINACA	Всего
18–30 лет	38	36	22	96
31–40 лет	61	16	10	87
41–50 лет	8	7	0	15
51–60 лет	1	1	0	2
Всего	108	60	32	200

Обращает на себя внимание тот факт, что сочетание веществ употребляли более молодые пациенты.

С целью определения нормальных значений исследуемых биохимических и расчетных показателей, а также для сравнения их с полученными результатами было введено контрольное значение.

Распределение пациентов с острым отравлением психоактивными веществами по возрасту и полу представлены в табл. 2.

Таким образом, по половому признаку, возрасту и по употребленному веществу группы сопоставимы.

Таблица 2

Распределение пациентов с острым отравлением психостимулятором альфа-пирролидинопентифеноном и синтетическим каннабиноидом MDMB-FUBINACA по возрасту и полу

Пол	Возраст	
	контрольная группа 30,2 [23,2; 36,2]	основная группа 31,0 [22,9; 39,0]
Мужчины	22	176
Женщины	3	24
Всего	25	200

(«Интерлаб», Россия) в химико-токсикологическом отделе Клинико-диагностической лаборатории краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Красноярский крайовой наркологический диспансер № 1» (г. Красноярск).

Статистическую обработку полученных данных производили с помощью программ Microsoft Excel 2016, *Statistica 10*. Поскольку вычисленный показатель свидетельствовал о распределении количественных данных, отличающихся от нормального, для анализа использовались непараметрические критерии. Описание количественных показателей выполнено при помощи медианы 25–75%; оценка достоверности различий средних данных проводилась с использованием U-критерия Манна–Уитни при уровне значимости $p \leq 0,05$. Для проверки гипотез о наличии связи между результативным признаком и исследуемыми факторами, а также для установления силы влияния факторов и их взаимодействий был использован метод дисперсионного анализа.

Результаты и их обсуждение. При обращении 72 пациентов с отравлением психоактивными веществами бригада скорой помощи фиксировала жалобы на сердцебиение и боль в грудной клетке,

в то время как сам факт употребления психоактивных веществ обычно скрывался. При первичном осмотре отмечалась слабая болезненность со стороны мышечной системы. Со стороны сердечно-сосудистой системы (табл. 3) отмечалось повышение ЧСС на 40,4% (тахикардия наблюдалась у 12 пациентов), при этом гипертензии отсутствовала: показатель АДс оставался в пределах физиологической нормы. В лабораторных показателях крови КФК превышала норму в 7 раз. Исследование метаболического баланса выявило умеренную гипергликемию при нормальных показателях K^+ и кислотно-основного равновесия. При дисперсионном факторном анализе показателей глюкозы в связи с тем, что $f_{набл} > f_{кр}$, нулевая гипотеза о равенстве групповых средних была отвергнута при острых отравлениях как психостимулятором альфа-пирролидинопентиофеноном ($f_{набл} = 14,5$; $f_{кр} = 3,99$), так и при синтетическим каннабиноидом MDMB-FUBINACA ($f_{набл} = 17,8$; $f_{кр} = 3,99$).

Это свидетельствует о том, что применение обоих токсикантов приводило к развитию метаболических нарушений, которые требовали коррекции. Изучение состояния печени выявило минимальный подъем уровня АСТ — 3,5 нормы и АЛТ — 3,4 нормы. В общем анализе мочи обращала на себя внимание умеренная протеинурия. При осмотре со стороны дыхательной системы у 15 пациентов отмечалось тахипноэ, показатель ЧДД был достоверно выше нормы на 26,9%. Оценка состояния нервной системы выявила легкое изменение сознания (сонливость по типу оглушения, эйфория, легкое возбуждение или беспокойство). При первичном осмотре пациентов с изменениями сознания по типу оглушения мы оценивали их предположительно (до получения химико-токсикологических результатов) как употребивших MDMB-FUBINACA, а пациентов с возбуждением, беспокойством — как употребивших альфа-пирролидинопентиофенон. У части пациентов наблюдались признаки оглушения с периодическими

Таблица 3

Оценка тяжести состояния пациентов с острым отравлением психоактивными веществами с помощью шкалы
Poisoning Severity Score (Me [Q1; Q3])

Table 3

Assessment of the severity of the condition of patients with acute poisoning with psychoactive substances using the
Poisoning Severity Score scale (Me [Q1; Q3])

Орган/система	Исследуемые показатели	Группа V (контрольная) (n=25)	Степень		
			легкая (n=72)	средняя (n=76)	тяжелая (n=52)
Сердечно-сосудистая система	ЧСС, в минуту	75,0 [68; 83]	105,3* [102,8; 107,4]	99,3* [94,1; 104,3]	105,1* [101,0; 109,0]
	АДс, мм рт.ст.	110,0 [100; 120]	115,8* [113,3; 121,5]	117,6 [110,3; 121,9]	81,1* [74,0; 91,4]
Метаболический баланс	Калий, ммоль/л	4,53 [4,02; 4,96]	4,75 [4,23; 5,17]	4,89 [4,64; 5,40]	6,23* [5,79; 6,87]
	Глюкоза, ммоль/л	5,03 [4,57; 5,46]	6,29* [5,99; 6,73]	6,58* [6,00; 7,46]	6,89* [6,49; 7,48]
	pH, усл. ед	7,40 [7,37; 7,42]	7,39 [7,36; 7,42]	7,36 [7,33; 7,40]	7,30 [7,28; 7,33]
	РаСО ₂ , мм рт.ст.	40,2 [37,5; 43,0]	40,9 [37,8; 43,5]	41,8 [40,2; 45,4]	28,2* [24,5; 32,0]
	АСТ, ед./л	19,6 [9,8; 28,8]	66,4* [61,4; 73,3]	74,9* [70,4; 83,5]	190,9* [145,2; 257,0]
Печень	АЛТ, ед./л	20,6 [10,3; 30,3]	68,8* [59,9; 79,9]	77,2* [73,2; 84,6]	195,6* [138,3; 278,4]
	Белок в моче, г/л	0,058 [0,029; 0,089]	0,566* [0,526; 0,603]	0,641* [0,565; 0,689]	0,676* [0,338; 1,366]
Дыхательная система	ЧДД, в минуту	15,0 [14; 16]	20,3* [20,1; 21,6]	22,1* [20,9; 23,3]	35,7* [33,6; 38,7]
Нервная система	Шкала Глазго, баллы	15,0 [14; 15]	14,0* [14; 15]	11,5* [10,5; 12,4]	7,0* [6,0; 8,4]
	RASS, баллы	0	1,0* [1,0; 1,0]	1,95* [1,5; 2,4]	+3,0* [+3; +3]

* Различия достоверны в сравнении с нормальным показателем (при $p \leq 0,05$; критерий Манна–Уитни).

эпизодами беспокойства — во время осмотра или манипуляций, впоследствии у них подтвердилось сочетанное отравление (альфа-пирролидинопентиофеноном и MDMB-FUBINACA).

Наличие изменений в неврологическом статусе, болезненности в мышцах, изменений некоторых биохимических показателей (КФК выше нормы в 7 раз, АСТ и АЛТ выше нормы в 3–5 раз), минимальной протеинурии соответствует легкой степени отравления по шкале *PSS*.

Анализ химико-токсикологических результатов показал, что легкая степень тяжести отравления была диагностирована у 32 пациентов, которые употребляли синтетический наркотик «соль» (альфа-пирролидинопентиофенон), у 30 пациентов с отравлением синтетическим каннабиноидом «спайс» (MDMB-FUBINACA) и у 10 пострадавших со смешанным типом отравления (альфа-пирролидинопентиофенон и MDMB-FUBINACA).

При осмотре дежурным токсикологом у 76 пациентов отмечались болезненность и ригидность со стороны мышечной системы. Со стороны сердечно-сосудистой системы (см. табл. 3) наблюдалось повышение ЧСС на 32,4% (тахикардия отмечалась у 22 пациентов); причем данные изменения не сопровождалась артериальной гипотензией: АДс оставалось в пределах физиологической нормы. Факт употребления психоактивных веществ был скрыт. В биохимических показателях крови КФК превышали норму в 9 раз. Исследование метаболического баланса обнаружило умеренное повышение уровня АСТ — 3,8 нормы и АЛТ — 3,8 нормы. В клиническом анализе мочи отмечалась умеренная протеинурия. При обследовании дыхательной системы была выявлена гипоксемия (PaO_2 77,4 [74,4; 83,5]), что потребовало ингаляции кислородом (FiO_2 0,45 [0,40; 0,58]); показатель ЧДД был достоверно выше нормы на 47,3%. Отравление психоактивными веществами проявлялось нарушением поведения (возбуждение, галлюцинации, склонность к суицидальным действиям и др.) (шкала Глазго 11,5 [10,5; 12,4] баллов; *RASS* 1,95 [1,5; 2,4] баллов), но эти нарушения не сопровождалась судорожными приступами. Представленные клинические и лабораторные данные соответствуют средней степени тяжести отравления по шкале *PSS*.

Анализ химико-токсикологических результатов показал, что средняя степень тяжести была выставлена 44 пациентам, которые употребляли синтетический наркотик «Соль» (альфа-пирроли-

динопентиофенон), 18 пациентам с отравлением синтетическим каннабиноидом «Спайс» (MDMB-FUBINACA) и 14 пострадавшим со смешанным типом отравления (альфа-пирролидинопентиофенон и MDMB-FUBINACA).

При поступлении у 52 пациентов отмечалась выраженная болезненность со стороны мышечной системы, у 33 — клонические судороги, тризм жевательной мускулатуры; у 15 — эпилептиформные припадки, показатели КФК (см. табл. 3) превышали норму в 11 раз. Со стороны сердечно-сосудистой системы: брадикардия наблюдалась у 6 пациентов; повышение ЧСС — на 40% (тахикардия наблюдалась у 25 пациентов), выраженная гипотензия отмечалась у 17 госпитализированных. Сроки принятия вещества в связи с тяжестью состояния пациента выявить не удалось. Исследование метаболического баланса обнаружило умеренное повышение уровня глюкозы в крови. Однако детальный анализ вышеуказанного показателя обнаружил, что при остром отравлении MDMB-FUBINACA и сочетанием альфа-пирролидинопентиофенона с MDMB-FUBINACA у 23 пациентов наблюдалась гипергликемия (8,30 [7,98; 8,76] ммоль/л ($p \leq 0,05$), а у 29 пациентов, принимавших альфа-пирролидинопентиофенон, отмечалась разнонаправленная реакция показателей глюкозы крови (5,29 [3,59; 6,89] ммоль/л ($p > 0,05$); так, у 22 наблюдалась гипергликемия, у 7 — гипогликемия. Вышеуказанные реакции сопровождалась повышением уровня K^+ в крови (6,23 [5,79; 6,87]) и значительной протеинурией (0,676 [0,338; 1,366]), что при одновременном повышении уровня КФК, очевидно, было вызвано рабдомиолизом. В артериальной крови выявлялся субкомпенсированный метаболический ацидоз ($PaCO_2$ — 28,2 [24,5; 32,0] мм рт.ст., ВЕ — -4,22 [-4,92; -3,32], pH 7,30 [7,28; 7,33]). При исследовании функции печени отмечалась выраженная активность АСТ в 10 раз и АЛТ в 9,5 по сравнению с нормой. При изучении дыхательной системы выявлялась выраженная гипоксемия (PaO_2 — 60,4 [55,2; 61,0] мм рт.ст., FiO_2 — 0,56 [0,40; 0,79]), показатель ЧДД был на предельном уровне для спонтанного дыхания.

Отравление психоактивными веществами проявлялось резким нарушением сознания пациентов; при этом у 33 из них зафиксировано наличие агрессии и двигательного возбуждения: пациент тянет, удаляет трубки и катетеры; клонические судороги, тризм жевательной мускулатуры (шкала Глазго — 7,0 [6,0; 8,4] баллов; *RASS* +3 [+3; +3] баллов),

т.е. данная клиническая картина соответствовала тяжелой степени отравления.

Анализ химико-токсикологических результатов показал, что тяжелая степень отравления была диагностирована у 32 пациентов, которые употребляли синтетический наркотик «Соль» (альфа-пирролидинопентиофенон), у 12 пациентов с отравлением синтетическим каннабиноидом «Спайс» (MDMB-FUBINACA) и у 8 пострадавших со смешанным типом отравления (альфа-пирролидинопентиофеноном и MDMB-FUBINACA).

Таким образом, использование шкалы PSS позволяет объективизировать тяжесть острого отравления психоактивными веществами и разделить пациентов с отравлением психоактивными веществами на группы с легкой, средней и тяжелой степенью тяжести. Легкая степень острого отравления психоактивными веществами характеризуется незначительными нарушениями со стороны ЦНС, сердечно-сосудистой и дыхательной систем, а также незначительными изменениями в клинко-лабораторных и функциональных исследованиях. Средняя степень отравления характеризуется нарушениями сознания до уровня спутанности, наличием возбуждения, галлюцинаций, склонности к суицидальным действиям, болезненностью в мышцах, повышением уровня креатинкиназы, умеренной почечно-печеночной дисфункцией. При тяжелой степени отмечаются выраженные нарушения сознания в виде коматозного состояния или выраженного психомоторного возбуждения, а также развитие судорожного синдрома, выраженных метаболических расстройств в связи с развившейся гипоксией, нарушений со стороны центрального кровообращения в виде артериальной гипотензии, частое возникновение системного рабдомиолиза.

Заключение. Острые отравления психоактивными веществами, с одной стороны, характеризуются психоневрологическими расстройствами: от легкого изменения сознания (эйфория, легкое возбуждение) до развития агрессии, двигательного возбуждения, тризма жевательной мускулатуры, клонических судорог и комы, с другой стороны, даже легкая степень отравления сопровождается развитием метаболических нарушений, которые при более тяжелых отравлениях усугубляются развитием рабдомиолиза, анаэробных процессов. На наш взгляд, шкала PSS позволяет более объективно, чем шкала ком Глазго и шкала RASS, оценить степень тяжести отравления при нарушении сознания у пациентов с отравлением психоактивными веществами с развившимся психомоторным возбуждением.

Данная шкала позволяет объективизировать клинические и лабораторные проявления острого отравления психоактивными веществами, выделить ведущие синдромы, спрогнозировать риск развития осложнений и неотложных состояний. Применение вышеуказанной шкалы позволило провести более точную дифференциацию между группой больных с легкой степенью тяжести отравления и средней степени тяжести, так как до использования вышеуказанной методики считалось, что пострадавшие от отравления психоактивными веществами легкой степени либо не обращаются за медицинской помощью, либо с развившимися нарушениями со стороны организма справляются бригады скорой помощи на месте в догоспитальном периоде. Шкала PSS проста в использовании и не требует от медицинского учреждения широкого спектра диагностических возможностей, способствует определению тактики ведения пациентов и определяет объем неотложной помощи на госпитальном этапе.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Долгарева С.А., Сорокин А.В., Конопля Н.А., Бушмина О.Н., Быстрова Н.А., Овод А.И. Использование иммуномодуляторов, антиоксидантов и гепатопротекторов для коррекции нарушений в печени, эритроцитах и иммунной системе при хронической интоксикации этанолом // *Биомедицинская химия*. 2018. Т. 64, № 4. С. 360–367. [Dolgareva S.A., Sorokin A.V., Konoplya N.A., Bushmina O.N., Bystrova N.A., Gadfly A.I. The use of immunomodulators, antioxidants and hepatoprotectors for the correction of disorders in the liver, erythrocytes and the immune system in chronic ethanol intoxication. *Biomedical chemistry*, 2018, Vol. 64, No. 4, pp. 360–367 (In Russ.).]
2. Сафаров З.Ф., Абдуллаев К.Г., Шоикрамов Ш.Ш., Алимов А.А. Сравнение результатов разных интегральных оценочных систем для оценки степени тяжести критических состояний у детей // *Проблемы современной науки и образования*. 2018. № 7 (127). С. 90–97. [Safarov Z.F., Abdullaev K.G., Shoikramov Sh.Sh., Alimov A.A. Comparison of the results of different integral evaluation systems for assessing the severity of critical conditions in children. *Problems of modern science and education*, 2018, No. 7 (127), pp. 90–97 (In Russ.).]
3. Griffiths P., Sedefov R., Gallegos A., Lopez D. How globalization and market innovation challenge how we think about and respond to drug use: «Spice» a case study // *Addiction*. 2010. Vol. 105, No. 6. P. 951–953. doi: 10.1111/j.1360-0443.2009.02874.x
4. Hillebrand J., Olszewski D., Sedefov R. Legal highs on the internet // *Subst. Use Misuse*. 2010. Vol. 45, No. 3. P. 330–340.

