

ISSN 1609-1175

Тихоокеанский Медицинский Журнал

PACIFIC MEDICAL JOURNAL

2019, № 3

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Основан в 1997 году
Выходит один раз в три месяца



Издательство
МЕДИЦИНА ДВ

Главный редактор

В.Б. Шуматов

Заместители главного редактора:

Е.В. Елисеева

В.М. Черток

Редакционная коллегия:

А.В. Адрианов (Владивосток), Н.Н. Беседнова (Владивосток), Б.И. Гельцер (Владивосток), А.В. Говорин (Чита), Ю.И. Гринштейн (Красноярск), В.К. Козлов (Хабаровск), Р.С. Козлов (Смоленск), В.П. Колосов (Благовещенск), В.Р. Кучма (Москва), И.О. Маринкин (Новосибирск), В.А. Невзорова (Владивосток), Т.М. Обухова (Омск), Ю.И. Пиголкин (Москва), К.В. Стегний (Владивосток), В.А. Стоник (Владивосток), Л.В. Транковская (Владивосток), И.Е. Чазова (Москва), Б.А. Черняк (Иркутск), Т.А. Шуматова (Владивосток)

Редакционный совет:

А.С. Белевский (Москва), А.Д. Ботвинкин (Иркутск), П.Г. Горовой (Владивосток), И.М. Давидович (Хабаровск), В.А. Кожевников (Барнаул), В.Н. Лучанинова (С.-Петербург), В.Ю. Мареев (Москва), Е.В. Маркелова (Владивосток), Ю.М. Перельман (Благовещенск), А.В. Полевщиков (С.-Петербург), Б.Я. Рыжавский (Хабаровск), Л.М. Сомова (Владивосток), Ю.С. Хотимченко (Владивосток), Г.А. Чумакова (Барнаул)

Иностранные члены редакционного совета:

Atsushi Nakamura (Japan, Hiroshima), Jin Liang Hong (China, Beijing), Moon oh Riin (Republic of Korea, Seoul), Rzhetsky A. Yu. (USA, Chicago), Sorokin V.A. (Singapore, Singapore), Torchilin V.P. (USA, Boston), Yamamoto Masahary (Japan, Niigata), Yong Zhang (China, Harbin), Zhang Feng-Min (China, Harbin), Zhao Baochang (China, Xi'an)

Ответственный секретарь М.В. Бектасова

Научный редактор О.Г. Полушин

Ответственные редакторы номера В.Б. Туркутюков, Л.Ф. Склад

Тихоокеанский медицинский журнал, 2019, № 3 (77)

Июль–сентябрь 2019 г.

Решением президиума ВАК Минобрнауки России включен в перечень ведущих рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук. Входит в систему Российского индекса научного цитирования (РИНЦ) на базе научной электронной библиотеки eLIBRARY.RU

Учредители:

Краевой клинический центр специализированных видов медицинской помощи (690091, г. Владивосток, ул. Уборевича, 30/37), Тихоокеанский государственный медицинский университет (690002, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2), НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.П. Сомова (690087, г. Владивосток, ул. Сельская, 1), Департамент здравоохранения Приморского края (690007, Владивосток, 1-я Морская ул., 2)

Редакция

«Тихоокеанского медицинского журнала»:

690002, г. Владивосток, пр-т Острякова, 4
Тел./факс: +7 (423) 245-56-49

Журнал зарегистрирован Министерством РФ по делам печати, телерадиовещания и средств массовых коммуникаций ПИ № 77-13584 от 20.09.2002 г.

Издатель Тихоокеанский государственный медицинский университет
690002, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2
Тел./факс: +7 (423) 242-97-78

Главный редактор В.Б. Шуматов
Зав. редакцией Е.П. Каргалова
Редактор И.М. Забавникова
Технический редактор Т.В. Петерсон
Корректор И.М. Луговая

Подписано в печать 15.07.2019 г.
Отпечатано 05.08.2019 г.
Печать офсетная. Формат 60×90/8
Усл. печ. л. 13. Заказ № 530.
Тираж 1000 экз.
Отпечатано в типографии «Рея»
690062, Владивосток, ул. Днепровская,
426, тел.: +7 (423) 230-23-06

Цена свободная

Выпуски «Тихоокеанского медицинского журнала» доступны на сайтах <http://tmj-vgmu.ru>, <http://elibrary.ru> и <http://vgmu.ru>
Правила оформления статей и сведения об авторах публикаций находятся на сайтах <http://tmj-vgmu.ru>, <http://vgmu.ru>

Передовые статьи

Скляр Л.Ф., Черникова А.А., Мирошниченко Е.И., Бениова С.Н., Кругляк С.П., Ермолицкая С.А.
Медицинская помощь для пациентов с ВИЧ-инфекцией от начала эпидемии до управляемой инфекции в Приморском крае: 30-летний рубеж 5

Обзоры

Компанец Г.Г., Иунихина О.В., Потт А.Б., Крылова Н.В.
Вирусные геморрагические лихорадки в странах азиатской части АТР: эпидемиология, перспективы лечения и профилактики 11

Фомичева Т.Д., Скурихина Ю.Е., Сотниченко С.А., Грибань П.А., Федорец В.В., Тимошенко М.В., Айвазян Р.Р.
Роль штаммов *Acinetobacter baumannii* в развитии гнойно-септических осложнений при ожоговой травме 18

Хасанова Г.М., Урунова Д.М., Ахмеджанова З.И., Гиясова Г.М., Черникова А.А., Хасанова А.Н.
Поражение желудочно-кишечного тракта при ВИЧ-инфекции 24

Оригинальные исследования

Коротких Л.А., Елисеева Е.В., Бениова С.Н., Кондрашова Ю.Л., Кудлаева Ю.А.
Актуальность и необходимость фармакоэкономических исследований в лечении лиц с ВИЧ-инфекцией, живущих в Приморском крае 29

Широкоступ С.В., Лукьяненко Н.В., Баландович Б.А., Сафьянова Т.В.
Оценка потенциальной эпидемической опасности заболеваемости клещевыми инфекциями в Республике Алтай 33

Ваш И.Ю.
Органометрические показатели тимуса белых крыс, подвергавшихся ингаляционному воздействию формальдегида, и их прогнозирование методом однофакторного линейного регрессионного анализа 37