5. Hopkins C.Y., Gilchrist B.L. A case of cannabinoid hyperemesis syndrome caused by synthetic cannabinoids // *J. Emerg. Med.* 2013. Vol. 45, No. 4. P. 544–546.
6. Stellpflug S.J., Kealey S. E., Hegarty C.B., Janis G.C. 2-(4-iodo-2,5dimethoxyphenyl)-N-[(2-methoxyphenyl) methyl] ethanamine (25I-NBOMe): clinical case with unique confirmatory testing // *J. Med. Toxicol.* 2014. Vol. 10, No. 1. P. 45–50. doi: 10.1007/s13181-013-0314-y.
7. Лодягин А.Н., Рахманова Е.А., Попова, Е.А, Батоцыренов Б.В., Попов А.А., Большакова М.А., Рахманов Р.М. Совершенствование интенсивной терапии у пациентов с острым отравлением психодислептиками // *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2020. № 3. С. 39–51. [Lodyagin A.N., Rakhmanova E.A., Popova E.A., Batotsyrenov B.V., Popov A.A., Bolshakova M.A., Rakhmanov R.M. Improvement of intensive therapy in patients with acute poisoning with psychodispleptics. *Journal of Siberian Medical Sciences*, 2020, No. 3, pp. 39–51 (In Russ.)].
8. Лодягин А.Н., Рахманова Е.А., Попова, Е.А, Батоцыренов Б.В., Попов А.А., Большакова М.А., Рахманов Р.М. Оптимизация лечения острых отравлений психодислептиками тяжелой степени // *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. 2020. Т. 120, № 9. С. 60–65. [Lodyagin A.N., Rakhmanova E.A., Popova E.A., Batotsyrenov B.V., Popov A.A., Bolshakova M.A., Rakhmanov R.M. Optimization of treatment of acute poisoning with severe psychodispleptics. *Journal of Neurology and Psychiatry named after S. S. Korsakov*, 2020, Vol. 120, No. 9, pp. 60–65 (In Russ.)].
9. Бурцев А.А., Искандаров Р.Р., Смирнов А.В., Петухов А.В., Ненастьева А.Ю. Некоторые актуальные проблемы мониторинга новых психоактивных веществ в Москве // *Наркология*. 2018. Т. 17, № 6. С. 53–59. [Burtsev A.A., Iskandarov R.R., Smirnov A.V., Petukhov A.V., Nenastieva A.Yu. Some actual problems of monitoring new psychoactive substances in Moscow. *Narcology*, 2018, Vol. 17, No. 6, pp. 53–59 (In Russ.)].
10. Синеви́ч А.А., Копытов А.В. Анализ продуктивной симптоматики по шкале позитивных симптомов PANSS, у лиц мужского пола с зависимостью от курительных смесей из Республики Беларусь // *Военная медицина*. 2016. № 3. С. 64–70. [Sinevich A.A., Kopytov A.V. Analysis of productive symptoms on the scale of positive symptoms of PANSS, in males with dependence on smoking mixtures from the Republic of Belarus. *Military medicine*, 2016, No. 3, pp. 64–70 (In Russ.)].
11. Brent J., Burkhart K., Dargan P., Hatten B. *Critical Care Toxicology. Diagnosis and Management of the Critically Poisoned Patient*. Elsevier Mosby, 2017. 1690 p.
12. Coppola M., Mondola R. 5-Iodo-2-aminoindan (5-IAI): chemistry, pharmacology, and toxicology of a research chemical producing MDMA-like effects // *Toxicol. Lett.* 2013. Vol. 218, No. 1. P. 24–29.
13. Poklis J.L., Devers K.G., Arbefeville E.F., Pearson J.M., Houston E., Poklis A. Postmortem detection of 25I-NBOMe [2-(4-iodo-2,5-dimethoxyphenyl)-N-[(2-methoxyphenyl)methyl]ethanamine] in fluids and tissues determined by high performance liquid chromatography with tandem mass spectrometry from a traumatic death // *Forensic Sci. Int.* 2014. Vol. 234. P. e14–e20. doi: 10.1016/j.forsciint.2013.10.015
14. Vandrey R., Dunn K.E., Fry J.A., Girling E.R. A survey study to characterize use of Spice products (synthetic cannabinoids) // *Drug Alcohol Depend.* 2012. Vol. 120, No. 1–3. P. 238–241 1016/j.drugalcdep.2011.07.011.
15. Weaver M.F., Hopper J.F., Gunderson E.W. Оценка и оказание помощи // *Вопросы наркологии*. 2016. № 1. С. 76–96. [Weaver M.F., Hopper J.F., Gunderson E.W. Assessment and assistance. *Issues of narcology*, 2016, No. 1, pp. 76–96 (In Russ.)].

Поступила в редакцию/Received by the Editor: 02.03.2023

Авторство: Вклад в концепцию и план исследования — А.Н.Лодягин. Вклад в сбор и анализ данных — Е.А.Рахманова. Вклад в подготовку рукописи — А.Г.Мирошниченко.

Сведения об авторах:

Лодягин Алексей Николаевич — доктор медицинских наук, доцент, руководитель отдела клинической токсикологии государственного бюджетного учреждения «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи имени И. И. Джанелидзе»; 192242, Санкт-Петербург, Будапештская ул., д. 3; e-mail: alodyagin@mail.ru; ORCID 0000–0002–8672–2906;

Рахманова Екатерина Андреевна — ассистент кафедры мобилизационной подготовки здравоохранения, медицины катастроф и скорой помощи с курсом ПО федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; e-mail: katysha.popova@yandex.ru; ORCID 0000–0001–5733–1343;

Мирошниченко Александр Григорьевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой скорой медицинской помощи федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 191015, Санкт-Петербург, Кирочная ул., д. 41; главный научный сотрудник отдела организации скорой медицинской помощи и телемедицины «Балтийский центр телемедицины» государственного бюджетного учреждения «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи имени И. И. Джанелидзе»; 192242, Санкт-Петербург, Будапештская ул., д. 3; профессор кафедры скорой медицинской помощи и хирургии повреждений федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова»; 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; e-mail: agm0303@mail.ru; ORCID 0000–0001–8861–7192.

КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА

CLINICAL PRACTICE

УДК 616.98:578.828.6]-06:616.94-07:616.157-078

<http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2023-15-1-67-70>

ИНТЕНСИВНАЯ БАКТЕРИЕМИЯ ПРИ СЕПСИСЕ У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННОЙ ПАЦИЕНТКИ, ВЫЯВЛЕННАЯ ПРИ МИКРОСКОПИИ МАЗКА ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ

©¹Д. Ю. Соснин*, ²В. В. Базарный, ¹А. П. Щёктова, ³Н. И. Насибуллина¹Пермский государственный медицинский университет имени академика Е. А. Вагнера, Пермь, Россия²Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия³Клиническая медико-санитарная часть № 1, Пермь, Россия

Сепсис сохраняет свою актуальность особенно среди лиц с иммунодефицитом. В статье представлен случай сепсиса с быстрым летальным исходом у иммунодефицитного пациента. Диагноз сепсиса оперативно был подтвержден путем выявления бактериемии при микроскопии окрашенного мазка периферической крови пациентки. В публикации обсуждаются проблемы прижизненной диагностики сепсиса по результатам исследования общего анализа крови. Приводятся данные о необходимости правильной оценки результатов 5-diff гематологического анализатора у пациентов с использованием данных световой микроскопии, особенно при выявлении большого содержания эритробластов.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, СПИД, сепсис, бактериемия, общий анализ крови, мазок крови

*Контакт: Соснин Дмитрий Юрьевич, sosnin_dm@mail.ru

INTENSE BACTEREMIA IN SEPSIS IN AN HIV-INFECTED PATIENT, DETECTED BY MICROSCOPY OF A PERIPHERAL BLOOD SMEAR

©¹D. Yu. Sosnin*, ²V. V. Bazarny, ¹N. A. Zubareva, ¹A. P. Shhokotova, ³N. I. Nasibullina¹E. A. Vagner Perm State Medical University, Perm, Russia²Ural State Medical University, 620014, Ekaterinburg, Russia³Clinical Medical and Sanitary Unit No. 1, Perm, Russia

Sepsis remains relevant especially among people with immunodeficiency. The article presents a case of sepsis with a rapid fatal outcome in an immunodeficient patient. The diagnosis of sepsis was promptly confirmed by detecting bacteremia by microscopy of a stained smear of the patient's peripheral blood. The publication discusses the problems of lifetime diagnosis of sepsis based on the results of a general blood test. The data on the need for a correct assessment of the results of the 5-diff hematological analyzer in patients using light microscopy data, especially when detecting a large content of erythroblasts, are presented.

Keywords: HIV infection, AIDS, sepsis, bacteremia, general blood test, blood smear

*Contact: Dmitry Yurjevich Sosnin, sosnin_dm@mail.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Соснин Д.Ю., Базарный В.В., Щёктова А.П., Насибуллина Н.И. Интенсивная бактериемия при сепсисе у ВИЧ-инфицированной пациентки, выявленная при микроскопии мазка периферической крови // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2023. Т. 15, № 1. С. 67–70, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2023-15-1-67-70>.

Conflict of interest: the authors stated that there is no potential conflict of interest.

For citation: Sosnin D.Yu., Bazarnyj V.V., Zubareva N.A., Shhjukotova AP., Nasibullina N.I. Intense bacteremia in sepsis in an HIV-infected patient, detected by microscopy of a peripheral blood smear // HIV Infection and Immunosuppressive Disorders. 2023. Vol. 15, No. 1. P. 67–70, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2022-15-1-67-70>.

Сепсис остается серьезной проблемой общественного здравоохранения, поскольку регистрируемая заболеваемость и расходы на его лечение растут. Одним из факторов, способствующих развитию сепсиса, является увеличение числа лиц с иммунодефицитными состояниями. Предложенные в 1992 г. лабораторные критерии сепсиса включали лейкоцитоз или лейкопению с увеличением содержания незрелых гранулоцитов более 10% [1], позднее их дополнили уровнем сывороточного лактата >2 ммоль/л [2].

Обнаружение bacteriemии и/или наличия очага явной бактериальной инфекции во всех определениях сепсиса остается основополагающим моментом дифференциальной его диагностики с синдромом системной воспалительной реакции.

Использование огромного арсенала средств и методов лабораторной диагностики иногда не дает оперативного однозначного диагностического ответа, в то время как «рутинные» методики, такие как бактериоскопия окрашенного мазка крови подчас позволяют получить диагностически ценную информацию. В доступной литературе мы обнаружили единичную публикацию с фотографически документированным описанием сепсиса с выраженной bacteriemией, обнаруженной при микроскопическом исследовании мазка периферической крови у больной с наследственной генетической аномалией [3]. Представляется, что описание подобного случая у пациента без генетических аномалий, но с глубоким иммунодефицитом может представлять интерес для специалистов.

В подтверждение этого приводим клинический пример.

Пациентка М., 35 лет была доставлена бригадой скорой помощи в ГБУЗ ПК КМСЧ № 1 (г. Пермь).

При поступлении состояние крайне тяжелое, обусловленное полиорганной недостаточностью, развившейся предположительно на фоне сепсиса. Из анамнеза известно, что пациентка страдает ВИЧ-инфекцией, наркозависимостью, хроническим алкоголизмом, открытой формой туберкулеза, хроническим вирусным гепатитом В и С.

При госпитализации контакт с пациенткой затруднен из-за сопорозного состояния. Температура при

госпитализации $36,1^{\circ}\text{C}$, АД 90/65 мм рт.ст., частота дыхания 24 в минуту, частота сердечных сокращений 128 в минуту. Госпитализирована в отделении анестезиологии и реанимации, где скончалась через 32 часа после госпитализации.

В общем анализе крови выявлены умеренная гипохромная микроцитарная анемия, нейтропения, лимфоцитоз и тромбоцитопения. При микроскопии мазка периферической крови, окрашенного по методу Май-Грюнвальд–Гимзы (MGG) в препарате обнаружено большое количество микроорганизмов с морфологией кокков, свободно лежащих среди клеток крови (рисунок). При окраске по Граму бактерии окрашивались как грамположительные микроорганизмы.

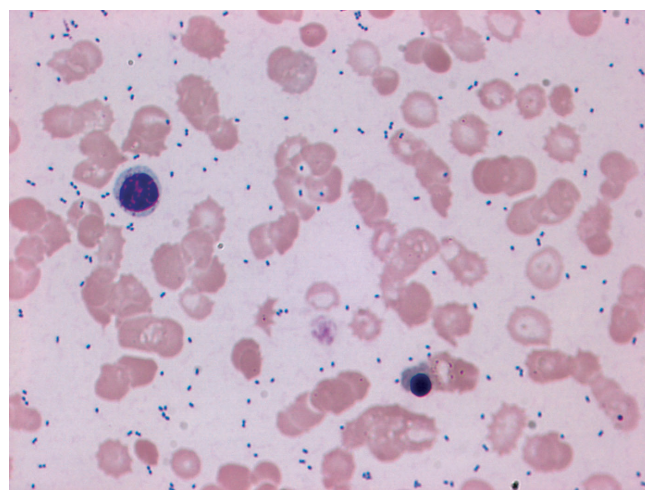


Рисунок. Массивная bacteriemия в мазке периферической крови больной М. (собственное фото, окраска по MGG, увеличение $\times 1000$)

Figure. Massive bacteremia in the peripheral blood smear of patient M. (own photo, MGG staining, magnification $\times 1000$)

В литературе приводятся случаи обнаружения bacteriemии методом микроскопического исследования в биологических жидкостях, являющихся в норме стерильными, например, ликворе больных при менингитах и энцефалитах или выпотных жидкостях [4–6]. В образцах периферической крови возбудители инфекционных заболеваний выявляются значительно реже и представлены либо гемопаразитами (малярия, трипаномы, бабезии и др.), либо возбудителями инфекционных заболеваний, для которых характерны незавершенный фагоцитоз

и возможность персистенции в лейкоцитах циркулирующей крови [7, 8]. Свободно расположенные микроорганизмы в препаратах общего анализа крови выявляются значительно реже, с целью увеличения вероятности их обнаружения используют подготовку и исследование концентрированных препаратов, например, препарата толстой капли, что позволяет более эффективно выявлять бактериемию [9, 10].

Обнаружение массивной бактериемии в тонком мазке крови позволяет выполнить ориентировочный подсчет микробных тел. Для этого возможно использовать унифицированный метод Фонио, используемый для подсчета тромбоцитов [11]. В описываемом случае количество микробных тел, подсчитанных по методике Фонио тремя сотрудниками клинико-диагностической лаборатории, колебалось в диапазоне $3,72-4,01 \times 10^{12}/л$. В описываемом случае выявление при микроскопии мазка крови грамположительной кокковой микрофлоры, что позволило оперативно верифицировать случай сепсиса. Кроме бактериемии, в описываемом случае были обнаружены и другие признаки, соответствующие критериям сепсиса.

Так, хотя формальное количество лейкоцитов по данным гематологического анализатора составило $8,14 \times 10^9/л$, соответствовало нормальному диапазону ($4,0-9,1 \times 10^9/л$) реально у пациентки была выявлена тяжелая лейкопения. В окрашенном мазке крови было обнаружено большое количество эритробластов, число которых составило 420 на 100 лейкоцитов. Они характеризовались выраженным полиморфизмом. С учетом их высокого содержания истинный лейкоцитоз, составило $1,56 \times 10^9/л$, что также соответствует критериям сепсиса [1, 2].

Еще одним из признаков, подтверждающих сепсис в описываемом случае, является значительный

рост числа незрелых форм лейкоцитов, более 10%. При подсчете ручным способом лейкоцитарная формула имела следующий вид: эозинофилы — 15%; нейтрофильные миелоциты — 26%; нейтрофильные метамиелоциты — 4%; палочкоядерные нейтрофилы — 11%; сегментоядерные нейтрофилы — 4%; лимфоциты — 37%; моноциты — 3%. Также в препарате были обнаружены единичные промиелоциты.

Описываемые изменения отмечены не только в ряду нейтрофильных гранулоцитов, но и среди эозинофилов. В анализе крови отмечена относительная эозинофилия: при нормальном абсолютном содержании эозинофилов составило $0,23 \times 10^9/л$. Однако среди зрелых клеток встречались и более молодые формы эозинофильных гранулоцитов, представленные палочкоядерными формами, эозинофильными метамиелоцитами и эозинофильными миелоцитами.

Таким образом, в анализе крови у данной пациентки в общем анализе крови был выявлен комплекс признаков, характерных для сепсиса: абсолютная лейкопения со сдвигом лейкоцитарной формулы влево. Кроме того, при микроскопическом исследовании мазка крови у данной пациентки была выявлена бактериемия. Безусловно, эта находка требует дальнейшего культурального исследования с выделением чистой культуры возбудителя и изучением ее свойств. Данный случай является демонстрацией эффективности общего анализа крови и исследования морфологии клеток в окрашенном мазке крови для оперативной диагностики сепсиса, что подтверждают данные других авторов [3, 7–10]. Следует подчеркнуть, что обнаружение бактериемии является прогностически неблагоприятным признаком, свидетельствующим о быстром наступлении летального исхода [3].