Анищенко Е.Б., Транковская Л.В., Важенина А.А.
Гигиенические аспекты трудовой деятельности работников ведомственной охраны железнодорожного транспорта 42

Важенина А.А., Транковская Л.В., Анищенко Е.Б., Иванова И.Л.
Комплексная гигиеническая оценка условий труда специалистов лабораторий санитарно-гигиенического профиля 46

Каблуков Д.А., Крукович Е.В., Плехова Н.Г., Догадина Н.А., Кузнецова О.О., Чудиновских Е.В., Кузьмина Т.Н., Хмельницкая Е.А.
Персонифицированный подход к оценке и коррекции факторов риска неинфекционной заболеваемости 52

Полежайева Г.Ц., Скурихина Ю.Е., Дзюба Г.Т., Терещенко О.О., Решетняк Е.А.
Малярия. Эпидемиологические особенности в Приморском крае 57

Трофимова Т.Н., Бакулина Е.Г., Рассохин В.В., Азовцева О.В., Беляков Н.А.
Лучевая семиотика поражений головного мозга при ВИЧ-инфекции с учетом иммунного статуса и антиретровирусной терапии 60

Хасанова Г.Р., Аглиуллина С.Т., Мухарямова Л.М., Хаева Р.Ф.
Роль эпидемии наркомании в распространении ВИЧ-инфекции среди женщин Республики Татарстан 67

Елисеева В.С., Кругляк С.П., Коваленко Г.В., Коротких Л.А.
Характеристика мутаций лекарственной устойчивости вируса иммунодефицита человека 1-го типа на территории Приморского края 71

Евдокимова Е.Ю., Чеснокова О.В., Мухина И.Л., Андреева Т.В., Москаленко А.С., Сайк О.В., Белова Н.А.
Сложные вопросы лечения воспалительных заболеваний кишечника в реальной клинической практике 76

Методика

Герасимов А.Н.
Модели и статистический анализ в эпидемиологии инфекционных заболеваний 80

Организация здравоохранения

Кузнецова А.В., Баранова А.В., Костакова Т.А.
Служба по профилактике и борьбе со СПИДом в Дальневосточном федеральном округе 84

Петрова А.А., Нестерова Д.Д., Лукьяненко Н.В., Баландович Б.А., Сафьянова Т.В., Прокотьев В.В., Лукьяненко Н.Я.
Элементы создания базы данных клинических признаков и факторов риска инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, в многопрофильной медицинской организации 89

Наблюдения из практики

Чеснокова О.В., Кочергина Е.С., Примак Н.В.
Сложности дифференциальной диагностики болезни Крона 91

Горелова И.С., Попов А.Ф., Иванис В.А., Доскал Э.Ю., Кондрашова Ю.Л., Варавина Е.А., Сердцева Е.Н., Зацепина И.В.
Пневмоцистная пневмония у ВИЧ-инфицированных: наблюдение из практики и обзор литературы 94

Требования к рукописям

Требования к рукописям 98

Editorials

- Sklyar L.F., Chernikova A.A., Miroshnichenko E.I., Beniova S.N., Kruglyak S.P., Ermolitskaya S.A.*
Medical care for patients with HIV from the beginning of epidemic to a manageable infectious disease in Primorskiy territory during 30 years period..... 5

Reviews

- Kompanets G.G., Iunikhina O.V., Pott A.B., Krylova N.V.*
Viral hemorrhagic fevers in the Asian part of Asian-Pacific Region: Epidemiology, potentials for specific treatment, and prevention11
- Fomicheva T.D., Skurikhina Yu.E., Sotnichenko S.A., Griban P.A., Fedorets V.V., Tymoshenko M.V., Ayvazian R.R.*
The role of *Acinetobacter baumannii* strains in the development of septic complications in case of burn injury..... 18
- Khasanova G.M., Urunova D.M., Akhmedzhanova Z.I., Giyasova G.M., Chernikova A.A., Khasanova A.N.*
Defeat of the gastrointestinal tract in HIV infection..... 24

Original Researches

- Korotkich L.A., Eliseeva E.V., Beniova S.N., Ermolitskaya S.A., Kondrashova Yu.L., Kudlaeva Yu.A.*
Relevance and necessity of pharmacoeconomic studies in the treatment of persons with HIV infection living in Primorskiy Krai..... 29
- Shirokostup S.V., Lukyanenko N.V., Balandovich B.A., Safyanova T.V.*
Assessment of potential biological hazard of tickborne diseases morbidity in the Republic of Altai 33
- Vash I.Yu.*
Organometric parameters of thymus of white rats exposed to inhalation exposure to formaldehyde and their prediction using single-factor linear regression analysis 37
- Anishchenko E.B., Trankovskaya L.V., Vazhenina A.A.*
Hygienic aspects of labor activity of workers of the railway departmental security forces..... 42
- Vazhenina A.A., Trankovskaya L.V., Anishchenko E.B., Ivanova I.L.*
Complex hygienic assessment of working conditions of specialists of the department of sanitary and hygienic laboratory investigations of the test laboratory center 46
- Kablukov D.A., Krukovich E.V., Plehova N.G., Dogadina N.A., Kuznetsova O.O., Chudinovskikh E.V., Kuzmina T.N., Khmel'nitskaya E.A.*
Personified approach to assessment and correction of risk factors of non-communicable diseases 52

- Polezhaieva G.Ts., Skurikhina Yu.E., Dzyuba G.T., Tereshchenko O.O., Reshetnyak E.A.*
Malaria. Epidemiological features in Primorskiy Territory..... 57

- Trofimova T.N., Bakulina E.G., Rassokhin V.V., Azovtseva O.V., Belyakov N.A.*
Radiation semiotics of brain lesions in HIV-infection with regard to immune status and antiretroviral therapy 60

- Khasanova G.R., Agliullina S.T., Mukharyamova L.M., Haeva R.F.*
The role of the drug addiction epidemic in the spread of HIV among women in Tatarstan Republic..... 67

- Eliseeva V.S., Kruglyak S.P., Kovalenko G.V., Korotkich L.A.*
Characterization of the mutations of resistance of HIV-1 on the territory of Primorskiy Territory.....71

- Evdokimova E.Yu., Chesnokova O.V., Mukhina I.L., Andreeva T.B., Moskalenko A.S., Saik O.V., Belova N.A.*
Complex problems of treatment of inflammatory bowel diseases in real-life clinical practice 76

Methods

- Gerasimov A.N.*
Models and statistical analysis in epidemiology of infectious diseases..... 80

Public Health Organization

- Kuznetsova A.V., Baranova A.V., Kostakova T.A.*
AIDS prevention and control service in the Far Eastern Federal district..... 84

- Petrova A.A., Nesterova D.D., Lukyanenko N.V., Balandovich B.A., Safyanova T.V., Prokopyev V.V., Lukyanenko N.Ya.*
Elements of creation of clinical characteristics and infection risk factors database associated with medical care in a general medical institution 89

Practice Observations

- Chesnokova O.V., Kochergina E.S., Primak N.V.*
Complexities of differential diagnostics of Crohn's disease91

- Gorelova I.S., Popov A.F., Ivanuc B.A., Doskal E.Yu., Kondrashova J.L., Varavina E.A., Serdtseva E.N., Zatsepina I.V.*
Pneumocystic pneumonia in HIV-infected patients: experience and literature review 94

Manuscript Requirements

- Manuscript requirements 98

© Скляр Л.Ф., Черникова А.А., Мирошниченко Е.И., Бениова С.Н., Кругляк С.П., Ермолицкая С.А., 2019

УДК 616.98:578.828.6-084/085(571.63)

DOI: 10.17238/PmJ1609-1175.2019.3.5-11

Медицинская помощь для пациентов с ВИЧ-инфекцией от начала эпидемии до управляемой инфекции в Приморском крае: 30-летний рубеж

Л.Ф. Скляр^{1,2}, А.А. Черникова^{1,3}, Е.И. Мирошниченко¹, С.Н. Бениова^{1,3}, С.П. Кругляк¹, С.А. Ермолицкая¹

¹ Краевая клиническая больница № 2 (690001 г. Владивосток, ул. Борисенко, 50),

² Тихоокеанский государственный медицинский университет (692950, г. Владивосток, пр. Острякова, 2),

³ Дальневосточный федеральный университет (690922, г. Владивосток, о. Русский, Аякс, 10).

Организации медицинской помощи ВИЧ-инфицированным пациентам в Приморском крае – 30 лет. В статье представлена информация от ее формирования до настоящего момента. Подчеркнута роль специалистов краевого центра по борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями в успехах по стабилизации эпидемии ВИЧ-инфекции. Представлен гендерный, возрастной состав пациентов и пути передачи ВИЧ. Отражены успехи профилактической работы в направлении снижения числа перинатального инфицирования младенцев на фоне увеличения числа родов и количества женщин, живущих с ВИЧ-инфекцией на территории Приморского края. Показано, что своевременная диспансеризация ВИЧ-инфицированных – одно из главных условий увеличения продолжительности и улучшения качества их жизни. Конечной целью профилактической деятельности специалистов центра СПИД, волонтеров, участников некоммерческих организаций служит формирование здорового образа жизни у людей Приморского края и предупреждения не только ВИЧ-инфекции, но и вирусных гепатитов с парентеральным путем передачи, а также наркомании.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, диспансеризация, лечение, профилактика

В России, по данным персонифицированного учета лиц с ВИЧ-инфекцией, на декабрь 2018 г. было зарегистрировано чуть менее миллиона (968 698) человек, живущих с установленным диагнозом ВИЧ-инфекции, однако общее количество инфицированных может составлять порядка 1,3 миллиона [12]. Приморский край не входит в перечень наиболее пораженных ВИЧ территорий Российской Федерации [2, 5, 15], однако 66,8% от всех ВИЧ-инфицированных в Дальневосточном федеральном округе проживают именно в Приморье. По состоянию на 31.12.2018 г. в Приморском крае кумулятивно за весь период регистрации выявлено 16924 случая ВИЧ-инфекции среди российских граждан. На конец 2018 г. с учетом умерших, выбывших и прибывших граждан на территории края проживало 10 341 ВИЧ-инфицированный, а показатель пораженности населения края этой инфекцией составил 541 на 100 тыс. населения. В последние годы актуальной стала задача не только максимального охвата диспансерным наблюдением, но и соблюдение полноты и качества оказания медицинской помощи инфицированным. Приоритетными направлениями в рамках глобальной ликвидации ВИЧ-инфекции стало широкое внедрение обследования населения на эту инфекцию, для выявления всех лиц, живущих с ВИЧ, и лиц, подвергавшихся риску заражения, с целью обеспечения их лекарствами и организации контроля за эффективностью их применения. Вторым важным направлением следует считать обучение населения безопасному в плане заражения ВИЧ-инфекцией поведению.

Скляр Лидия Федоровна – д-р мед. наук, зам. главного врача ККБ № 2, профессор кафедры инфекционных болезней ТГМУ; e-mail: kcspid@mail.ru

В данной статье приводится история становления службы противодействия СПИД в Приморье, проведен ретроспективный анализ нормативно-правового регулирования, приказов Департамента здравоохранения Приморского края, а также архивных материалов по формированию специализированной службы по работе с пациентами с ВИЧ-инфекцией за 30-летний период.

В мае 1987 г. в соответствии с приказом МЗ СССР № 621 от 30.04.1987 г. «О выполнении задач по борьбе со СПИД» в Приморском крае начала формироваться специализированная служба. На первом этапе была создана диагностическая лаборатория СПИДа при Краевой станции переливания крови г. Владивостока. 10 июля 1987 г. вышел приказ МЗ РСФСР № 501 «О расширении мероприятий по борьбе со СПИД в РСФСР», определивший необходимость создания лабораторий клинической иммунологии на базе лечебно-профилактических учреждений с целью обследования на ВИЧ-инфекцию лиц из групп риска и других контингентов. Такая лаборатория была открыта в 1987 г. на базе Краевой клинической больницы. В 1987–88 гг. лаборатории по диагностике ВИЧ-инфекции были созданы в 10 городах края, а в последующем (1989–2000) еще в 16 лечебно-профилактических учреждениях Приморья. Всего в крае на настоящий момент функционирует 26 лабораторий, где иммуноферментным методом проводятся исследования по диагностике ВИЧ-инфекции, СПИД-индикаторных заболеваний, гепатитов В и С.