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Bone R.C., Balk R.A., Cerra F.B., Dellinger R.P., Fein A.M., Knaus W.A., Schein R.M., Sibbald W.J. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine // *Chest*. 1992. Vol. 101, No.6. P. 1644–55. doi: 10.1378/chest.101.6.1644.
2. Singer M., Deutschman C.S., Seymour C.W., Shankar-Hari M., Annane D., Bauer M., Bellomo R., Bernard G.R., Chiche J.D., Coopersmith C.M., Hotchkiss R.S., Levy M.M., Marshall J.C., Martin G.S., Opal S.M., Rubenfeld G.D., van der Poll T., Vincent J.L., Angus D.C. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) // *JAMA*. 2016. Vol. 315. No. 8. P. 801–810. doi: 10.1001/jama.2016.0287.
3. Zahid M.F., Bains A.P.S. Rapidly fatal *Klebsiella pneumoniae* sepsis in a patient with pyruvate kinase deficiency and asplenia // *Blood*. 2017. Vol. 130. No. 26. P. 2906. doi: 10.1182/blood-2017-08-803841.
4. Souza T.H., Nadal J.A., Lopes C.E., Nogueira R.J.N. Association of meningitis and pericarditis in invasive pneumococcal disease: a rare case // *Rev. Paul. Pediatr*. 2019. Vol. 37, No. 1. P. 126–129. doi: 10.1590/1984-0462/2019;37;1;00009.
5. Dybowska M., Błaśńska K., Gątarek J., Klatt M., Augustynowicz-Kopeć E., Tomkowski W., Szturmowicz M. Tuberculous Pericarditis—Own Experiences and Recent Recommendations // *Diagnostics (Basel)*. 2022. Vol. 12, No. 3. P. 619. doi: 10.3390/diagnostics12030619.

6. Пиотрович П.А., Макарова Т.Е., Савосина Г.В., Заварцева Л.И., Головкова Н.Ф., Горбачева Е.В., Троян О.В., Адмидина О.В., Царненко О.С., Отводникова Н.И., Константинов С.В., Горбатко Т.А., Митяева И.Е. Поражение нервной системы при стрептококковой инфекции // *Здравоохранение Дальнего Востока*. 2009. № 1. С. 80–84. [Piotrovich P.A., Makarova T.E., Savosina G.V., Zavartseva L.I., Golovkova N.F., Gorbacheva E.V., Troyan O.V., Admidina O.V., Tsarnenko O.S., Otvodnikova N.I., Konstantinov S.V., Gorbatko T.A., Mityaeva I.E. Damage to the nervous system in streptococcal infection. *Health care of the Far East*, 2009, No. 1, pp. 80–84 (In Russ.)].
7. Луговская С.А., Почтарь М.Г. *Гематологический атлас*. Москва — Тверь: Триада, 2011. 368 с. [Lugovskaya S.A., Pochtar' M.G. *Hematological atlas*. Moscow — Tver': Publishing house Triada, 2011. 368 p. (In Russ.)].
8. Томилов А.Ф., Базарный В.В. *Цитологическая диагностика болезней системы крови*. Екатеринбург: Изд-во УГМУ, 2017. 124 с. [Tomilov A.F., Bazarny V.V. *Cytological diagnostics of diseases of the blood system*. Ekaterinburg: Publishing house UGMU, 2017, 124 p. (In Russ.)].
9. Кривичкая Л.В., Красавцев Е.Л. Поздний дебют сепсиса, вызванного *Streptococcus agalactiae* у ребенка // *Проблемы здоровья и экологии*, 2018, Т. 58, № 4, С. 82–85. [Krivickaja L.V., Krasavcev E.L. Late onset of sepsis caused by *Streptococcus agalactiae* in a child. *Problems of health and ecology*, 2018, Vol. 58, No. 4, P. 82–85 (In Russ.)]. doi: 10.51523/2708-6011.20118-15-4-16.
10. Каргальцева Н.М., Борисова О.Ю., Кочеровец И.И. Микроскопия мазка крови как способ быстрой диагностики фунгемии у стационарных терапевтических больных // *Успехи медицинской микологии*. 2016. Т. 15. С. 68–69. [Kargal'ceva N.M., Borisova O.Yu., Kocherovec I.I. Blood smear microscopy as a way to quickly diagnose fungemia in inpatient therapeutic patients. *Advances in medical mycology*, 2016, Vol. 15, pp. 68–69 (In Russ.)].
11. Меньшиков В.В., Делекторская Л.Н., Золотницкая Р.П. и др. *Лабораторные методы исследования в клинике*: справочник / под ред. В. В. Меньшикова. М.: Медицина, 1987, 368 с. [Men'shikov V.V., Delektorskaya L.N., Zolotnitskaya R.P. et al. *Laboratory research methods in the clinic*: Reference ed. prof. V. V. Men'shikov. Moscow: Publishing house Meditsina, 1987. 368 p. (In Russ.)].

Поступила в редакцию/Received by the Editor: 15.01.2023 г.

Благодарности. Авторы статьи выражают благодарность сотрудникам компании ООО «Медика Продакт» за помощь в подготовке цифровых фотографий окрашенных препаратов мазков крови.

Финансирование. Исследование не имело финансовой поддержки.

Gratitude. The authors of the article express their gratitude to the staff of Medica Product LLC for their help in preparing digital photographs of stained blood smear preparations.

Financing. The study did not have financial support.

Авторство: Вклад в концепцию и план исследования — Д. Ю. Соснин. Вклад в сбор данных — Н. И. Насибуллина. Вклад в анализ данных и выводы, редактирование статьи — В. В. Базарный. Вклад в анализ данных и выводы — А. П. Щёктова.

Сведения об авторах:

Соснин Дмитрий Юрьевич — доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской терапии № 2, профессиональной патологии и клинической лабораторной диагностики федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е. А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 614990, Пермский край, г. Пермь, Петропавловская ул., д. 26; e-mail: sosnin_dm@mail.ru; ORCID 0000–0002–1232–8826;

Базарный Владимир Викторович — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры клинической лабораторной диагностики и бактериологии, главный научный сотрудник отдела общей патологии ЦНИЛ федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет»; проректор по научно-исследовательской и клинической работе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 620014, Свердловская область, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3; e-mail: vlad-bazarny@yandex.ru; ORCID 0000–0003–0966–9571;

Щёктова Алевтина Павловна — доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской терапии № 2, профессиональной патологии и клинической лабораторной диагностики федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е. А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 614990, Пермский край, г. Пермь, Петропавловская ул., д. 26; e-mail: al_shchekotova@mail.ru; ORCID 0000–0002–1232–8826;

Насибуллина Наталья Ивановна — врач клинической лабораторной диагностики высшей квалификационной категории государственного бюджетного учреждения здравоохранения Пермского края «Клиническая медико-санитарная часть № 1»; 614010, Пермский край, г. Пермь, ул. Бульвар Гагарина, д. 68; e-mail: nata.nasibullina@yandex.ru.

<http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2023-15-1-71-94>

**МАТЕРИАЛЫ КОНФЕРЕНЦИИ
МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ И СПЕЦИАЛИСТОВ
«НОВОСТИ ИНФЕКТОЛОГИИ,
МИКРОБИОЛОГИИ И БИОТЕХНОЛОГИИ-2022»,
ПОСВЯЩЕННОЙ ПАМЯТИ И 90-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ
ПРОФЕССОРА АЗЫ ГАСАНОВНЫ РАХМАНОВОЙ
21 декабря 2022 г.**

**MATERIALS OF THE CONFERENCE OF YOUNG
SCIENTISTS AND SPECIALISTS OF
«INFECTOLOGY NEWS, MICROBIOLOGY AND
BIOTECHNOLOGY-2022»**

УДК 614

**ЧАСТОТА ОБНАРУЖЕНИЯ *CL. DIFFICILE* У ПАЦИЕНТОВ В РАЗЛИЧНЫХ
ОТДЕЛЕНИЯХ МНОГОПРОФИЛЬНОГО СТАЦИОНАРА**

©^{1,2}А. А. Галкина, ¹А. Н. Холодная, ¹А. А. Спиридонова, ¹В. А. Косова, ²Л. В. Лялина

¹Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

²Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Санкт-Петербург, Россия

**THE FREQUENCY OF DETECTION OF *CL. DIFFICILE* IN PATIENTS IN VARIOUS
DEPARTMENTS OF A MULTIDISCIPLINARY HOSPITAL**

©^{1,2}А. А. Galkina, ¹A. N. Kholodnaya, ¹A. A. Spiridonova, ¹V. A. Kosova, ²L. V. Lyalina

¹Pavlov First State Medical University St. Petersburg, St. Petersburg, Russia

²St. Petersburg Pasteur Research Institute of Epidemiology and Microbiology, St. Petersburg, Russia

В период пандемии COVID-19 отмечался рост заболеваемости *Clostridium difficile* инфекцией (КДИ) и увеличение количества носителей возбудителя [1–3]. Тяжелые формы КДИ сопровождались высокой летальностью и возрастанием затрат на лечение.

Цель. Определить распространенность инфекции, обусловленной *Cl. difficile*, среди пациентов многопрофильного стационара.

Материалы и методы. Проведен анализ результатов обследования 1926 пациентов и 540 подтвержденных случаев КДИ в стационаре ПСПбГМУ за период 2015–2021 гг. Эпидемиологический, иммунохроматографический экспресс-тест для

качественного выявления антигена токсина А и токсина В *Cl. difficile* в фекалиях. Для оценки достоверности различий сравниваемых показателей использованы доверительные интервалы (ДИ) и программа «WinPeri», версия 11.65.

Результаты и их обсуждение. Частота обнаружения антигенов токсинов А и В *Cl. difficile* среди обследованных пациентов в целом составила 28,04%. КДИ выявлена в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) в 34,94% случаев, в хирургических отделениях — в 27,78%, в Центре лечения пациентов с COVID-19 — в 26,37%, в гематологическом отделении — в 22,34%,

в онкологических отделениях — в 21,95% наблюдений, различия в частоте обнаружения *Cl. difficile* среди пациентов указанных отделений статистически не значимы ($p > 0,05$). Несколько реже КДИ встречалась у пациентов отделений трансплантации костного мозга — в 20,17% случаев, терапевтического профиля (не гастроэнтерологического) — в 18,52% и гастроэнтерологического профиля — в 15,94% наблюдений. Статистически значимые различия получены только с отделением ОРИТ ($p < 0,05$).

За весь период распределение штаммов *Cl. difficile* представлено следующим образом: выявлено 289

штаммов *Cl. difficile*, продуцирующих токсины А и В, их доля составила 40,48%. Получено 360 положительных результатов, в которых выявлен только токсин В, это более половины всех положительных ответов — 50,78%. Штаммы, продуцирующие только токсин А, встречались значительно реже, в 62 определениях — 8,74%.

Заключение. Результаты исследования показали актуальность проблемы КДИ многопрофильного стационара, что свидетельствует о необходимости разработки нормативно-методических документов, регламентирующих проведение профилактических мероприятий.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Spigaglia P. Clostridioides difficile infection in the COVID 19 era: old and new problems // *Pol. Arch. Intern. Med.* 2021. Vol. 131, No. 2. P. 118–120.
2. Lewandowski K., Rosołowski M., Kaniewska M., Kucha P., Meler A., Wierzbą W., Rydzewska G. Clostridioides difficile infection in coronavirus disease 2019 (COVID-19): an underestimated problem? // *Pol. Arch. Intern. Med.* 2021. Vol. 131, No. 2. P. 121–127.
3. Aptekorz M., Sacha K., Gofron Z., Kabała M., Harmanus C., Kuijper E., Martirosian G. Antibiotic Resistance Profile of RT 027/176 Versus Other *C. difficile* Isolates in Silesia, Southern Poland // *Pathogens.* 2022. Vol. 11, No. 8. P. 949.

УДК 618.15-002:579.61

АНАТОМО-МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РЕЦИДИВИРУЮЩЕГО БАКТЕРИАЛЬНОГО ВАГИНОЗА У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА

Н. П. Пяткова

Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Беларусь

ANATOMICAL AND MICROBIOLOGICAL FEATURES OF RECURRENT BACTERIAL VAGINOSIS IN WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE

N. P. Pyatkova

Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

Цель. Изучить анатомо-микробиологические предикторы рецидивирующего бактериального вагиноза (РБВ) у женщин репродуктивного возраста, используя метод Nugent, количественный тест ПЦР в реальном времени (ПЦР-РВ) и измерение ановагинального расстояния.

Материалы и методы. Проведено обследование 37 женщин репродуктивного возраста с симптомами РБВ и 52 женщин без клинических признаков БВ. Диагноз БВ был установлен при микроскопии отделяемого влагалища методом Nugent и ПЦР-РВ для количественного анализа ДНК лактобакте-

рий, *G. vaginalis* и *A. vaginae* («Амплисенс Флороценоз БВ», РФ). Ановагинальное расстояние измерялось одноразовой пластиковой линейкой. Количественное соотношение вагинальных микроорганизмов анализировали в зависимости от ановагинального расстояния. Статистическая обработка данных произведена с использованием пакета программ Medcalc 10.2.0.0.

Результаты и их обсуждение. Средний возраст пациенток основной группы составил $34,3 \pm 2,5$ года и был сопоставим с возрастом пациенток группы контроля — $31,04 \pm 2,4$ года. В основной группе рецидив

БВ в течение первых 2 месяцев наблюдался у 7 (11,3%) женщин, в течение 3–6 месяцев — у 21 (56,8%), с 6 до 12 месяцев — у 9 (24,3%). Диагноз БВ согласно критериям Nugent был установлен у 37 женщин с признаками рецидива БВ и у 4 из 52 женщин без признаков БВ. При ПЦР диагноз БВ был подтвержден у всех пациенток с РБВ, установленным по методу Nugent, и у 5 из 52 пациенток без признаков БВ, в том числе 4 женщины контрольной группы с диагностированным БВ по методу Nugent. Все пациентки контрольной группы расценивали свое состояние как вариант нормы. Анализ результатов изучения микробного состава влагалища у пациенток с РБВ убедительно доказывает преобладание *G. vaginalis* и *A. vaginae* над родом *Lactobacillus spp.* В основной группе моноинфекция *G. vaginalis* выявлена у 5 (13,5%) женщин в количестве $\geq 6 \times 10^7$ ГЭ/мл, моноинфекция *A. vaginae* — у 3 (8,1%) женщин в количестве $\geq 2 \times 10^7$ ГЭ/мл, а ассоциация из двух возбудителей

установлена у 29 (78,4%) пациенток. Полученные данные подтверждают полимикробность БВ [1]. У женщин контрольной группы с БВ, установленным методом ПЦР, во всех случаях была установлена моноинфекция *G. vaginalis*. Данный факт согласуется с утверждением о первичной колонизации влагалища при БВ *G. vaginalis*, к которой впоследствии могут присоединяться другие БВ-ассоциированные микроорганизмы, а также подтверждать бессимптомность течения БВ [2]. Среднее значение ановагинального расстояния у пациенток с РБВ составило $3,42 \pm 1,8$ см, у пациенток без признаков БВ — $3,78 \pm 0,8$ см ($Z = -6,703$; $p < 0,0001$). Короткое ановагинальное расстояние явилось фактором, способствующим рецидивированию БВ.

Заключение. Важными предикторами РБВ являются обнаружение ДНК *G. vaginalis* или *A. vaginae* в высоких концентрациях и короткое ановагинальное расстояние.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Дикке Г.Б. Бактериальный вагиноз: новые аспекты этиопатогенеза и выбора терапевтических стратегий // *РМЖ. Мать и дитя*. 2019. Т. 2, № 4. С. 307–313. [Dikke G.B. Bacterial vaginosis: new aspects of etiopathogenesis and choice of therapeutic strategies. Russian medical journal. Mother and child, 2019, Vol. 2, No. 4, pp. 307–313 (In Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2019-2-4-307-313.]
2. Крысанова А.А. Gardnerella vaginalis: генетическое и фенотипическое разнообразие, факторы вирулентности и роль в патогенезе бактериального вагиноза // *Журнал акушерства и женских болезней*. 2019. Т. 68, № 1. С. 59–68 [Krysanova A.A. Gardnerella vaginalis: genetic and phenotypic diversity, virulence factors and role in the pathogenesis of bacterial vaginosis. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*, 2019, Vol. 68, No. 1, pp. 59–68 (In Russ.). DOI: 10.17816/JOWD68159-68.]

УДК 616.98

ХАРАКТЕРИСТИКА УРОВНЯ ВИРУСНЕЙТРАЛИЗУЮЩИХ АНТИТЕЛ К SARS-COV-2 У БОЛЬНЫХ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ ПОСЛЕ COVID-19

О. Е. Побегалова

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

CHARACTERISTICS OF THE LEVEL OF VIRUS-NEUTRALIZING ANTIBODIES TO SARS-COV-2 IN PATIENTS WITH HIV AFTER COVID-19

О. Е. Pobegalova

Pavlov First State Medical University St. Petersburg, St. Petersburg, Russia

Цель. Оценить в динамике уровень вируснейтрализующих антител к SARS-CoV-2 у людей, живущих с ВИЧ, после перенесенной новой коронавирусной инфекции (COVID-19).