За 30-летний период в изучении, развитии и организации медицинской помощи лицам с ВИЧ-инфекцией в Приморском крае произошли кардинальные изменения. Согласно приказу № 1045 от 21.09.1989 г.

заведующего крайздравотделом А.В. Гартмана «Об организации службы профилактики СПИД в крае» в 1989 г. во Владивостоке было открыто государственное учреждение здравоохранения «Краевой центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями» (КЦ СПИД), и с этого времени в Приморье началась организация медицинской помощи ВИЧ-инфицированным. Первым главным врачом центра стала Нина Кузьминична Щербаченя.

Открытие КЦ СПИД было обусловлено объективными причинами. Первый случай ВИЧ-инфекции в Приморском крае был зарегистрирован именно в 1989 г. – это был военнослужащий, проходивший службу в Эфиопии и обследованный на ВИЧ-инфекцию в Москве. Эпидемиологическим расследованием этого случая занимался врач-эпидемиолог отдела особо опасных инфекций Приморской краевой СЭС Нина Анатольевна Белоголовкина. Она же возглавляла эпидемиологический отдел во вновь открытом учреждении с 1989 по 1994 гг. С первого дня образования КЦ СПИД его сотрудники (в штате был 21 человек) активно включились в работу по созданию материально-технической базы центра и организации мероприятий по профилактике и борьбе со СПИД. В соответствии с поставленными задачами была сформирована структура учреждения, представленная тремя подразделениями: отделением организации методической и профилактической работы, отделением организации диспансерного наблюдения и лечения, клинико-диагностической и иммунологической лабораторией.

В Приморском крае традиционными для мужчин были морские специальности и первые инфицированные половым путем появились в основном среди моряков, посещавших иностранные порты. Практикующим врачам важно было для выявления случаев ВИЧ-инфекции ориентироваться в вопросах путей заражения и клиники еще малоизученного заболевания. Большой вклад в этот период внес профессор Владивостокского государственного медицинского института Вячеслав Борисович Туркутюков. Он неоднократно консультировал врачей-эпидемиологов по вопросам эпидемиологии ВИЧ-инфекции. Профессор Мария Алексеевна Борисова, заведующая кафедрой инфекционных болезней Владивостокского государственного медицинского института, оказывала консультативную помощь врачам-инфекционистам по вопросам клиники ВИЧ-инфекции не только КЦ СПИД, но и всего Приморского края. В течение первого десятилетия регистрации на территории края было выявлено 145 ВИЧ-позитивных лиц. Важный вклад в этот период внесла Елена Петровна Чиркова – начальник отделения особо опасных и вирусных инфекций центра эпидемиологического надзора Тихоокеанского флота. Она проводила эпидемиологическое расследование первого случая ВИЧ-инфекции среди военных моряков. Когда появились первые ВИЧ-инфицированные беременные женщины, Татьяна Фатеевна Хомичук, возглавлявшая в течение 10 лет (1996–2006)

эпидемиологический отдел КЦ СПИД, организовала противоэпидемическое сопровождение первых родов во Владивостокском родильном доме № 3. Этот период стал поворотным в формировании стратегии и тактики службы профилактики центра. Был принят закон РФ «О предупреждении распространения в РФ заболевания, вызываемого вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекция)» (постановление Государственной Думы от 24.02.1995 г. № 564-1 ГД). В то время КЦ СПИД возглавляла Заслуженный врач Российской Федерации, кандидат медицинских наук, врач высшей категории Валентина Владимировна Колесникова. В последующие годы центром руководили известные в Приморском крае специалисты: Николай Иванович Березкин и Светлана Анатольевна Сотниченко, которые сегодня возглавляют другие не менее значимые для здравоохранения медицинские учреждения.

В 1999 г. вирус иммунодефицита человека на территории Приморского края проник в популяцию потребителей инъекционных наркотиков. Это ознаменовало начало нового периода распространения инфекции. В 2000 г. был зарегистрирован резкий подъем заболеваемости, когда только за один год было выявлено 1240 ВИЧ-инфицированных. Заболеваемость в крае выросла в 12 раз по сравнению с предыдущим годом и в 8,6 раза – по сравнению с предшествующим десятилетним периодом регистрации. Резкий подъем заболеваемости был связан с распространением вируса среди лиц, употребляющих инъекционные психоактивные вещества – 89 % случаев заражения приходилось на парентеральный путь, поразились в основном мужчины (соотношение мужчин и женщин составило 3:1) [10]. Если учесть, что ВИЧ-инфекция на территории Приморья начала распространяться быстрыми темпами только с 1999 г., а средняя продолжительность ее течения до стадий, на которых развивается вторичный туберкулез, составляет 6–10 лет, число случаев этого заболевания среди данного контингента начало резко увеличиваться через 1–4 года, что, в свою очередь, привело к ухудшению ситуации по туберкулезу в целом [6, 15–17]. Второй важной проблемой, с которой столкнулись клиницисты у пациентов с парентеральным путем заражения ВИЧ-инфекцией, стали ко-инфекции: парентеральные вирусные гепатиты В и С [1, 4, 9].

Пик заболеваемости ВИЧ-инфекцией в Приморье пришелся на 2001 г. Тогда было выявлено наибольшее число пациентов за весь период регистрации (1681 человек), и показатель заболеваемости составил 74,6 на 100 тыс. населения. В эпидемиологический процесс стали вовлекаться школьники и неорганизованные подростки, женщины детородного возраста.

С 2002 г. на территории края было зарегистрировано снижение заболеваемости ВИЧ-инфекцией. На фоне значительного преобладания наркотического пути инфицирования (75,5 %) в эпидемический процесс стали вовлекаться половые партнеры наркопотребителей, удельный вес полового пути передачи вырос с 5,6 % в 2000 г. до 14,1 % в 2002 г. Удельный вес

женщин среди ВИЧ-инфицированных увеличился с 22,7% в 2000 г. до 33,5% в 2002 г. Смещение гендерной структуры заболеваемости привело к четырехкратному росту числа детей с перинатальным контактом: в 2000 г. ВИЧ-позитивные матери родили 16, в 2002 г. – 64 детей. Значительное повышение заболеваемости в крае, начиная с 2000–2003 гг., требовало правильной организации диспансерного наблюдения [2, 14]. В октябре 2001 г. была внедрена первая компьютерная программа эпидемиологического надзора за ВИЧ-инфекцией АСОДОС, предложенная Республиканским научно-практическим центром по профилактике и борьбе со СПИД МЗ РФ, работающая и в настоящее время.

Реализация приоритетного проекта «Здоровье» с 2006 г. сделала доступной назначение антиретровирусной терапии (АРВТ). Актуальной стала задача не только максимального охвата диспансерным наблюдением, но и соблюдение полноты и качества оказания медицинской помощи ВИЧ-инфицированным. Департаментом здравоохранения Приморского края совместно с КЦ СПИД в этом направлении была проведена большая организационная работа [2]. В этот же год в регионе была организована сеть уполномоченных (доверенных) врачей по работе с ВИЧ-инфицированными пациентами. В специализированных лечебных учреждениях (противотуберкулезные и наркологические диспансеры) были назначены уполномоченные врачи по работе с ВИЧ-инфицированными, страдающими сочетанной патологией (туберкулез, наркомания). Департаментом здравоохранения был издан приказ № 376-0 от 22.09.2006 г. «О порядке диспансерного наблюдения за лицами с ВИЧ-инфекцией и СПИДом на территории Приморского края». Диспансеризация стала осуществляться совместно специалистами КЦ СПИД и амбулаторно-поликлинической службы по месту жительства. С этого момента центр стал и обучающим флагманом в вопросах ВИЧ-инфекции. Только в 2007 г. по программе эпидемиологического и диспансерного мониторинга пациентов было обучено 34 уполномоченных специалиста. Впервые выявленные ВИЧ-инфицированные, а также пациенты, состоявшие до этого на учете по месту жительства, стали направляться в КЦ СПИД для установления окончательного диагноза, определения стадии заболевания и необходимости АРВТ, определения показаний к лечению и профилактике оппортунистических инфекций [2].

С конца 2006 г. в Приморье стала возможной и была организована доставка крови ВИЧ-инфицированных лиц с территорий края на иммунологическое и вирусологическое исследование в лабораторию КЦ СПИД по графику, утвержденному Департаментом здравоохранения Приморского края [7]. При этом с 2009 по 2011 гг. более чем в три раза увеличилась частота заражения половым путем [14].

01.04.2011 г. государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Краевой клинический центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями» было реорганизовано и присоединено к

государственному бюджетному учреждению здравоохранения «Краевая клиническая больница № 2», которое тогда возглавляла Антонина Петровна Алексашкина. По распоряжению Департамента имущественных отношений Приморского края № 268-р от 29.03.2011 г. КЦ СПИД стал структурным подразделением больницы – центром по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями. Руководителем этого структурного подразделения на протяжении пяти лет был Анатолий Григорьевич Герец. Так как в дальнейшем на территории Дальневосточного округа пораженность ВИЧ-инфекцией в 2011–2015 гг. по сравнению с 2006–2010 гг. выросла почти в 1,5 раза (со 125,8 до 188,2 на 100 тыс. населения), была разработана четкая маршрутизация пациентов [13]. С тех пор после получения результатов клинико-лабораторных исследований выписка из амбулаторной карты с рекомендациями по лечению, выбору схемы АРВТ, кратности иммунологического и вирусологического обследования направляется в лечебно-профилактическое учреждение по месту жительства пациента. И уже на месте уполномоченный врач контролирует соблюдение рекомендаций по лечению и обследованию. Такая доступность АРВТ на территориях края стала возможной согласно приоритетному национальному проекту и гарантирована приказом Департамента здравоохранения № 524 от 17.12.2008 г. «О порядке передачи АРВ-препаратов в рамках приоритетного национального проекта в ЛПУ края в соответствии с количеством получающих терапию». Уполномоченные врачи стали координировать взаимодействие и соблюдение преемственности специалистов (фтизиатров, наркологов, акушеров-гинекологов, неонатологов, педиатров) в лечебно-профилактических учреждениях по месту жительства и с КЦ СПИД при ведении пациентов с ВИЧ-инфекцией, сочетанной с туберкулезом и наркоманией, ВИЧ-инфицированных женщин репродуктивного возраста, беременных и рожденных ими детей [3, 8].

Диспансеризация ВИЧ-инфицированных женщин, в том числе женщин репродуктивного возраста, осуществляется врачами-акушерами-гинекологами женских консультаций или поликлиник. Проводится лечение и профилактика инфекций, передающихся половым путем, и вторичных заболеваний. Ведется большая работа по контрацепции и перинатальной профилактике ВИЧ-инфекции [2, 11]. Сегодня четко прослеживается «феминизация» эпидемии, увеличивается количество инфицированных беременных [10, 13]. При положительном результате на антитела к ВИЧ при иммуноферментном анализе у беременной врач-гинеколог направляет ее на исследование иммунного статуса и вирусной нагрузки в лабораторию КЦ СПИД и к специалисту центра для получения консультации и назначения противовирусных препаратов с целью химиопрофилактики передачи инфекции от матери ребенку [11]. При подтверждении диагноза беременная ведется совместно акушером-гинекологом и уполномоченным врачом по месту жительства с лабораторным

мониторингом эффективности профилактических мероприятий и контролем приверженности к приему химиопрофилактических препаратов [4].