Материалы и методы. Обследовано 118 больных ВИЧ-инфекцией, перенесших COVID-19 и не получавших специфическую профилактику, наблюдавшихся в СПб ГБУЗ КИБ им. С. П. Боткина и СПб

ГБУЗ «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями» с октября 2020 г. по январь 2022 г. Все случаи COVID-19 подтверждены положительным результатом ПЦР отделяемого из носоглотки. Титр вируснейтрализующих антител IgG к вирусу SARS-CoV-2 определяли в сыворотке крови через 1 и 6 месяцев от начала заболевания в реакции микронейтрализации стандартным методом. Статистическая обработка с использованием программного пакета IBM SPSS Statistics 22.

Результаты и их обсуждение. 58,5% пациентов были мужского пола, средний возраст — 41 год ($CO \pm 6,6$ лет). У половины больных (59 человек; 50,0%) зарегистрирована 4В стадия ВИЧ-инфекции, 3 стадия — у 10, 4А стадия — у 20, и 4Б стадия — у 27 человек (8,5; 16,9 и 22,9% соответственно). Антиретровирусную терапию (АРВТ) получали 52 человека (44,1%). Вирусная нагрузка (ВН) ВИЧ в крови была подавлена у 39 человек (33,1%). Лишь у 27 человек (22,9%) количество CD4+лимфоцитов в крови составило >350 кл/мкл. COVID-19 легкой степени перенесли 45 (38,1%) человек, средней степени тяжести — 64 (54,2%), тяжелой степени — 9 (7,6%) человек. Корреляционный анализ по Спирмену выявил ассо-

циацию более тяжелого течения COVID-19 с количеством CD4+лимфоцитов <350 кл/мкл ($p=0,008$).

Высокий ($>1/160$) титр вируснейтрализующих антител к SARS-CoV-2 через один месяц после перенесенного заболевания обнаружен у 17 из 118 обследованных (15,2%), через 6 месяцев — у 6 из 44 (13,6%). Интенсивность выработки антител отрицательно коррелировала со стадией ВИЧ-инфекции, уровнем ВН ВИЧ в крови, и положительно коррелировала с получением АРВТ, достижением неопределяемой ВН и увеличением количества CD4+лимфоцитов (метод Спирмена, $p<0,01$). У обследованных через 6 месяцев, по данным анализа методом Спирмена, сохранялась значимая корреляция титра вируснейтрализующих антител с уровнем ВН ВИЧ, получением АРВТ ($p<0,01$), а также с количеством CD4+лимфоцитов ($p<0,05$). Согласно полученным данным, эффективный гуморальный иммунный ответ у больных ВИЧ-инфекцией формируется с низкой частотой (15%), его развитие ассоциировано с вирусной супрессией и более благоприятным иммунным статусом на фоне проводимой АРВТ (неопределяемая ВН ВИЧ в крови, количество CD4+лимфоцитов >350 кл/мкл).

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Alrubayyi A., Gea-Mallorquí E., Touizer E. Characterization of humoral and SARS-CoV-2 specific T cell responses in people living with HIV // *bioRxiv: the preprint server for biology*, 2021.02.15.431215. <https://doi.org/10.1101/2021.02.15.431215>
2. Liu W.D., Hung C.C., Wang J.T. Evolution of SARS-CoV-2 neutralizing antibody in an HIV-positive patient with COVID-19 // *Journal of the Formosan Medical Association = Taiwan yi zhi*. 2021. Vol. 120, No. 12. P. 2186–2190. <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2021.04.010>.
3. Macías J., Fernández-Fuertes M., Oliver N. Lower probability of persistence of total anti-SARS-CoV-2 antibodies after COVID-19 among people living with HIV. *Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2022. Vol. 28, No. 5. P. 755–756. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2022.01.028>.

УДК 616.345-002-07

КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ КИШЕЧНИКА, АССОЦИИРОВАННЫХ С *CL. DIFFICILE*

Д. С. Пургина

Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Санкт-Петербург, Россия

CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL MANIFESTATIONS OF INFLAMMATORY DISEASES OF THE INTESTINE ASSOCIATED WITH *CL. DIFFICILE*

D. S. Purgina

St. Petersburg Pasteur Research Institute of Epidemiology and Microbiology, St. Petersburg, Russia

Инфекция, обусловленная *Clostridium difficile*, является важной проблемой для пациентов, страдающих воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК). *Cl. difficile* может приводить к увеличению частоты и тяжести рецидивов, уменьшению времени ремиссии [1]. Пациенты с язвенным колитом (ЯК) более восприимчивы к инфекции *Cl. difficile*, чем пациенты с болезнью Крона (БК). Инфекцию, вызванную *Cl. difficile* (ИКД), трудно отличить от обострения любого воспалительного процесса в кишечнике, поэтому при каждом рецидиве ВЗК рекомендуется обследование на *Cl. difficile*, своевременное выявление и лечение инфекции способствует улучшению течения заболевания [2–4].

Цель. Провести сравнительную оценку частоты инфицирования *Cl. difficile*, влияния патогена на течение основного заболевания и осложнений у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника и другими заболеваниями органов желудочно-кишечного тракта с диарейным синдромом.

Материалы и методы. С использованием метода сплошной выборки было отобрано 404 пациента, наблюдавшихся амбулаторно с различными заболеваниями желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Пациенты были разделены на две группы: 1-я группа — 206 человек (51 %) с ВЗК, 2-я группа — 198 человек (49 %) с другими заболеваниями ЖКТ и наличием диарейного синдрома. Анализировались клинические данные, результаты лабораторных (уровень лейкоцитов, СОЭ, СРБ, кальпротектина и зонулина токсина А и В *Cl. difficile*) и инструментальных (эндоскопия) методов обследования. Статистическая обработка результатов проводилась на персональном компьютере при помощи программного обеспечения R и RStudio (RStudio Inc.).

Результаты и их обсуждение. У пациентов с ВЗК инфекция *Cl. difficile* выявлена в 21,4 % случаев, в группе сравнения — 5,1 %. Частота встречаемости ИКД у пациентов с ВЗК была в 4,2 раза выше в сравнении с пациентами 2-й группы, различия статистически значимы ($p < 0,05$). Для изучения влияния ИКД на течение заболевания пациен-

ты с ВЗК были разделены на две группы: с наличием ИКД и без этой инфекции. Среди пациентов с ВЗК, ассоциированными с ИКД, 77,3 % имели ЯК и 22,7 % — БК. Заболевания ИКД у пациентов с ЯК встречались в 3,4 раза чаще.

При сравнении тяжести течения ВЗК у пациентов с ИКД и без этой инфекции было установлено, что в группе пациентов с ВЗК без ИКД легкое течение заболевания отмечалось в 29,6 % случаев, средней степени тяжести выявлено у 66,7 %, тяжелое течение имели 3,7 %. Среди пациентов с ВЗК, ассоциированными с ИКД, распределение по степени тяжести было следующим: легкое течение наблюдалось у 4,5 %, среднюю степень тяжести течения ВЗК имели 77,3 %, тяжелое течение выявлено у 18,2 %. Таким образом, в группе пациентов с ВЗК, ассоциированными с ИКД, вероятность более тяжелого течения основного заболевания была выше по сравнению с группой пациентов, страдающих ВЗК без ИКД. По результатам эндоскопического обследования кишечника у 95,5 % пациентов с ИКД и 81,5 % без ИКД наблюдались признаки активного воспаления, при этом вероятность наличия крови в фекалиях у пациентов с ВЗК в сочетании с ИКД увеличивались в 9,7 раза в сравнении с пациентами без ИКД. При лабораторном обследовании были получены статистически значимые различия между группами по уровню лейкоцитов, СОЭ, СРБ и уровню фекального кальпротектина ($p < 0,001$). При исследовании уровня зонулина были получены статистически значимые различия ($p < 0,001$): у больных с ИКД данный маркер был достоверно выше, чем у пациентов без ИКД 96,6 нг/мл ($Q_1 = 54,8$; $Q_3 = 109,4$) и 48,6 нг/мл ($Q_1 = 30,5$; $Q_3 = 74,6$), соответственно.

Заключение. У пациентов с ВЗК значительно увеличивается риск заболевания ИКД, возрастает вероятность более тяжелого течения в сравнении с группой контроля, что характеризуется наличием выраженной воспалительной реакции со стороны слизистой оболочки кишечника, нарушением проницаемости кишечного барьера, повышением риска развития осложнений.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Данилова Н.А. и др. Синдром избыточного бактериального роста у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника // *Практическая медицина*. 2015. № 6 (91). С. 122–126. [Danilova N.A. Bacterial overgrowth syndrome in patients with inflammatory bowel diseases. *Practical Medicine*, 2015, No. 6 (91), pp. 122–126 (In Russ.)].
2. Trifan A. et al. Impact of *Clostridium difficile* infection on inflammatory bowel disease outcome: a review // *World J. Gastroenterol*. 2014. Sep. 7; Vol. 20, No. 33. P. 11736–11742. doi: 10.3748/wjg.v20.i33.11736.

3. Rodríguez C. et al. Microbiota insights in clostridium difficile infection and inflammatory bowel disease // *Gut Microbes*. 2020. Nov 9; Vol. 12, No. 1. P. 1725220. doi: 10.1080/19490976.2020.1725220.
4. Князев О.В. Коррекция микрофлоры кишечника у больных язвенным колитом // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2011. № 5. С. 91–96. [Knyazev O.V. Correction of intestinal microflora in patients with ulcerative colitis. *Experimental and clinical gastroenterology*, 2011, No. 5, pp. 91–96 (In Russ.)].

УДК 579.61

ОСОБЕННОСТИ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ МАКРОЛАКТИНА А НА ГРАМОТРИЦАТЕЛЬНЫЕ МИКРООРГАНИЗМЫ

Е. В. Рогачева, Л. А. Краева

Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Санкт-Петербург, Россия

PECULIARITIES OF THE ANTIBACTERIAL ACTION OF MACROLACTIN A ON GRAM-NEGATIVE MICROORGANISMS

E. V. Rogacheva, L. A. Kraeva

St. Petersburg Pasteur research institute of epidemiology and microbiology, St. Petersburg, Russia

Наибольшую обеспокоенность мирового медицинского сообщества вызывают грамотрицательные микроорганизмы, в особенности *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*. Они входят в группу самых приоритетных бактерий с точки зрения антибиотикорезистентности — ESKAPE. Поэтому синтезированный препарат макролактин А, выделенный из метаболитов *Bacillus velezensis* X-Bio-1 и обладающий выраженным бактерицидным действием в отношении нозокомиальных патогенов, может рассматриваться как альтернатива препаратам группы макролидов, зачастую утратившим свою клиническую эффективность.

Цель. Изучить особенности антимикробного действия макролактина А в отношении бактерий группы ESKAPE.

Материалы и методы. Оценку антимикробной активности макролактина А проводили диско-диффузионным методом с помощью стерильных бумажных дисков, смоченных в растворе макролактина А (3 мг/мл) в ДМСО и высушенных в стерильных условиях. В качестве контроля использовали стандартные диски с азитромицином (Oxoid, Великобритания). Использовались суточные культуры штаммов *Enterococcus faecalis* ATCC 29812, *Staphylococcus aureus* ATCC 25912, *Klebsiella*

pneumoniae ATCC 19882, *Acinetobacter baumannii* 987, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Enterobacter cloacae* ATCC 13048. Определение минимальной ингибирующей концентрации осуществляли с использованием жидкой питательной среды Мюллер-Хинтон (Becton-Dickinson, США). Бактерии при концентрации 10^6 КОЕ/мл инкубировали в 96-луночных планшетах (Eppendorf, Германия), содержащих питательную среду и серию двукратных разведений макролактина А.

Результаты и их обсуждение. Первая работа по изучению антибактериальной активности макролактина А была проведена в 1989 г. и показала антибиотический эффект на грамположительные микроорганизмы *S. aureus* и *Bacillus subtilis* в концентрациях 5 и 20 мкг/диск, соответственно [1]. Последующие работы показали, что макролактин А способен подавлять рост *S. aureus* IFO 12732 и *B. subtilis* IFO 3134 в концентрациях 10 и 60 мкг/мл и проявлял отсутствие подавления *Escherichia coli* IFO3301 и *Salinivibrio costicola* ATCC 22508 [2]. Макролактин А в концентрации 50 мкг/диск подавлял рост различных штаммов *S. aureus* (n 4) с зонами подавления 18–35 мм и показал отсутствие активности в отношении различных штаммов *E. faecalis* [3].

В данном исследовании наибольшая антибактериальная активность макролактина А была установлена

в отношении *P. aeruginosa* ATCC 27853 и *Enterococcus faecalis* ATCC 29812: 15 мм в диаметре, что сравнимо с действием азитромицина (9 и 15 мм, соответственно). В отношении *K. pneumoniae* ATCC 19882, *A. baumannii* 987 и *Staphylococcus*

aureus ATCC 25912 макролактин проявил некоторое антибактериальное действие, что требует дальнейшего изучения. При этом было выявлено отсутствие явно выраженной зависимости между значениями МИК и типом клеточной стенки бактерий.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Chen L., Wang X., Liu Y. Contribution of macrolactin in *Bacillus velezensis* CLA178 to the antagonistic activities against *Agrobacterium tumefaciens* C58 // *Arch. Microbiol.* 2021. Vol. 203, No. 4. P. 1743–1752.
2. El-kashif A., Seleem M.N. Investigation of auranofin and gold-containing analogues antibacterial activity against multidrug-resistant *Neisseria gonorrhoeae* // *Sci. Rep.* 2020. Vol. 10, No. 5602. P. 1–9. doi: 10.1038/s41598-020-62696-3.
3. Myers A.G., Clark R.B. Discovery of Macrolide Antibiotics Effective against Multi-Drug Resistant Gram-Negative Pathogens // *Acc. Chem. Res.* 2021. Vol. 54, No. 7. P. 1635–1645. doi: 10.1021/acs.accounts.1c00020.

УДК 616.98

<http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2022-15-1-77-78>

САРКОМА КАПОШИ У БОЛЬНЫХ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ: АНАЛИЗ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ ДАННЫХ

В. Д. Ренёв

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

KAPOSI SARCOMA IN PATIENTS WITH HIV: ANALYSIS OF CLINICAL AND LABORATORY DATA

V. D. Renev

First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, St. Petersburg, Russia

Цель. Дать клинико-лабораторную характеристику больных ВИЧ-инфекцией с впервые выявленной саркомой Капоши.

Материалы и методы. Проанализирована медицинская документация 64 больных ВИЧ-инфекцией с сопутствующей саркомой Капоши, наблюдавшихся в СПб ГБУЗ «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями» в 2008–2020 годах. Для оценки полученных данных применялись методы описательной статистики (определение медианы, квартилей, процентов); U-критерий Манна–Уитни.

Результаты и их обсуждение. Большинство пациентов (54; 84%) составили мужчины, причем 18 из них (33%) имели в анамнезе гомосексуальные половые контакты. Манифестация саркомы Капоши происходила преимущественно в течение 5 лет

(медиана, квартили 3;9 лет) от момента выявления ВИЧ-инфекции, при этом медиана возраста больных составила 36 лет (квартили 32; 42 года). Элементы саркомы Капоши располагались преимущественно на коже нижних и верхних конечностей, туловища, лице и слизистой оболочке ротовой полости. Наиболее частой оппортунистической инфекцией у пациентов был кандидоз различных локализаций (70%). У большинства больных (73%) выявлен выраженный иммунодефицит: количество CD4-лимфоцитов в сыворотке крови меньше 200 кл/мкл, что соответствует данным литературы [1, 2]. При этом, что нетипично для оппортунистического заболевания, не установлено статистически достоверной связи между количеством CD4-лимфоцитов и риском ухудшения течения саркомы Капоши ($U=274$, $p>0,05$). У 77% больных определена высокая вирусная

нагрузка ВИЧ (более 100 000 коп/мл) в сыворотке крови. У 17 больных (27%) на фоне старта АРВТ наблюдали отрицательную динамику течения саркомы Капоши в виде увеличения размеров и/или количества высыпных элементов, которая купировалась на фоне АРВТ и противоопухолевой терапии.

Таким образом, развитие саркомы Капоши ассоциировано с выраженностью ВИЧ-ассоциированного иммунодефицита, однако не установлено связи между ухудшением течения этого сопутствующего заболевания и количеством CD4-лимфоцитов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Krown S.E., Lee J.Y., Dittmer D.P. More on HIV-Associated Kaposi's Sarcoma // *N. Engl. J. Med.* 2008. Jan. 31; Vol. 358, No. 5. P. 535–536. doi: 10.1056/NEJMc072994.
2. Беляков Н.А., Рассохин В.В. *ВИЧ-инфекция и коморбидные состояния*. СПб.: БОМЦ, 2020. 680 с. [Belyakov N.A., Rassokhin V.V. *HIV infection and comorbid conditions*. St. Petersburg: Publishing house BOMC, 2020. 680 p. (In Russ.).]

УДК 579.61; 578.432

СИНЕРГИЯ ФАГ-АНТИБИОТИК КАК СПОСОБ БОРЬБЫ С АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТЬЮ

Л. С. Конькова, Л. А. Краева

Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Санкт-Петербург, Россия

SYNERGY OF PHAGE-ANTIBIOTIC AS A WAY TO FIGHT ANTIBIOTIC RESISTANCE

L. S. Konkova, L. A. Kraeva

St. Petersburg Pasteur Research Institute of Epidemiology and Microbiology, St. Petersburg, Russia

В связи с развитием множественной лекарственной устойчивости у бактерий бактериофаги были вновь рассмотрены в качестве альтернативы лечения бактериальных инфекций. Однако комбинация антибиотиков и бактериофагов может быть более эффективна, чем применение этих противомикробных агентов по-отдельности. Усиленное антимикробное воздействие, более эффективное проникновение в биопленки и снижение шансов на появление устойчивости являются вероятными преимуществами комбинированной стратегии.

Цель. Выявление синергии фаг-антибиотик на примере культуры *Klebsiella pneumoniae*.

Материалы и методы. Использовался музейный полирезистентный штамм *K. pneumoniae* лаборатории медицинской бактериологии и поливалентный клебсиеллезный бактериофаг производства АО «НПО Микроген». Активность бактериофага была

определена стандартным методом двухслойного агара. Это значение в бляшкообразующих единицах (БОЕ) в миллилитре составило 1×10^7 БОЕ/мл.

Для обнаружения синергии в чашке Петри застывший слой агара заливали сверху агаром, содержащим 500 мкл суспензии бактериальной культуры *K. pneumoniae* (2×10^6 КОЕ/мл) и 100 мкл фагового лизата (1×10^7 БОЕ/мл). После застывания верхнего слоя агара на него наносили диски с несколькими антибиотиками. После инкубации чашки проверяли на наличие эффекта синергии фаг-антибиотик. Синергия отмечалась в виде значительно более крупных фаговых бляшек в зонах подавления роста вокруг одного диска (с цефотаксимом), и отсутствия видимых изменений в их размере и количестве вокруг других дисков (гентамицин, тетрациклин) [1]. Цефотаксим был выбран как антибиотик, способный демонстрировать синергию фаг-

антибиотик при совместном использовании с бактериофагом. Среднее значение минимальной ингибирующей концентрации (МИК) для цефотаксима составило 0,3 мкг/мл [2]. Синергия фаг-антибиотик далее подтверждалась методом двухслойного агара. Цефотаксим в минимальной ингибирующей концентрации добавлялся в нижний слой агара, после подсыхания которого заливался верхний слой, содержащий 200 мкл культуры *K. pneumoniae* в концентрации 2×10^6 КОЕ/мл и 100 мкл бактериофага (1×10^7 БОЕ/мл). В качестве контроля использовалась чашка без добавления антибиотика, но с добавлением бактериофага. Чашки инкубировали при температуре 37°С в течение 24 часов. После чего производился подсчет фаговых бляшек и измерение их диаметра на предмет появления больших бляшек (более 1 мм в диаметре).

Результаты и их обсуждение. При совместном использовании цефотаксима и поливалентного клебсиеллезного фага происходит увеличение диаметра фаговых бляшек (появление больших бляшек, чей диаметр составил более 1 мм), а также увеличение общего количества фаговых бляшек (на 30%). Эксперимент проводили в трех повторностях. По итогам статистической обработки результаты являются достоверными. Логика объединения усилий фагов и антибиотиков проистекает из понимания того, что два достаточно разных селективных давления будут более эффективными, чем каждый из них по-отдельности [3]. Таким образом, дальнейшее исследование явления синергии фаг-антибиотик и подбор комбинаций препаратов может положить начало эффективной борьбе с антибиотикорезистентностью.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Comeau A.M., Tetart F., Trojet S.N., Prere M.-F., Krisch H.M. Phage-Antibiotic Synergy (PAS): b-Lactam and Quinolone Antibiotics Stimulate Virulent Phage Growth // *PLoS ONE*. 2007. Vol. 2, No. 8. P. e799. doi:10.1371/journal.pone.0000799
2. Stachurska X., Roszak M., Jablonska J., Mizielinska M., Nawrotek P. Double-Layer Agar (DLA) Modifications for the First Step of the Phage-Antibiotic Synergy (PAS) Identification // *Antibiotics*. 2021. Vol. 10. P. 1306. <https://doi.org/10.3390/antibiotics10111306>.
3. Torres-Barceló C., Hochberg M.E. Evolutionary Rationale for Phages as Complements of Antibiotics // *Trends in Microbiology*. 2016. Vol. 24, No. 4. P. 249–256. doi: 10.1016/j.tim.2015.12.011.

УДК 616-98, 571.27

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ МАРКЕРОВ НЕКОТОРЫХ ГЕМОКОНТАКТНЫХ ИНФЕКЦИЙ СРЕДИ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ

Е. В. Ануфриева, Ю. В. Останкова

Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Санкт-Петербург, Россия

PREVALENCE OF MARKERS FOR SOME HEMO-CONTACT INFECTIONS AMONG HEALTHCARE WORKERS

E. V. Anufrieva, Yu. V. Ostankova

St. Petersburg Pasteur Research Institute of Epidemiology and Microbiology, St. Petersburg, Russia

Цель. Оценить распространенность серологических и молекулярно-генетических маркеров вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) парентеральных вирусных гепатитов С (ВГС) и В (ВГВ) среди медицинских работников.

Материалы и методы. Изучен 171 образец плазмы крови медицинских работников из Санкт-Петербурга. Для оценки распространенности серологических маркеров ВИЧ (Ag/At), ВГВ (HBsAg, анти-HBs IgG, анти-HBcore суммарные)

и ВГС (анти-ВГС) использовали метод ИФА (тест-системы ООО «НПО Диагностические системы» в соответствии с рекомендациями производителя). Образцы были проанализированы методом ПЦР в режиме реального времени с использованием коммерческих тест-систем, согласно рекомендациям производителя.

Результаты и их обсуждение. В анализируемой группе преобладали лица женского пола — 74,85%. Возраст обследуемых варьировал от 20 до 73 лет и в среднем составил 45 лет. Серологические маркеры вирусного гепатита В были обнаружены в следующих частотах встречаемости: HBsAg — 0,58% (95% ДИ 0,01–3,21%), анти-HBs IgG — 50,88% (95% ДИ 43,13–58,59%) и анти-HBcore суммарные — 10,53% (95% ДИ 6,36–16,13%). Для 8,19% (95% ДИ 4,55–13,35%) обследуемых обнаружено сочетание анти-HBs IgG и анти-HBcore суммарные. У пациентов с HBsAg одновременно обнаружены антитела HBcore суммарные. Низкий уровень распространенности вакцинных антител свидетельствует о недостаточной вакцинации медицинских работников.

Антитела к ВГС выявлены у 1,17% (95% ДИ 0,14–4,16%) обследованных, из которых 0,58% (95% ДИ 0,01–3,21%) демонстрирует сочетание с анти-HBs IgG и анти-HBcore суммарные. Аг/Ат-ВИЧ не выявлено.

С использованием молекулярно-генетических методов диагностики ДНК ВГВ выявили у 2,34%

(95% ДИ 0,64–5,88%) исследуемых. Одновременно у ДНК-позитивных пациентов были выявлены серологические маркеры HBsAg и анти-HBcore суммарные в 0,58% (95% ДИ 0,01–3,21%) случаев. Также у 0,58% (95% ДИ 0,01–3,21%) исследуемых были выявлены анти-HBs IgG и ДНК гепатита В. Среди ДНК-ВГВ позитивных обследуемых 50% не имеет серологических маркеров.

Инфекции ВИЧ, ВГВ и ВГС по-прежнему представляют серьезную проблему для здоровья, особенно среди ключевых групп риска [1]. Во время трудовой деятельности медицинские работники постоянно сталкиваются с различными факторами, которые могут негативно влиять на их здоровье. К таким факторам относятся профессиональные контакты с возбудителями, передающимися через кровь [2].

ВГС и ВГВ являются наиболее распространенными причинами хронического гепатита, цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы, которые приводят к высокой заболеваемости и смертности. Согласно Всемирной организации здравоохранения, более 85 млн медицинских работников во всем мире подвергаются риску заражения через загрязненные медицинские инструменты [3]. Скрининг и вакцинация против ВГВ остаются наиболее эффективными методами борьбы с заболеванием. Однако, несмотря на высокий риск заражения, вакцинирование медицинских работников против ВГВ по разным источникам составляет от 30 до 50%.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Calin R. et al. Acceptability of on-site rapid HIV/HBV/HCV testing and HBV vaccination among three at-risk populations in distinct community-healthcare outreach centres: the ANRS-SHS 154 CUBE study // *BMC Infect Dis*. 2020. Vol. 20, No. 1. P. 851. doi: 10.1186/s12879-020-05601-7.
2. Gooch C.M., Wadhwa R. *Body Fluid Exposures*. StatPearls [Internet]. 2022. Bookshelf ID: NBK557850.
3. Budak G.G., Gülenç N., Özkan E., Bülbül R., Baran C. Seroprevalences of Hepatitis B and Hepatitis C among healthcare workers in Tire State Hospital // *Dicle Medical Journal*. 2017. Vol. 44, No 3. P. 267–270. doi: 10.5798/dicletip.339008.

УДК 364.272+616.98

КАЧЕСТВО ЖИЗНИ И ПРИВЕРЖЕННОСТЬ ДИСПАНСЕРНОМУ НАБЛЮДЕНИЮ И ЛЕЧЕНИЮ БОЛЬНЫХ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

М. И. Дессау

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

QUALITY OF LIFE AND COMMITMENT TO DISPENSARY OBSERVATION AND TREATMENT OF PATIENTS WITH HIV

M. I. Dessau

First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, St. Petersburg, Russia

Цель. Оценить качество жизни больных ВИЧ-инфекцией, приверженных и неприверженных диспансерному наблюдению и лечению.

Материалы и методы. Проведено анонимное анкетирование 67 больных ВИЧ-инфекцией, наблюдаемых в Центральной районной больнице Ломоносовского района Ленинградской области. Больные были распределены в 2 группы в зависимости от приверженности диспансерному наблюдению и лечению. Для анонимного анкетирования использовали опросник для оценки качества жизни больных ВИЧ-инфекцией.

Результаты и их обсуждение. Среди всех респондентов мужчины составили 64% (43 чел.). Однако в группе приверженных пациентов преобладали женщины (86% и 8% соответственно, $p < 0,026$). Оценка качества жизни больных ВИЧ-инфекцией не выявила различий по большинству изучаемых параметров между группами. Общий оценочный балл составил 56,4, что соответствует среднему показателю качества жизни (от 40 до 60 баллов). Показатели ниже 50-балльного уровня зарегистрированы у больных обеих групп по шкалам «опасения разглашения информации» и «финансовые тревоги». Приверженные больные также имели снижение качества жизни по шкале «тревога о здоровье». Однако достоверные различия между группами выявлены лишь по шкале «совладание с диагнозом», по которой показатель был выше у приверженных пациентов (62,8 и 47,0 баллов соответственно, $p < 0,028$). Следует отметить, что так называемое совладание с диагнозом характеризует переживания больным стресса

по поводу ВИЧ-инфекции и восприятие ситуации как несправедливости, наказания.

Среди мужчин обеих групп не выявлено значимых различий качества жизни. Однако у женщин, приверженных диспансерному наблюдению и лечению, суммарный оценочный балл, характеризующий общее состояние и качество жизни, был выше по сравнению с неприверженными пациентами (59,4 и 33,3 соответственно, $p < 0,05$).

Выявлены многочисленные достоверные корреляционные связи между показателями подшкал опросника качества жизни. Особого внимания заслуживает тот факт, что совладание с диагнозом ВИЧ-инфекции коррелировало со снижением тревоги о здоровье (0,377; $p = 0,002$), улучшением сексуальной функции (0,372; $p = 0,003$).

Заключение. Значимым фактором, влияющим на приверженность больных диспансерному наблюдению и лечению, является совладание с диагнозом ВИЧ-инфекции. Пациенты, которые справились со стрессовой ситуацией постановки диагноза «ВИЧ-инфекция», также имели лучшие показатели соматического и психоэмоционального состояния.

Среди приверженных диспансерному наблюдению и лечению больных больше женщин, у которых более высокое качество жизни.

Для вовлечения и удержания пациентов на диспансерном наблюдении и повышения приверженности лечению целесообразно внедрять программы психологической поддержки больных, направленные на совладание с диагнозом, учитывая гендерные различия.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Федяева О.Н., Ющук Н.Д., Сирота Н.А. Прогнозирование приверженности антиретровирусной терапии у пациентов с ВИЧ-инфекцией // *Казанский медицинский журнал*. 2014. Т. 95, № 5. С. 715–721. [Fedyayeva O.N., Yushchuk N.D., Sirota N.A. Prediction of adherence to anti-retroviral therapy in patients with HIV infection. *Kazan Medical Journal*, 2014, Vol. 95, No. 5, pp. 715–721 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17816/KMJ2222>.
2. Лioзнов Д.А., Николаенко С.Л., Жигалов А.А. и др. Стигматизация у больных с ВИЧ-инфекцией и сопутствующей опиоидной наркоманией // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессия*. 2012. Т. 4, № 3. С. 52–56. [Lioznov D.A., Nikolaenko S.L., Zhigalov A.A. Stigmatization in patients with HIV infection and concomitant opium addiction. *HIV infection and immunosuppression*, 2012, Vol. 4, No. 3, pp. 52–56 (In Russ.)].

УДК 577.27

ПРИМЕНЕНИЕ REAL-TIME ПЦР ДЛЯ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ МОЛЕКУЛ TREC И KREC В КРОВИ ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ

М. А. Сайтгалина, Ю. В. Останкова

Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Санкт-Петербург, Россия

APPLICATION OF REAL-TIME PCR FOR THE QUANTITATIVE DETERMINATION OF TREC AND KREC MOLECULES IN THE BLOOD OF HIV-INFECTED PATIENTS

M. A. Saitgalina, Yu. V. Ostankova

St. Petersburg Pasteur Research Institute of Epidemiology and Microbiology, St. Petersburg, Russia

Для большинства иммунодефицитных состояний характерно снижение количества Т- и/или В-лимфоцитов, а также натуральных киллеров, и, как следствие, снижение функциональной активности соответствующих звеньев иммунной системы. Маркерами созревания Т- и В-клеток в первичных лимфоидных органах могут служить уровни в периферической крови молекул TREC (T-cell receptor excision circles — Т-клеточные рецепторные эксцизионные кольца) и KREC (Каппа-deleting recombination excision circles — рекомбинационные кольца каппа-делеционного элемента) соответственно. Молекулы TREC и KREC представляют собой небольшие нуклеотидные последовательности, вырезаемые из генома в процессе формирования уникального антигенраспознающего рецептора лимфоцита на этапе дифференцировки Т-клеток в тимусе и В-клеток в костном мозге. Вырезанные последовательности замыкаются в кольца (TREC и KREC), существуют в наивных Т- и В-клетках в виде эписомальной ДНК и не реплицируются с дальнейшей пролиферацией лимфоцитов при их активации антигеном. Концентрации эксцизионных колец TREC и KREC в периферической крови отра-

жают количества наивных Т- и В-клеток, созревающих в тимусе и костном мозге соответственно [1–3].

Цель. Оценить количественное содержание молекул TREC и KREC в периферической крови ВИЧ-инфицированных пациентов.

Материалы и методы. Материалом служили образцы цельной крови, полученные от ВИЧ-инфицированных лиц: 50 образцов крови были получены от пациентов со сроком инфицирования менее одного года и 50 образцов — от больных с неэффективностью применяемой антиретровирусной терапии (АРТ). Из образцов цельной крови выделяли фракцию тотальной ДНК с использованием коммерческого набора «РИБО-преп» (ЦНИИ эпидемиологии, Россия). Образцы ДНК использовали для проведения ПЦР в реальном времени с последующим расчетом количества молекул TREC и KREC, приходящихся на 10⁵ ядродержащих клеток крови [4]. Статистическую обработку данных выполняли с использованием программного обеспечения GraphPad Prizm 5. Для сравнения числовых данных применяли ROC-анализ.

Результаты и их обсуждение. Количественный анализ молекул TREC и KREC в образцах цельной

крови, полученных от ВИЧ-инфицированных больных, показал достоверное снижение уровней двух целевых анализов у длительное время инфицированных пациентов с вирусологической неэффективностью АРТ по сравнению с контрольной группой. Для оценки значимости различий числовых данных между группой сравнения и контрольной группой рассчитывали величину площади под ROC-кривой, которая может принимать значения от 0 до 1. При этом площадь под кривой для параметра TREC, и для параметра KREC стремилась к 1, что говорит о значимых различиях в количестве этих

молекул по сравнению с контрольной группой ($p < 0,0001$). Интересно, что различия в уровнях ДНК TREC и KREC между здоровыми людьми и лицами с впервые выявленным ВИЧ со сроком инфицирования менее одного года не выявлено.