По результатам ретроспективного анализа с 1989 г. по 01.12.2017 г. из 108 детей, рожденных в Приморском крае с диагнозом перинатальная ВИЧ-инфекция, 19 были рождены в период «серонегативного окна» у женщины. Это дети, матери которых заразились ВИЧ-инфекцией половым путем в последнем триместре беременности или в период кормления грудью с отрицательным результатом обследования во время беременности [1]. 17 детей, рожденных до 2013 г., инфицировались от матери, когда обследование отца не считалось обязательным. Во избежание таких случаев был издан приказ Департамента здравоохранения Приморского края № 684 от 16.07.2013 г. «Об оказании медицинской помощи по профилю акушерства и гинекологии», согласно которому половых партнеров беременных женщин обязали обследоваться на ВИЧ-инфекцию. После 2013 г. перинатальное инфицирование детей зарегистрировано всего в двух случаях, когда беременные женщины отказывались предоставлять информацию о своих половых партнерах, при этом не зная об их ВИЧ-положительном статусе, что способствовало заражению младенцев в последующем при грудном вскармливании. Выявление ВИЧ-инфекции у партнера беременной женщины позволяет своевременно провести профилактические мероприятия по снижению риска заражения матери и ребенка [8, 12]. В 2018 г. удельный вес детей, заразившихся от ВИЧ-положительных матерей при перинатальном контакте или в период грудного вскармливания, снизился на 0,2 % по сравнению с 2017 г., на 0,7 % по сравнению с 2016 г. и составил 0,2 % в общей массе лиц, выявленных в текущем году (2017 г. – 0,3 %, 2016 г. – 0,9 %).

Таким образом, в настоящий момент благодаря предпринимаемым усилиям даже на фоне увеличения количества женщин, живущих с ВИЧ-инфекцией на территории Приморского края, и ежегодного количества родов, существенно снизилась частота передачи ВИЧ от матери ребенку. Своевременное обследование на раннем сроке беременности не только беременных, но и их половых партнеров создает условия для эффективной профилактики перинатальной передачи инфекции.

Диспансеризация детей с диагнозом «Перинатальная ВИЧ-инфекция» и детей, рожденных от ВИЧ-инфицированных матерей, осуществляется участковыми педиатрами в поликлиниках по месту жительства совместно со специалистом КЦ СПИД. Вакцинация детей, рожденных от ВИЧ-инфицированных матерей, проходит по месту жительства в соответствии с рекомендациями педиатра КЦ СПИД. В случае, если ребенок состоит на учете как ВИЧ-инфицированный, его диспансеризация осуществляется в декретированные сроки с обязательной выдачей препаратов для АРВТ.

Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями – структурная часть государственного бюджетного учреждения здраво-

охранения «Краевая клиническая больница № 2», возглавляемый с 2014 г. доктором медицинских наук, профессором, отличником здравоохранения Светланой Николаевной Бениовой. Объединение КЦ СПИД и ККБ № 2 способствовало усилению возможностей диагностической и лечебной помощи пациентам с ВИЧ-инфекцией.

В 2018 г. сохранился рост заболеваемости ВИЧ-инфекцией среди населения Приморского края (на 7,9 % в сравнении с 2017 г.), что имеет вполне закономерные причины:

- ♦ увеличение абсолютного числа лиц, прошедших скрининговое обследование на ВИЧ (охват населения края скринингом в 2018 г. составил 24 %), что неизбежно привело к возрастанию и абсолютного числа лиц с впервые выявленным ВИЧ-положительным статусом.
- ♦ учреждения федеральной службы исполнения наказания наладили работу по подтверждению положительных результатов иммуноферментного анализа в иммуноблоте у лиц, находящихся в местах лишения свободы.

В 2018 г. пораженность населения края ВИЧ-инфекцией выросла на 6,9 % по сравнению с 2017 г. и составила 513,1 на 100 тыс. населения (в 2017 г. – 506,2, в 2016 г. – 480,2 на 100 тыс. населения). Наибольший темп прироста показателя пораженности за последнее время был отмечен в 2015 г., когда он увеличился на 10,9 % по сравнению с предыдущим годом. В Приморском крае нет территорий с низким уровнем пораженности ВИЧ-инфекцией (показатель от 1 до 50 на 100 тыс. населения). При этом есть территории с очень высоким уровнем пораженности (от 301 и выше на 100 тыс. населения). К таким территориям относятся городские округа Артем, Большой Камень, Владивосток, Дальнереченск, Находка, Уссурийск, Спасск-Дальний, Партизанск и Кавалеровский, Надеждинский, Октябрьский, Партизанский и Спасский муниципальные районы, а также ЗАТО Фокино. В 2017 г. в эту группу перешли Михайловский, Ханкайский и Шкотовский муниципальные районы, а в 2018 г. – и Хорольский муниципальный район. Существуют территории с высоким уровнем пораженности – от 151 до 300 на 100 тыс. населения. Это девять территорий края: Арсеньевский и Дальнегорский городские округа, Анучинский, Кировский, Красноармейский, Ольгинский, Черниговский, Чугуевский и Яковлевский муниципальные районы. К шести территориям со средним уровнем пораженности населения ВИЧ-инфекцией (от 51 до 150 на 100 тыс. населения) относятся Лесозаводский городской округ и Лазовский, Пограничный, Пожарский, Тернейский и Хасанский муниципальные районы.

На пяти территориях показатель пораженности населения ВИЧ-инфекцией в 2018 г. превысил средний краевой уровень: первое ранговое место занял Находкинский городской округ (816,4 на 100 тыс. населения). В 2017 г. этом округе показатель пораженности равнялся 761 на 100 тыс. населения. На втором ранговом месте

находится Артемовский городской округ с показателем 775,4 на 100 тыс. населения (в 2017 г. – 737 на 100 тыс. населения). Уссурийский городской округ занимает третье место – 743,9 на 100 тыс. населения (в 2017 г. – 726,9 на 100 тыс. населения). В 2018 г. с пятого на четвертое ранговое место переместился Владивостокский городской округ: пораженность – 582,8 на 100 тыс. населения (в 2017 г. – 540,6 на 100 тыс. населения).

Во исполнение распоряжения Правительства Российской Федерации от 20.10.2016 г. № 2203-р «О Государственной стратегии противодействия распространению ВИЧ-инфекции в Российской Федерации на период до 2020 года и дальнейшую перспективу» в Приморском крае развернуты полномасштабные проекты по организации методической и профилактической работы с целью ликвидации эпидемии ВИЧ-инфекции. В 2018 г. индикативные показатели скринингового обследования на ВИЧ-инфекцию среди населения Приморского края выполнены в объеме 24 %. Реализуются рекомендации ВОЗ по назначению АРВТ сразу после выявления и подтверждения диагноза ВИЧ-инфекции в иммуноблоте. Массовое применение АРВТ улучшает качество жизни пациентов и ее продолжительность при высокой приверженности терапии. В последние годы было показано, что получающий АРВТ ВИЧ-инфицированный человек становится менее заразным, в частности, женщины рожают неинфицированных детей. На массовом применении препаратов в лечебных и профилактических целях основана современная стратегия борьбы с ВИЧ/СПИДом, называемая «лечение как профилактика». Предполагается, что в случае полного успеха этой стратегии передача ВИЧ существенно сократится, все ранее инфицированные лица будут получать АРВТ до смерти и после того как они умрут, пандемия прекратится [7].