С учетом вышесказанного определение уровней TREC и KREC в клинической практике может дать ценную диагностическую информацию не только о функциональной активности Т- и В-клеточного звена иммунитета, но и о длительности течения инфекционного процесса у пациентов, зараженных ВИЧ.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Tangye S.G., Al-Herz W., Bousfiha A., Chatila T., Cunningham-Rundles C., Etzioni A. Human inborn errors of immunity: 2019 update on the classification from the international union of immunological societies expert committee // *J. Clin. Immunol.* 2020. Vol. 40, No. 1. P. 24–64. doi: 10.1007/s10875-019-00737-x.
2. Hazenberg M.D., Verschuren M.C., Hamann D., Miedema F., van Dongen J.J. T cell receptor excision circles as markers for recent thymic emigrants: basic aspects, technical approach, and guidelines for interpretation // *J. Mol. Med.* 2001. No. 79. P. 631–640. doi: 10.1007/s001090100271.
3. Serana F., Chiarini M., Zanotti C., Sottini A., Bertoli D., Bosio A. et al. Use of V(D)J. recombination excision circles to identify T- and B-cell defects and to monitor the treatment in primary and acquired immunodeficiencies // *J. Transl. Med.* 2013. Vol. 119. P. 1–11. doi: 10.1186/1479-5876-11-119.
4. Сайтгалина М.А., Останкова Ю.В., Любимова Н.Е., Семенов А.В., Кузнецова Р.Н., Тотолян А.А. Модифицированный метод количественного определения уровней TREC и KREC в периферической крови у больных с иммунодефицитными состояниями // *Инфекция и иммунитет*. 2022. [Saitgalina M.A., Ostankova Yu.V., Lyubimova N.E., Semenov A.V., Kuznetsova R.N., Totolyan A.A. Modified method for quantitative determination of TREC and KREC levels in peripheral blood in patients with immunodeficiency conditions. *Infection and Immunity*. 2022. T. 12, No 5. (In Russ.)]. doi: 10.15789/2220-7619-MMF-2039.

УДК 616.98:578.828.6

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПОРАЖЕНИЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У ПАЦИЕНТОВ С СОЧЕТАННЫМ ИНФИЦИРОВАНИЕМ ВИЧ И SARS-COV-2 В АМБУЛАТОРНОЙ ПРАКТИКЕ

Е. И. Светашова

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

CLINICAL FEATURES OF NERVOUS SYSTEM LESIONS IN PATIENTS CO-INFECTED WITH HIV AND SARS-COV-2 IN OUTPATIENT PRACTICE

Е. И. Svetashova

First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, St. Petersburg, Russia

Накоплено большое количество информации о способности ВИЧ и SARS-CoV-2 вызывать патологические процессы в нервной системе, при этом у пациентов с коинфекцией ВИЧ и COVID-19

возможно развитие более тяжелого неврологического дефицита. Показано, что ВИЧ-инфекция может способствовать проникновению SARS-CoV-2 в клетки нейроваскулярной единицы за счет

повышения экспрессии рецепторов АПФ 2 типа и TMPRSS2 на астроцитах и клетках микроглии.

Цель. Оценить частоту появления, характер и выраженность неврологических осложнений у пациентов с ВИЧ-инфекцией, перенесших COVID-19.

Материалы и методы. Были проанализированы сведения из амбулаторных карт 146 ВИЧ-инфицированных пациентов, из которых подтвержденный диагноз COVID-19 (в период с 2020 по 2022 г.) фигурировал в 42 (25,8%) случаях. В группу исследования были включены пациенты моложе 50 лет, без неврологических заболеваний другой этиологии и ЧМТ в анамнезе, не употребляющие ПАВ в текущий момент и в течение предыдущих 6 месяцев. Оценке подлежали частота и характер жалоб на психоневрологические проявления, появившиеся не позже 1 года после перенесенного и достоверно подтвержденного COVID-19, проводимая АРТ, ее эффективность и безопасность. Также была сопоставлена тяжесть перенесенного COVID-19 с последующим возникновением жалоб психоневрологического характера. Статистическая обработка полученных результатов производилась с применением программы на языке программирования Python (библиотека `scipy.stats`) по критерию Спирмена.

Результаты и их обсуждение. Отдаленные психоневрологические проявления (в течение 1 года после перенесенного COVID-19) развились у 9 пациентов (21,4% от переболевших COVID-19), при этом преобладающими жалобами были: постоянная общая слабость (89%), быстрая утомляемость при обычной нагрузке (67%), болевой синдром (торакалгия/люмбалгия) (56%), нарушения чувствительности и парестезии (56%), головные боли (33%), вегетативные кризы (панические атаки) (33%). Тяжесть проявлений варьировала

от легкой до среднетяжелой степени. Более половины пациентов (55%) обратились амбулаторно к профильным специалистам — неврологу и/или психиатру. На момент появления жалоб все пациенты получали АРТ более 5 лет, изменений схемы на фоне заболевания COVID-19 не было. Неврологических осложнений на фоне приема АРТ у пациентов не регистрировалось. При контрольном лабораторном обследовании была подтверждена подавленная вирусная нагрузка ВИЧ у всех пациентов.

У 2 пациентов (22%) дебют неврологических проявлений совпал с острой фазой COVID-19. У остальных пациентов жалобы психоневрологического характера появились в период от 3 недель до 6 месяцев после клинического выздоровления от COVID-19.

Все пациенты, имеющие отдаленные жалобы неврологического характера перенесли COVID-19 в легкой или среднетяжелой форме.

Заключение. Полученные результаты анализа позволили выявить у 1/5 ВИЧ-инфицированных пациентов (21,4%) возникновение психоневрологической патологии после перенесенного COVID-19. Малая величина выборки и недостаточность сведений, содержащихся в медицинской документации, не позволяют их сопоставлять с данными в общей популяции, тем более что сведения о неврологических проявлениях в рамках постковидного синдрома в доступных публикациях довольно противоречивы: в среднем сообщается о 15–20% пациентов в общей популяции, предъявляющих жалобы психоневрологического характера в отдаленном периоде после перенесенного COVID-19. Отдельного внимания заслуживает тот факт, что жалобы психоневрологического профиля предъявляли пациенты, имеющие подавленную вирусную нагрузку на фоне длительного приема АРТ.

УДК 579.252

СВЯЗЬ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ДЕТЕРМИНАНТ И ФЕНОТИПИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК ГИПЕРВИРУЛЕНТНОСТИ У КЛИНИЧЕСКИХ ШТАММОВ *K. PNEUMONIAE*

А. А. Самойлова, Л. А. Краева, Д. Д. Светлов

Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Санкт-Петербург, Россия

RELATIONSHIP OF GENETIC DETERMINANTS AND PHENOTYPICAL CHARACTERISTICS OF HYPERVIRULENCE IN CLINICAL *K. PNEUMONIAE* STRAINS

A. A. Samoilova, L. A. Kraeva, D. D. Svetlov

St. Petersburg Pasteur Research Institute of Epidemiology and Microbiology, St. Petersburg, Russia

Цель. Определить связь между генетическими детерминантами и фенотипическими характеристиками гипервирулентности у клинических штаммов *Klebsiella pneumoniae*.

Материалы и методы. В исследовании использовали 85 клинических штаммов *K. pneumoniae*, полученных от госпитализированных пациентов Санкт-Петербурга. Фенотипические характеристики гипервирулентности определяли при помощи «стринг-теста» [1]. Генотипические детерминанты гипервирулентности (*iroB*, *entB*, *iucA*, *iutA*, *irp2*, *MagA*, *Wzy*, *prmpA*, *prmpA2*, *crmpA*) [2–4] определяли при помощи ПЦР. Ожидаемые размеры ампликонов подтверждали электрофорезом. Для оценки достоверности различий между долями использовали критерий Фишера. Расчеты производили с помощью программного пакета Microsoft Excel. Выбранный уровень достоверности составлял 0,99.

Результаты и их обсуждение. Среди исследованных штаммов *K. pneumoniae* на основании «стринг-теста» было выявлено 32,9% изолятов с гипермукоидным фенотипом. Гены синтеза сидерофоров энтеробактина (*entB*), сальмокселина (*iroB*) и иерсиниабактина (*irp2*), были обнаружены у 100%, 18,8% и 80% штаммов соответственно. Гены синтеза сидерофора аэробактина *iucA* и *iutA*

были характерны для 30,6% и 78,8% изолятов. Плазмидные гены регуляторов мукоидного фенотипа (*prmpA* или *prmpA2*) присутствовали в 55,3% и 76,5% штаммах, а хромосомный ген *crmpA* обнаружен не был. Гены *MagA* и *wzy*, связанные с капсульными типами K1 и K2, были характерны для 8,2% и 30,6% штаммов.

Генетические маркеры *iucA*, *rpmA/rmpA2* и *iroB* обычно расположены на плазмиде вирулентности и на основании данных литературы наиболее часто связаны с гипервирулентностью. В проведенном исследовании у 16% штаммов вышеперечисленные гены присутствовали одновременно. 92,8% штаммов, имеющих данную комбинацию генов, показали положительный результат стринг-теста. У 100% штаммов, не имеющих ни одного из данных генов, результат стринг-теста был отрицательный.

Заключение. При отрицательном результате стринг-теста в 100% случаев наблюдалось отсутствие комбинации генов *iucA*, *rpmA/rmpA2* и *iroB*. В то же время сделать вывод о вирулентности штамма по результатам стринг-теста не представляется возможным вследствие большого количества ложноотрицательных результатов, связанных с отсутствием гипермукоидного фенотипа у значительного числа штаммов, обладающих генетическими детерминантами вирулентности.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Russo T.A., Olson R., Fang C.T., Stoesser N., Miller M., MacDonald U., Hutson A., Barker J.H., La Hoz R.M., Johnson J.R. Identification of Biomarkers for Differentiation of Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* from Classical *K. pneumoniae* // *Journal of Clinical Microbiology*. 2018. Vol. 56, No. 9. e00776–18. doi: 10.1128/JCM.00776-18.

2. Parrott A.M., Shi J., Aaron J., Green D.A., Whittier S., Wu F. Detection of multiple hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* strains in a New York City hospital through screening of virulence genes // *Clinical Microbiology and Infection*. 2021. Vol. 27, No. 4. P. 583–589. doi: 10.1016/j.cmi.2020.05.012.
3. Turton J.F., Baklan H., Siu L.K., Kaufmann M.E., Pitt T.L. Evaluation of a multiplex PCR for detection of serotypes K1, K2 and K5 in *Klebsiella* sp. and comparison of isolates within these serotypes // *FEMS Microbiology Letters*. 2008. Vol. 284. P. 247–252. doi: 10.1111/j.1574-6968.2008.01208.x.

УДК [618.3+618.15-022]-071.1

РОЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ «ФЕМОФЛОР-16» В ДИАГНОСТИКЕ ВАГИНАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

А. Н. Приходько, Т. Н. Захаренкова

Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Республика Беларусь

THE ROLE OF THE FEMOFLO-16 STUDY IN THE DIAGNOSIS OF VAGINAL INFECTIONS DURING PREGNANCY

A. N. Prikhodko, T. N. Zakharenkova

Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus

Современные возможности лабораторной диагностики позволяют более подробно изучить нарушения вагинального микробиома. Одной из таких методик является «Фемофлор-16» [1–4]. «Фемофлор-16» содержит 16 показателей, которые позволяют выявить дисбиоз различной степени выраженности. Определить количественную характеристику условно-патогенных анаэробов, лактобактерий, входящих в состав нормальной микрофлоры.

Цель. Определить роль исследования «Фемофлор-16» в диагностике вагинальных инфекций у беременных.

Материалы и методы. Обследованы беременные I триместра, у которых в результате бактериоскопического исследования вагинального отделяемого были выявлены признаки вагинита. Данные обследуемые вошли в основную группу — 56 беременных. В группу сравнения вошли беременные, у которых по результатам бактериоскопического исследования вагинального отделяемого, не было признаков вагинита, не было никаких жалоб — 22 обследуемых. Всем обследуемым проводилось исследование вагинального отделяемого методом «Фемофлор-16».

Все обследуемые женщины не имели тяжелой экстрагенитальной патологии и не требовали прерывания беременности по показаниям со стороны

матери и плода. Статистический анализ производился в системе MedCalc_10.2.0.0. Обработка результатов проведена с помощью метода χ^2 для оценки значимости различий частот наблюдений. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Основная группа включила в себя 56 беременных первого триместра, у которых при бактериоскопическом исследовании вагинального отделяемого были патологические изменения (лейкоциты в большом количестве, индекс воспаления >1 , «ключевые клетки»). Группу сравнения составили 22 беременных первого триместра с результатом бактериоскопического исследования вагинального, отделяемого без патологических изменений. Исследование проводилось на базе женских консультаций и гинекологических отделений города Гомеля.

В основной группе распределение заключений результатов «Фемофлор-16» имело следующий вид: абсолютный нормоценоз встречался у 20 (35,7%) беременных, условный нормоценоз — у 15 (26,8%) исследуемых, умеренный анаэробный дисбиоз — у 5 (8,9%) беременных, условный нормоценоз + *Candida spp.* (в превышающих пороговые значения цифрах) — у 3 (5,4%) беременных, умеренный анаэробный дисбиоз — у 5 (8,9%) беременных,

выраженный анаэробный дисбиоз — у 7 (12,5%) обследуемых, умеренный анаэробный дисбиоз + *Mycoplasma genitalium* — в 1 случае (1,8%).

В группе сравнения распределение имело следующий вид: абсолютный нормоценоз встречался у 15 обследуемых (68,2%), условный нормоценоз — у 4 (4,5%), умеренный анаэробный дисбиоз — у 2 (9,1%) исследуемых, выраженный анаэробный дисбиоз — в 1 (4,5%) случае.

В основной группе жалобы на патологические выделения из половых путей, зуд, жжение, дискомфорт были у 21 (37,5%) беременной, в группе сравнения жалоб не было ни у кого ($\chi^2=22,48$; $p<0,0001$).

В основной группе отягощенный акушерский анамнез (самопроизвольный выкидыш, неразвивающаяся беременность, бесплодие) встречался у 24 (42,9%) беременных. Это беременные, у которых по результатам исследования «Фемофлор-16» были выявлены выраженный анаэробный дисбиоз и умеренный анаэробный дисбиоз. В группе сравнения акушерский анамнез отягощен у 3 (13,6%) беременных ($\chi^2=4,74$; $p=0,029$). В группе сравнения это также обследуемые с дисбиотическими изменениями по результатам «Фемофлор-16».

В основной группе гинекологические заболевания, такие как миома матки, киста яичника, дисплазия шейки матки, были в анамнезе у 16 (28,6%) обследуемых. В группе сравнения отяго-

щенный гинекологический анамнез был у 4 (18,2%) беременных ($\chi^2=0,43$; $p=0,51$). Следует отметить, что дисбиотические изменения были у беременных преимущественно с отягощенным гинекологическим анамнезом отягощенный гинекологический анамнез также были у обследуемых с дисбиотическими изменениями по результатам «Фемофлор-16».

Из данных показателей следует, что при статистической обработке значений микробного состава «Фемофлор-16», основной группы и группы сравнения получены статистически не значимые цифры. В основной группе урогенитальные инфекции до беременности встречались в 30 (53,6%) случаях, в группе сравнения — в 5 (22,7%) случаях ($\chi^2=4,89$; $p=0,03$).

Заключение. У беременных основной группы, которые имели отягощенный гинекологический и акушерский анамнез, жалобы (патологические выделения из половых путей, зуд, жжение вульвы) статистически значимо чаще выявлялся дисбиоз в исследовании «Фемофлор-16». Беременные основной группы, которые имели в анамнезе урогенитальные инфекции, в исследовании «Фемофлор-16» значимо чаще выявлялись дисбиотические изменения. Результаты могут иметь значимость при диагностике вульвовагинального кандидоза, но для диагностики бактериального вагиноза наиболее значимым будет метод «Фемофлор-16» в сравнении с бактериоскопией.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Kroon S.J., Ravel J., Huston W.M. Cervicovaginal microbiota, women's health, and reproductive outcomes // *Fertil. Steril.* 2018. Vol. 110. P. 327–336.
2. Aldunate M., Srbinski D., Hearps A.C., Latham C.F., Ramsland P.A., Gugasyan R., Cone R.A., Tachedjian G., van de Wijgert J.H.H.M., Jespers V. Antimicrobial and immune modulatory effects of lactic acid and short chain fatty acids produced by vaginal microbiota associated with eubiosis and bacterial vaginosis // *Front. Physiol.* 2015. Vol. 6. P. 164. doi: 10.3389/fphys.2015.00164.
3. Van de Wijgert J.H.H.M., Jespers V. The global health impact of vaginal dysbiosis // *Res. Microbiol.* 2017. Vol. 168. P. 859–864. doi: 10.1016/j.resmic.2017.02.003.
4. Muzny C.A., Schwebke J.R. Pathogenesis of Bacterial Vaginosis: Discussion of Current Hypotheses // *J. Infect. Dis.* 2016.