В настоящее время в Приморском крае доля охвата АРВТ пациентов, состоящих на учете в КЦ СПИД, превысила индикативные показатели Государственной стратегии и составила более 60 %. Во исполнение государственной стратегии противодействия распространения ВИЧ-инфекции в Российской Федерации и в рамках выполнения программы сотрудничества между Международной организацией труда и Российской Федерацией на 2017–2020 гг., а также в целях реализации положений рекомендаций Международной организации труда от 2010 г. о ВИЧ/СПИДе с сфере труда (№ 200) Министерство труда и социальной защиты Российской Федерации совместно с группой технической поддержки по вопросам достойного труда и Бюро Международной организации труда для стран Восточной Европы и Центральной Азии во Владивостоке был проведен обучающий семинар «Усиление программ по ВИЧ и СПИДу на рабочих местах в Дальневосточном федеральном округе». В семинаре принял участие представитель Международной организации труда из Женевы Афсар Саед Муххамад. От всех административных округов Дальневосточного федерального округа в семинаре участвовали представители администраций, лидеры

профсоюзных организаций, представители бизнеса, специалисты центров СПИД. По окончании семинара был разработан проект решения, который лег в основу документа Приморской краевой трехсторонней комиссии по регулированию социально-трудовых отношений от 26.06.2018 года № 5 с планом мероприятий (дорожной картой) по профилактике в Приморском крае ВИЧ/СПИДа на рабочих местах и недопущению дискриминации и стигматизации в трудовых коллективах лиц, живущих с ВИЧ-инфекцией. В Приморском крае в последнее время стабильно увеличивается доля ВИЧ-инфицированных взрослых в возрасте 30–50 лет – лиц, наиболее трудоспособных и активных в сексуальном плане. В 2018 г. их удельный вес составил 75,1 % от числа всех ВИЧ-инфицированных, выявленных в этом году (2017 г. – 73,2 %, 2016 г. – 70,6 %). Начата работа по включению положений по профилактике ВИЧ/СПИДа на рабочих местах и недопущения дискриминации и стигматизации работников, живущих с ВИЧ, в региональные, отраслевые соглашения и коллективные договоры, в том числе при проведении их уведомительной регистрации. За 12 месяцев 2018 г. специалистами КЦ СПИД ККБ № 2, волонтерами, а также участниками некоммерческих организаций были проинформированы о ВИЧ-инфекции и ассоциированных с ней заболеваниях более 6000 человек.

Центр СПИД стал оплотом не только методической помощи медицинским организациям Приморского края, но также ведущим учреждением по новейшим научным разработкам. Под руководством заместителя главного врача ККБ № 2 доктора медицинских наук, доцента Лидии Федоровны Скляр были защищены три кандидатские диссертации по темам, затрагивающим вопросы ВИЧ-инфекции, ежегодно публикуются статьи в рецензируемых медицинских отечественных и зарубежных изданиях. Выпущено медицинское пособие по ВИЧ-инфекции для студентов старших курсов и практических врачей. Специалисты КЦ СПИД активно участвуют в грантовых программах Президента РФ, а также в зарубежных проектах. Среди сотрудников центра пятеро имеют ученые степени (С.П. Кругляк, А.А. Черникова, А.В. Нагорная, Е.А. Варавина, В.С. Елисеева) и одному присвоено ученое звание, из них трое заведуют отделениями.

Заключение

Таким образом, приоритетными направлениями в рамках глобальной ликвидации ВИЧ-инфекции признано широкое внедрение обследования населения для выявления всех лиц, живущих с ВИЧ, и людей, подвергавшихся риску заражения, для обеспечения их лекарствами и организации контроля за эффективностью применения лекарств. Показано, что своевременная диспансеризация ВИЧ-инфицированных служит одним из главных условий увеличения продолжительности и улучшения качества их жизни.

Другой приоритетной задачей можно назвать профилактическую работу по информированию

и обучению населения безопасному в плане заражения ВИЧ-инфекции поведению. Информационно-просветительские программы по профилактике ВИЧ-инфекции – неотъемлемая часть государственной стратегии противодействия ВИЧ-инфекции, направленной на укрепление здоровья всего населения Приморского края. Эти программы входят в сферу гигиенического воспитания, информирования и образования населения, начиная со старшего школьного возраста. Конечной целью данных видов профилактической деятельности считается формирование здорового образа жизни у людей и предупреждение не только ВИЧ-инфекции, но и вирусных гепатитов с парентеральным путем передачи, а также наркомании.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература / References