УДК 616.36-002

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С В РЕСПУБЛИКЕ ТЫВА

¹А.-Х. С. Кужугет, ^{3,4}А. А. Сарыглар, ⁴С. О. Донгак, ^{1,2}Д. А. Васильева¹Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия²Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Санкт-Петербург, Россия³Научно-исследовательский институт медико-социальных проблем и управления Республики Тыва, Кызыл, Россия⁴Инфекционная больница Республики Тыва, Кызыл, Россия

EPIDEMIOLOGY OF CHRONIC HEPATITIS C IN THE REPUBLIC OF TYVA

¹A.-Kh. S. Kuzhuget, ^{3,4}A. A. Saryglar, ⁴S. O. Dongak, ^{1,2}D. A. Vasilyeva¹St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russia²St. Petersburg Pasteur Research Institute of Epidemiology and Microbiology, St. Petersburg, Russia³Scientific Research Institute of Medical and Social Problems and Management of the Republic of Tuva, Kyzyl, Russia⁴Tuva Republic Infectious Diseases Hospital Kyzyl, Russia

Цель. Выполнить анализ эпидемической ситуации по хроническому гепатиту С в Республике Тыва в 2015–2021 гг.

Материалы и методы. Проведен анализ данных государственной статистической отчетности инфекционной заболеваемости в РФ (форма № 2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях»), годовых отчетов по инфекционной заболеваемости главного инфекциониста Республики Тыва (РТ). Использованы данные федерального регистра больных вирусными гепатитами Референс-центра по мониторингу за вирусными гепатитами ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора. Ретроспективным методом оценивалась активность эпидемического процесса ХГС в РТ за последние 6 лет (2015–2021 гг.). Проведена оценка рисков летального исхода и стадии заболевания у пациентов, находящихся на диспансерном учете, в алгоритм обследования которых включена эластометрия. Для статистической обработки полученных данных использовались лицензионные программы Microsoft Office Excel 2016.

Результаты и их обсуждение. Активность эпидемического процесса гепатита С (ГС) в РТ поддерживается за счет регистрации хронической формы ГС [1–5]. В анализируемый период заболеваемость ХГС имеет тенденцию к снижению и показатели являются значительно ниже среднефедерального и окружного значений. В 2015 г. заболеваемость

в РТ составила 19,8 на 100 тыс. населения, в то время как в Сибирском федеральном округе (СФО) и РФ показатели были выше в 2 раза (38,9 и 38,4 на 100 тыс. населения соответственно) и находилась практически на этом уровне до 2019 г. В 2020 и 2021 гг. заболеваемость снизилась до 10,7 и 5,6 на 100 тыс. населения соответственно, что в 1,5–3,4 раза меньше, чем показатели в СФО и РФ в эти же годы. Распространенность ХГС в 2021 г. в РТ была в 1,7 раза меньше по сравнению с СФО (РТ — 250,0 на 100 тыс. населения, в СФО — 414,9 на 100 тыс. населения).

Наибольшее количество новых случаев было зарегистрировано в возрастных группах 40–49 и 50–59 лет. В 2021 г. первичная заболеваемость ХГС в данных возрастных группах составила 31,5 и 26,3 на 100 тыс. населения соответственно. При оценке циркуляции генотипов вируса ГС из 328 полученных образцов было выявлено преобладание 1 генотипа (49,4%), 3 генотип определялся в 42,1%, 2 генотип — в 8,5% случаев. Полученные данные соответствуют данным о распространении генотипов ВГС в целом по РФ [1, 2, 4, 5].

Как известно, ВГС вызывает серьезные осложнения, такие как цирроз печени и гепатоцеллюлярная карцинома [3, 4]. Оценка степени фиброза печени показала, что у более половины (51%) больных ХГС течение болезни протекает без фибротических изменений или с незначительными при-

знаками фиброза (F0–F1 по METAVIR). На долю умеренного фиброза (F2) приходится 24% пациентов, на резко выраженный фиброз (F3) — 15,7%. Цирроз печени был выявлен у 9,3% больных ХГС.

По данным Референс-центра, в 2021 году в РТ от цирроза печени умерло 37 человек (11,2 на 100 тыс. населения), от гепатоцеллюлярной карциномы — 7 (2,1 на 100 тыс. населения).

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Вирусные гепатиты в Российской Федерации. Аналитический обзор. Вып. 11 / под ред. В. И. Покровского, А. А. Тотоляна. СПб.: ФБУН НИИЭМ имени Пастера, 2018. 112 с. [Viral hepatitis in the Russian Federation. Analytical review. Issue 11 / ed. V. I. Pokrovsky, A. A. Totolyan. St. Petersburg: FBUN NIIEM named after Pasteur, 2018. 112 p. (In Russ.)].
2. Эсауленко Е.В., Дземова А.А., Трифонова Г.Ф., Бушманова А.Д., Новак К.Е., Огурцова С.В., Буцкая М.Ю. Гепатит С в России и Северо-Западном федеральном округе: итоги первого этапа глобальной программы элиминации инфекции // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2021. Т. 13, № 3. С. 40–51. [Esaulenko E.V., Dzemova A.A., Trifonova G.F., Bushmanova A.D., Novak K.E., Ogurtsova S.V., Butskaya M.Yu. Hepatitis C in Russia and the Northwestern Federal District: results of the first stage of the global infection elimination program. *HIV infection and immunosuppression*, 2021, Vol. 13, No. 3, pp. 40–51 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.22328/2077-9828-2021-13-3-40-51>.
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. Т. 16, № 3. С. 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 the incidence of prevalence and mortality before the start of the infection elimination program. *Infectious Diseases*, 2018, Vol. 16, No. 3, pp. 37–45 (In Russ.)]. doi: 10.20953/1729-9225-2018-3-37-45.
4. Савилов Е.Д., Малов С.И., Малов И.В., Огарков О.Б., Астафьев В.А., Чemezova Н.Н., Мирошниченко И.А. Хронический гепатит С в Сибирском федеральном округе: анализ заболеваемости и эволюция генотипов возбудителя // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2018. Т. 17, № 4. С. 56–62 [Savilov E.D., Malov S.I., Malov I.V., Ogarkov O.B., Astafiev V.A., Chemezova N.N., Miroshnichenko I.A. Chronic hepatitis C in the Siberian Federal District: analysis of the incidence and evolution of pathogen genotypes. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*, 2018, Vol. 17, No. 4, pp. 56–62 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2018-17-4-56-62>.

УДК 616.36-002

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПРОГРАММ ВАКЦИНАЦИИ ПРОТИВ ГЕПАТИТА В В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ И ГВИНЕЙСКОЙ РЕСПУБЛИКЕ

^{1,2}В. В. Скворода, ³С. Бумали, ¹Е. Н. Прийма, ^{1,2}Е. В. Эсауленко

¹Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

²Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Санкт-Петербург, Россия

³Научно-исследовательский институт прикладной биологии Гвинеи, Киндия, Гвинейская Республика

COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF VACCINATION PROGRAMS AGAINST HEPATITIS B IN THE RUSSIAN FEDERATION AND THE REPUBLIC OF GUINEA

^{1,2}V. V. Skvoroda, ³S. Bumali, ¹E. N. Priyma, ^{1,2}E. V. Esaulenko

¹St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russia

²St. Petersburg Pasteur Research Institute of Epidemiology and Microbiology, St. Petersburg, Russia

³Research Institute of Applied Biology of Guinea, Kindia, Republic of Guinea

Цель. Оценить эпидемиологическую и иммунологическую эффективность стратегий вакцинопро-

филактики гепатита В населения Российской Федерации и Гвинейской Республики.

Материалы и методы. Проведен анализ данных государственной статической отчетности инфекционной заболеваемости (форма № 2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях» и форма № 5 «Сведения о профилактических прививках»), федерального реестра Референс-центра по мониторингу за вирусными гепатитами ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора, сведений доклада ВОЗ по глобальной стратегии сектора здравоохранения по вирусным гепатитам, документов ВОЗ об охвате вакцинацией в регионе «Западная Африка» и Национальных календарях прививок [2, 3]. С помощью ретроспективного анализа оценивалась многолетняя заболеваемость острой и хронической формами гепатита В (ГВ) на территории РФ (2000–2021 г.).

С целью определения распространенности маркеров вируса гепатита В (ВГВ) среди населения Гвинейской Республики (ГР) было отобрано 2679 изолятов плазмы крови и определялись серологические маркеры ВГВ (HBsAg, анти-HBs, анти-HBc Jg G).

Результаты и их обсуждение. В 2016 г. ВОЗ впервые одобрила первую глобальную стратегию по вирусным гепатитам, главной целью которой является ликвидировать к 2030 г. вирусные гепатиты, и в том числе гепатит В (ГВ), как глобальную проблему здравоохранения. Одним из направлений стратегии является применение имеющейся безопасной и эффективной вакцины против ВГВ, в том числе путем всеобщей вакцинации детей и взрослых, позволяющая сократить число новых случаев инфицирования ВГВ [1, 3]. Согласно позиции ВОЗ оптимальной является трехкратная или четырехкратная схема вакцинации против ГВ, при которых у взрослого и детского населения формируются защитные антитела к ВГВ. В рамках «Национального календаря профилактических

прививок» в РФ новорожденных прививают первой дозой вакцины против ГВ в первые 24 часа жизни, с последующим введением двух доз через один и шесть месяцев. Такая же схема используется для детей старшего возраста и взрослых [1, 4, 5].

Вакцинация ГВ в ГР также включена в Национальный календарь. Детей вакцинируют двукратно в два и четыре месяца после рождения и ревакцинируют в 11 месяцев. Дети 11–15 лет, ранее не привитые против ГВ, иммунизируются двукратно с интервалом не менее 6 месяцев или трехкратно по классической схеме [1, 2].

Каждый год ВОЗ и ЮНИСЕФ изучают результаты отчетов, представленные странами по охвату вакцинацией. На 2021 г. по оценочным данным в ГР охват вакцинации населения составил не более 44% [1, 2].

В соответствии со сведениями об охватах вакцинацией ГВ населения в РФ было выявлено, что в 2021 г. детей (0–17 лет) было вакцинировано 91,8%, а взрослых до 55 лет — 87,6%.

При анализе эпидемиологической ситуации ГВ в РФ с 2000 по 2021 г. выявлено снижение заболеваемости острой манифестной и хронической формами в 132,75 раза (с 42,48 до 0,32 случаев на 100 тыс. населения) и в 19,89 раза (с 95,71 до 4,81 случаев на 100 тыс. населения) соответственно.

На данный момент в ГР официальной регистрации случаев заражения ГВ не производится, оценка заболеваемости происходит на основе серологического и молекулярно-биологического скрининга. Встречаемость HBsAg у условно здорового населения составила в среднем 28,3% (26,25–30,31%). При оценке иммунологической прослойки населения к ВГВ выявило, что изоляты в 8,8% случаев были положительны по анти-HBs и отрицательны по анти-HBc Jg G.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *Гепатит В в странах Западной Африки: эпидемиология, диагностика, профилактика* / под ред. А. Ю. Поповой, В. В. Кутырева, А. А. Тотоляна. СПб.: ФБУН НИИЭМ имени Пастера, 2021. 176 с. Издание на рус. и фр. языках. [*Hepatitis B in West Africa: epidemiology, diagnosis, prevention* / ed. A. Yu. Popova, V. V. Kutyreva, A. A. Totolyan. St. Petersburg: FBUN NIIEM names of Pasteur, 2021. 176 p. (In Russ., in French)].
2. Бумбали С., Буцкая М.Ю., Останкова Ю.В., Эсауленко Е.В. Иммунопрофилактика гепатита В в Гвинейской Республике: решенные и нерешенные проблемы // *Эпидемиологический надзор за актуальными инфекциями: новые угрозы и вызовы*. Сборник научных трудов Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 100-летию академика И. Н. Блохиной / под ред. Н. Н. Зайцевой. Нижний Новгород, 2021. С. 89–92. [Bumbali S., Butskaya M.Yu., Ostankova Yu.V., Esaulenko E.V. Immunoprophylaxis of hepatitis B in the Republic of Guinea: solved and unsolved problems. *Epidemiological surveillance of actual infections: new threats and challenges*. Collection of scientific papers of the All-Russian scientific-practical conference with international participation, dedicated to the 100th anniversary of academician I. N. Blokhina / ed. N. N. Zaitseva. Nizhny Novgorod, 2021, pp. 89–92 (In Russ.)].

3. Всемирная организация здравоохранения. Глобальная стратегия сектора здравоохранения по вирусному гепатиту на 2016–2021 [Электронный ресурс]. [http://www.who.int/hepatitis/strategy 2016–2021/ ghss-hep/ru/](http://www.who.int/hepatitis/strategy%202016-2021/ghss-hep/ru/) (дата обращения: 15.12.22). [World Health Organization. Global Health Sector Strategy for Viral Hepatitis 2016–2021 [Electronic resource] (In Russ.)]. [http://www.who.int/hepatitis/strategy2016–2021/ ghss-hep/ru/](http://www.who.int/hepatitis/strategy2016-2021/ghss-hep/ru/) (date of access: 12/15/22).
4. Скворода В.В., Балаева Т.В., Лялина Л.В., Эсауленко Е.В. Влияние вакцинации на активность эпидемиологического процесса острого гепатита В на территории Северо-Западного федерального округа. Тезисы Российской научно-практической конференции Управляемые и другие социально-значимые инфекции: диагностика, лечение и профилактика // *Журнал инфектологии*. 2019. Т. 11, № 1S1. С. 116–117. [Skvoroda V.V., Balaeva T.V., Lyalina L.V., Esaulenko E.V. Influence of vaccination on the activity of the epidemiological process of acute hepatitis B in the North-Western Federal District. Abstracts of the Russian Scientific and Practical Conference Controlled and other socially significant infections: diagnosis, treatment and prevention. *Journal of Infectology*, 2019, Vol. 11, No. 1S1, pp. 116–117 (In Russ.)].
5. *Вирусные гепатиты в Российской Федерации*. Аналитический обзор. 11 выпуск / под ред. В. И. Покровского, А. А. Тотоляна. СПб.: ФБУН НИИЭМ имени Пастера, 2018. 112 с. [Viral hepatitis in the Russian Federation. Analytical review. Issue 11 / ed. V. I. Pokrovsky, A. A. Totolyan. St. Petersburg: FBUN NIIEEM named after Pasteur, 2018. 112 p. (In Russ.)].

УДК 616.36-002

ОЦЕНКА РАСПРОСТРАНЕННОСТИ ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА С В СЕВЕРО-ЗАПАДНОМ ФЕДЕРАЛЬНОМ ОКРУГЕ

^{1,2}Д. А. Васильева, ^{1,2}В. В. Скворода, ²К. Е. Новак, ²У. Е. Кузнецова¹Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Санкт-Петербург, Россия²Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

EVALUATION OF THE PREVALENCE OF VIRAL HEPATITIS C IN THE NORTH-WESTERN FEDERAL DISTRICT

^{1,2}D. A. Vasilyeva, ^{1,2}V. V. Skvoroda, ²K. E. Novak, ²U. E. Kuznetsova¹St. Petersburg Pasteur Research Institute of Epidemiology and Microbiology, St. Petersburg, Russia²St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russia

Цель. Оценить динамику эпидемиологических показателей вирусного гепатита С в Северо-Западном федеральном округе за период 2016–2021 гг.

Материалы и методы. Проведен анализ данных государственной статистической отчетности инфекционной заболеваемости в Российской Федерации (РФ) (форма № 1 и 2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях»), аналитические таблицы по вирусным гепатитам ФБУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора. Ретроспективным методом оценена динамика заболеваемости и распространенности ВГС в СЗФО за 2016–2021 гг. Статистический анализ полученного материала был проведен с использованием программы Microsoft Office Excel 2016.

Результаты и их обсуждение. Тенденция эпидемиологического процесса HCV-инфекции в последние годы имеет нисходящий характер как в РФ, так и в СЗФО [1–3, 5]. Резкий скачок снижения заболеваемости вне зависимости от формы клинического течения инфекции установлен в 2020–2021 гг., что обусловлено с сокращением объема обследований, снижением обращаемости пациентов за амбулаторной помощью и скринингового обследования в период осуществления противоэпидемических мероприятий по COVID-19 [1]. Заболеваемость острым гепатитом С (ОГС) в СЗФО с начала столетия стабильно находится на низком уровне [2, 3, 5]. Оценивая эпидемиологическую ситуацию, можно сделать вывод о том, что с 2016 г. по 2021г. показатель заболеваемости

ОГС снизился на 17,5% (с 1,2 до 0,99 на 100 тыс. населения соответственно). В том же 2021 г., впервые с начала официальной регистрации на территории СЗФО, показатель стал менее 1 случая на 100 тыс. населения, последним достигнув элиминации по ОГС среди всех федеральных округов. Наиболее высокая заболеваемость была зафиксирована в Санкт-Петербург и Мурманской области (1,7 и 1,6 на 100 тыс. населения соответственно), а в Псковской области и Ненецком автономном округе новых случаев не было зарегистрировано.

СЗФО относится к территориям, на которых заболеваемость хроническим гепатитом С (ХГС) за весь период наблюдения стабильно превышает среднероссийские показатели [1–3]. Активность эпидемического процесса в округе за 2016–2021 гг. можно оценить, как относительно стабильную, с устойчивой тенденцией к снижению. В этот период заболеваемость снизилась в 1,8 раза (с 55,4 до 31,1 на 100 тыс. населения). Наибольшие показатели зарегистрированы в г. Санкт-Петербург и Новгородской области (55,7 и 27,4 на 100 тыс. населения соответственно), минимальные — на территориях Псковской, Мурманской и Архангельской областей

и Ненецкого автономного округа, находясь в диапазоне 8,9–9,5 на 100 тыс. населения. Кумулятивное число лиц с ХГС в СЗФО продолжает увеличиваться. На 31.12.2021 г. их число составило 112 926 человек, по сравнению с 2016 г. ($n=97\,187$) увеличилось на 15 739 человек. Распространенность ХГС в 2021 г. составила 815,7 на 100 тыс. населения: максимальный показатель — в г. Санкт-Петербурге (1231,2 на 100 тыс. населения) и минимальный — в Псковской области (176,7 на 100 тыс. населения).

В период 2016–2021 гг. отмечено изменение возрастной структуры заболеваемости ХГС — наиболее высокие показатели были в возрастных группах 30–39 и 40–49 лет. Так, в 2021 г. первичная заболеваемость ХГС в данных возрастных группах составила 46,6 и 69,7 на 100 тыс. населения соответственно. Из-за эпидемиологических особенностей ВГС (длительного инкубационного периода, медленно прогрессирующего течения) более чем в 50% случаев не удается установить путь передачи [1, 4]. Из установленных путей передачи ВГС выявлено преобладание полового (21,9%) и парентерального пути заражения при употреблении инъекционных наркотических средств (6,5%).

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Беляков Н.А., Боева Е.В., Загдын З.М., Эсауленко Е.В., Лиюнов Д.А., Симаккина О.Е. Эпидемиология и течение инфекционных заболеваний во время пандемии COVID-19. Отчет 1. ВИЧ-инфекция, гепатит С и туберкулез // *Инфекция и иммунитет*. 2022. Т. 12, № 4. С. 639–650. [Belyakov N.A., Boeva E.V., Zagdyn Z.M., Esaulenko E.V., Lioznov D.A., Simakina O.E. Epidemiology and course of infectious diseases during the COVID-19 pandemic. Report 1. HIV infection, hepatitis C and tuberculosis. *Infection and immunity*, 2022, Vol. 12, No. 4, pp. 639–650 (In Russ.)]. doi: 10.15789/2220-7619-EAC-1958.
2. *Вирусные гепатиты в Российской Федерации*. Аналитический обзор. Вып. 11 / под ред. В. И. Покровского, А. А. Тотоляна. СПб.: ФБУН НИИЭМ имени Пастера, 2018. 112 с. [*Viral hepatitis in the Russian Federation*. Analytical review. Issue. 11 / ed. V. I. Pokrovsky, A. A. Totolyan. St. Petersburg: FBUN NIIEP named after Pasteur, 2018. 112 p. (In Russ.)].
3. Эсауленко Е.В., Сухорук А.А., Понятишина М.В., Ганченко Р.А. Хронический вирусный гепатит С в Северо-Западном федеральном округе // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2017. Т. 9, № 2. С. 74–81. [Esaulenko E.V., Sukhoruk A.A., Ponyatishina M.V., Ganchenko R.A. Chronic viral hepatitis C in the Northwestern Federal District. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*, 2017, Vol. 9, No. 2, pp. 74–81 (In Russ.)]. doi: 10.22328/2077-9828-2017-9-2-74-81.
4. Юшук Н.Д., Зайратьянц О.В., Знойко О.О., Хрипун А.И., Дудина К.Р., Гудкова С.Б., Климова Е.А., Красненкова С.Ф., Журавлева А.В., Орехов О.О., Белый П.А. Бремя смертности от вирусных гепатитов В и С: методология оценки и показатели в Москве в 2015–2017 гг. // *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. 2018. Т. 7, № 4. С. 8–14. [Yushchuk N.D., Zairatyants O.V., Znoiko O.O., Khripun A.I., Dudina K.R., Gudkova S.B., Klimova E.A., Krasnenkova S.F., Zhuravleva A.V., Orekhov O.O., Belyi P.A. Burden of mortality from viral hepatitis B and C: assessment methodology and indicators in Moscow in 2015–2017. *Infectious diseases: news, opinions, training*, 2018, Vol. 7, No. 4, pp. 8–14 (In Russ.)]. doi: 10.24411/2305-3496-2018-14001.

УДК 616.9

КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19 У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ

¹И. В. Андреева, ²С. Р. Степаненко, ²Е. Н. Прийма, ²В. В. Басина¹Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Санкт-Петербург, Россия²Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

CLINICAL COURSE OF THE NEW CORONAVIRUS INFECTION COVID-19 IN HIV-INFECTED PEOPLE

¹I. V. Andreeva, ²S. R. Stepanenko, ²E. N. Priyma, ²V. V. Basina¹St. Petersburg Pasteur Research Institute of Epidemiology and Microbiology, St. Petersburg, Russia²St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russia

Цель. Охарактеризовать клиническое течение новой коронавирусной инфекции COVID-19 у ВИЧ-инфицированных пациентов.

Материалы и методы. В исследование включены 110 пациентов с подтвержденным диагнозом COVID-19, протекающим на фоне ВИЧ-инфекции (ВИЧ/SARS-CoV-2), госпитализированных с апреля по декабрь 2020 г. в СПб ГБУЗ «Клиническая инфекционная больница им. С. П. Боткина». Сравнительный анализ симптоматики проведен в двух группах: 1-я группа — получавшие АРВТ (антиретровирусную терапию) — 11,8% (n=13) и 2-я группа — не получавшие АРВТ — 88,2% (n=97). Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием программ: Office Excel 2016 и SPSS Statistica 20.0. Сравнение вероятности исхода в зависимости от наличия фактора риска проведено с помощью расчета относительного риска (ОР или RR). Статистическая значимость между фактором и исходом $p < 0,005$.

Результаты и их обсуждение. Возраст пациентов варьировал от 27 до 52 лет. Средний койко-день пребывания в стационаре пациентов с ко-инфекцией ВИЧ/SARS-CoV-2 составил $12 \pm 5,5$ дней.

Установлено, что у всех пациентов 2-й группы заболевание достигло 4 стадии: 4А — в 38,1% (n=37) случаев, 4Б — в 13,5% (n=13) и 4В в 48,4% (n=47). У ВИЧ-инфицированных 1-й группы у одного диагностирована 4А стадия (7,7%). Выявлены достоверные различия по показателю CD4-лимфоцитов. Во 2-й группе уровень CD4-лим-

фоцитов ≤ 50 кл/мкл обнаружен в 34,0% случаев (n=33), а в 1-й группе наблюдались колебания данного показателя от 315 до 1068 кл/мкл ($p \leq 0,05$).

При поступлении в стационар пациентов с новой коронавирусной инфекцией на фоне ВИЧ-инфекции обеих групп (n=110) наиболее часто беспокоил сухой кашель в 53,6% (n=59) случаев и боли в горле при глотании — 48,2% (n=53). Аносмия с полной потерей обоняния наблюдалась в 3,1% случаев (n=4). Синдром интоксикации наблюдался у всех пациентов. Лихорадочный синдром, выявленный в 90% случаев, в среднем сохранялся $10,9 \pm 2,6$ дней.

У 17,4% (n=19) пациентов при физикальном осмотре определялись признаки фарингита с выраженной гиперемией задней стенки глотки, а также слизисто-серозное отделяемое с затруднением носового дыхания. Вышеуказанные проявления COVID-19 встречались примерно с одинаковой частотой в обеих сравниваемых группах ($p \geq 0,05$) [1].

Выявлено, что новая коронавирусная инфекция протекала в форме ОРВИ у 69,4% (n=9) и пневмонии среднетяжелого течения у 30,6% (n=4) пациентов 1-й группы. Все случаи коронавирусных пневмоний с тяжелым и крайне тяжелым течением составили 22% (n=24) и диагностированы у пациентов 2-й группы, с 4В стадией ВИЧ-инфекции и наличием оппортунистических заболеваний в 51,5% случаев [2, 3]. Наиболее часто у больных 2-й группы встречались следующие оппортунистические заболевания: орофарингеальный кандидоз

(ОФК) у 69,1% (n=67) и пневмоцистная пневмония у 16,4% (n=16) пациентов.

Летальные исходы составили 20,9% (n=23) от общей выборки (n=110), наблюдались только у пациентов 2-й группы в стадии 4А и 4В с показателем CD4-лимфоцитов ≤ 50 кл/мкл. Уровень CD4-лимфоцитов ≤ 50 кл/мкл оказывает влияние на тяжесть течения коинфекции и является фактором риска развития летального исхода (ОР 0,12, 95% ДИ 0,033–0,0445).

Заключение. Особенности клинического течения коинфекции ВИЧ/SARS-CoV-2 явились развитие большого количества тяжелых и крайне тяжелых форм коронавирусной инфекции, а также летальных исходов у пациентов с 4 стадией ВИЧ-инфекции. Факторами риска развития тяжелого течения коинфекции и летального исхода явилось отсутствие приверженности к АРВТ, 4 стадия ВИЧ-инфекции, низкий уровень CD4-лимфоцитов (≤ 50 кл/мкл) и наличие оппортунистических заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Беляков Н.А., Боева Е.В., Симакина О.Е. и др. Пандемия COVID-19 и ее влияние на течение других инфекций на Северо-Западе России // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2022. Т. 14, № 1. С. 7–24. [Belyakov N.A., Boeva E.V., Simakina O.E. Pandemic COVID-19 and its impact on the course of other infections in the North-West of Russia. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*, 2022, Vol. 14, No. 1, pp. 7–24 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.22328/2077-9828-2022-14-1-7-24>.
2. Гусев Д.А., Федуняк И.П., Васильева Ю.А., Климовецкий К.И., Романова Е.С. Опыт работы клинической инфекционной больницы им. С. П. Боткина в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции // *Журнал инфектологии*. 2022. Т. 14, № 3. С. 21–24. [Gusev D.A., Fedunyak I.P., Vasilyeva Yu.A., Klimovetsky K.I., Romanova E.S. Experience of the Clinical Infectious Diseases Hospital. S.P. Botkin in the context of a pandemic of a new coronavirus infection. *Journal of Infectology*, 2022, Vol. 14, No. 3, pp. 21–24 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2022-14-3-21-24>.
3. Степанова Е.В., Леонова О.Н., Шеломов А.С., Виноградова Т.Н. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) у больных с ВИЧ-инфекцией // *Журнал инфектологии*. 2021. Т. 13, № 2. С. 61–69. [Stepanova E.V., Leonova O.N., Shelomov A.S., Vinogradova T.N. Novel coronavirus infection (COVID-19) in patients with HIV infection. *Journal of Infectology*, 2021, Vol. 13, No. 2, pp. 61–69 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2021-13-2-61-69>.

НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ И ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА У ЛЮДЕЙ, ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19

Глубокоуважаемые коллеги и пациенты!

Исследовательская группа Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова и НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера с привлечением специалистов из других научных и клинических центров приглашает вас принять участие в проекте, посвященном изучению клинических, эпидемиологических, неврологических и психологических нарушений у людей, перенесших новую коронавирусную инфекцию (COVID-19).

Цель исследования — определить основные последствия и осложнения со стороны нервной системы, нарушения когнитивного и психического благополучия человека в постковидном периоде, для того чтобы разработать и предложить комплекс мер по их профилактике и преодолению. Исследование проводится на высоком методическом уровне с использованием современных диагностических инструментов (клинических, радиологических, молекулярно-генетических) для оценки метаболических и структурных изменений центральной и периферической нервной системы с учетом персонализированного подхода к пациенту.

Проект предусматривает разработку лечебных и профилактических технологий в практическом здравоохранении для пациентов, перенесших COVID-19, нуждающихся в коррекции психоневрологического статуса.

Предлагаем вам пройти первый этап исследования — краткое анкетирование, направленное на выявление эпидемиологических и клинических особенностей заболевания.

Второй этап предполагает индивидуальное консультирование и обследование врачами-специалистами.

Третий этап предназначен для пациентов с выраженными последствиями COVID-19, которым требуется специализированное лечение и реабилитация.

Для участия в исследовании приглашаются пациенты, переболевшие новой коронавирусной инфекцией, которая была подтверждена методом ПЦР, в возрасте от 18 до 60 лет, готовые пройти обследование и подписать добровольное информированное согласие.

Участие в исследовательском проекте является добровольным и бесплатным на всех этапах.

К работе привлечены ведущие специалисты, которые объединены в клинико-исследовательскую группу.

Будем признательны, если вы распространите данную информацию среди близких людей.

Благодарим за участие!

Форму участия в исследовании можно найти, воспользовавшись ссылкой на сайт:
<https://forms.yandex.ru/u/63bd639d3e9d081b9a840855/>.

ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии

Свидетельство о регистрации: ПИ № ФС77-38240

Редактор: Т. В. Руксина

Верстка: К. К. Ершов

Подписано в печать 31.03.22 г. Формат 60×90 ¹/₈. Бумага офсетная. Печать офсетная. Печ. л. 12. Тираж 1000 экз.

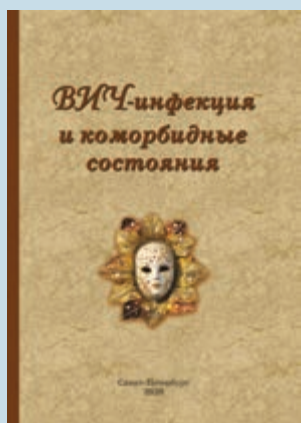
Отпечатано в типографии ООО «РИП СПб», Санкт-Петербург.

Библиотека журнала «ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии»



В монографии, основанной на собственных многолетних исследованиях и мировом опыте, описаны методология и принципы организации специализированной помощи больным с ВИЧ-инфекцией, вирусными гепатитами и коморбидными состояниями. Персонификация подхода с определением и учетом психологических и поведенческих установок, направленных на повышение самооценки и сохранение здоровья, использованием разработанных алгоритмов ведения больного позволяет снизить риски развития тяжелых сопутствующих заболеваний, ВИЧ-обусловленных нарушений высшей нервной деятельности — когнитивных и психических функций, осуществить эффективную профилактику. Показано, что для достижения успеха в лечении пациента следует выделить приоритеты для предоставления медицинской помощи, а для реализации персонализированной помощи необходим комплекс организационных мероприятий, затраты на которые оправдываются достижением многолетнего сохранения здоровья людей, живущих с ВИЧ.

Монография предназначена для врачей всех специальностей, занимающихся оказанием помощи больным с ВИЧ-инфекцией и коморбидными состояниями.



В книге, написанной в жанре учебного пособия, избранных лекций и клинических рекомендаций для врачей, рассмотрены коморбидные — вторичные и сопутствующие заболевания при ВИЧ-инфекции на разных стадиях иммуносупрессии и периодах развития инфекции. Авторы, основываясь на собственном опыте и мировых достижениях в области ВИЧ-инфекции, освещают вопросы, связанные с причинами, патофизиологией, диагностикой оппортунистических инфекций, клиническими особенностями формирования поражения жизненно важных органов и систем, ролью хронических вирусных инфекций, туберкулеза, соматической, в том числе онкологической и психоневрологической патологии. Предложены алгоритмы формулирования развернутого диагноза, тактики лечения коморбидных заболеваний на фоне ВИЧ-инфекции.

Книга предназначена для врачей различных специальностей, клинических ординаторов, аспирантов, стажеров и студентов медицинских вузов.

**ПРИБРЕСТИ КНИГИ ВЫ МОЖЕТЕ НА САЙТЕ
БАЛТИЙСКОГО МЕДИЦИНСКОГО ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО ЦЕНТРА**
<https://bmoc-spb.ru/izdat/>, тел.: (812) 956-92-55

Тематические издания, посвященные изучению COVID-19



Монографии подготовлены в виде избранных лекций по отдельным направлениям как информационно-аналитическое издание для непрерывного медицинского образования с использованием первого клинического опыта. На основании анализа публикаций ведущих клиник и лабораторий, работающих в области изучения новой коронавирусной инфекции COVID-19, освещены природа вируса, патогенез и клинические проявления заболевания. Дан анализ применяемых методов лечения и профилактики. Введены элементы анализа течения инфекции в различных регионах и странах мира, представлено осмысление авторами эпидемического процесса и организации помощи больным. В ряду диагностических методов описаны применяемые клинические, лабораторные и инструментальные, включая молекулярно-биологические, биохимические, радиологические исследования возможных изменений. Уделено особое внимание иммунной системе и органам пищеварения при COVID-19.

Издания подготовлены для врачей и клинических ординаторов различного профиля, работающих в период развития эпидемии коронавирусной инфекции, аспирантов и студентов медицинских вузов.

**ПРИБРЕСТИ КНИГИ ВЫ МОЖЕТЕ НА САЙТЕ
БАЛТИЙСКОГО МЕДИЦИНСКОГО ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО ЦЕНТРА**
<https://bmoc-spb.ru/izdat/>, тел.: (812) 956-92-55