1. Базыкина Е.А., Туркутюков В.Б., Троценко О.Е., Балахонцева Л.А. Особенности эпидемического процесса ВИЧ-инфекции в комплексе с вирусными гепатитами В и С на территории Дальневосточного региона России // Тихоокеанский медицинский журнал. 2017. № 2. С. 37–42.
Bazikina E.A., Turkutyukov V.B., Trocenko O.E., Balachonцева L.A. Features of the epidemic process of HIV infection in combination with viral hepatitis B and C in the territory of the Far Eastern region of Russia // Pacific Medical Journal. 2017. No. 2. P. 37–42.
2. Войтовская Е.Ю., Алексеева А.В., Лесниченко А.Н. [и др.]. Мотивация и результаты анонимного обследования на ВИЧ-инфекцию в Приморском крае России // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2016. Т. 8, № 2. С. 47–52.
Voitovskaya E.Yu., Alekseeva A.V., Lesnichenko A.N. [et al.]. Motivation and results of an anonymous screening for HIV infection in Primorsky Krai of Russia // HIV Infection and Immunosuppression. 2016. Vol. 8, No. 2. P. 47–52.
3. Денисенко В.Б., Симованьян Э.Н. Естественное течение ВИЧ-инфекции у детей с учетом пути заражения // Детские инфекции. 2014. № 4. С. 13–17.
Denisenko V.B., Simovanyan E.N. The natural course of HIV infection in children, taking into account the route of infection // Children's Infections. 2014. No. 4. P. 13–17.
4. Елисеева В.С., Кругляк С.П., Скляр Л.Ф., Махно Е. С. Распространенность мутаций резистентности ВИЧ-1 к препаратам АРВТ в Приморском крае // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2015. Т. 7, № 2. С. 49–54.
Eliseeva V.S., Kruglyak S.P., Sklyar L.F., Makhno E.S. Prevalence of mutations of HIV-1 resistance to ARVT drugs in Primorsky Krai // HIV infection and immunosuppression. 2015. Vol. 7, No. 2. P. 49–54.
5. Зима Л.Г. Организация медицинской помощи для пациентов с ВИЧ-инфекцией в Приморском крае // Тихоокеанский медицинский журнал. 2009. № 4. С. 77–79.
Zima L.G. Organization of medical care for patients with HIV infection in Primorsky Krai // Pacific Medical Journal. 2009. No. 4. P. 77–79.
6. Корнилов М.С., Яковлев А.А., Поздеева Е.С., Жданова С.Н. Факторы риска, способствующие формированию сочетанных форм туберкулеза и ВИЧ-инфекции в Приморском крае // Тихоокеанский мед. журнал. 2018. № 3. С. 87–91.
Kornilov M.S., Yakovlev A.A., Pozdeeva E.S., Zhdanova S.N. Risk factors contributing to the formation of combined forms of tuberculosis and HIV infection in Primorsky Krai // Pacific Medical Journal. 2018. No. 3. P. 87–91.
7. Лаптева И.Б., Воронин Е.Е. ВИЧ-инфекция у детей в Российской Федерации // Актуальные вопросы ВИЧ-инфекции. Охрана здоровья детей с ВИЧ-инфекцией: мат. конф. СПб.: Человек и его здоровье, 2018. С. 9–12.
Lapteva I.B., Voronin E.E. HIV infection in children in the Russian Federation // Actual issues of HIV infection. Protecting the health of children with HIV infection: Proceedings of the conference. St. Petersburg: Man and His Health; 2018. P. 9–12.
8. Лесниченко А.Н., Скалий О.А., Шпортова М.И., Бениова С.Н. Профилактика перинатальной ВИЧ-инфекции в условиях женских консультаций Приморского края // Социально-значимые и особо опасные инфекционные заболевания: сб. тез. V Всерос. науч.-практ. конф. Сочи, 2018 г. С. 142–143.
Lesnichenko A.N., Scali O.A., Shportova M.I., Beniova S.N. Prevention of perinatal HIV infection in the conditions of women's consultations in Primorsky Krai // Socially significant and especially dangerous infectious diseases: Proceedings of the V All-Russian Conf. Sochi; 2018. P. 142–143.
9. Ли Ю.А., Скляр Л.Ф., Маркелова Е.В., Борисенко Е.А. Роль интерферона-альфа в иммунологическом ответе на фоне противовирусной терапии хронического гепатита С у пациентов с ВГС/ВИЧ-ко-инфекцией // Тихоокеанский медицинский журнал. 2009. № 4. С. 52–54.
Lee Yu.A., Sklyar L.F., Markelova E.V., Borisenko E.A. The role of interferon-alpha in the immunological response against the background of antiviral therapy of chronic hepatitis C in patients with HCV / HIV co-infection // Pacific Medical Journal. 2009. No. 4. P. 52–54.
10. Поздеева Е.С., Омельченко Р.В., Никитина Ю.Н., Корнилов М.С. Влияние распространенности наркомании среди населения Приморского края на проявления эпидемического процесса ВИЧ-инфекции // Тихоокеанский медицинский журнал. 2018 № 3. С. 64–68.
Pozdeeva E.S., Omelchenko R.V., Nikitina Yu.N., Kornilov M.S. The impact of the prevalence of drug abuse among the population of Primorsky Krai on the manifestations of the epidemic process of HIV infection // Pacific Medical Journal. 2018. No. 3. P. 64–68.
11. Рассказова В.Н., Лучанинова В.Н., Кривелевич В.Я., Рассказова М.Е. Медико-социальная характеристика особенностей здоровья ВИЧ позитивных беременных и рожденных ими детей // Тихоокеанский мед. журнал. 2011. № 3. С. 32–33.
Rasskazova V.N., Luchaninova V.N., Krivelevich V.Ya., Rasskazova M.E. Medico-social characteristics of the health features of HIV-positive pregnant women and their born children // Pacific Medical Journal. 2011. No. 3. P. 32–33.
12. Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях за 2018 г. // URL: <https://ria.ru/20180523/1521157789.html> (дата обращения: 05.04.2019).
Information on infectious and parasitic diseases in 2018 // URL: <https://ria.ru/20180523/1521157789.html> (Accessed April 5, 2019).
13. Скляр Л.Ф., Бениова С.Н., Матюшкина Л.С. [и др.]. ВИЧ-инфекция среди женщин Приморского края // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессия. 2017. Т. 9, № 1. С. 93–99.
Sklyar L.F., Beniova S.N., Matyushkina L.S. HIV infection among women in Primorsky Krai // HIV Infection and Immunosuppression. 2017. Vol. 9, No. 1. P. 93–99.
14. Скляр Л.Ф., Ли Ю.А., Герец А.Г. [и др.]. Динамика заболеваемости ВИЧ-инфекцией в Приморском крае: состояние проблемы и прогноз // Фундаментальные исследования. 2012. № 12–1. С. 137–141.
Sklyar L.F., Lee Yu.A., Gerets A.G. [et al.]. Dynamics of HIV incidence in Primorsky Krai: State of the problem and prognosis // Fundamental Studies. 2012. No. 12–1. P. 137–141.
15. Сотниченко С.А., Маркелова Е.В., Скляр Л.Ф. ВИЧ-инфекция, сочетанная с туберкулезом, в Приморском крае: выявление, клиническое течение, иммунные механизмы патогенеза // Тихоокеанский мед. журнал. 2009. № 3. С. 133–136.
Sotnichenko S.A., Markelova E.V., Sklyar L.F. HIV infection combined with tuberculosis in Primorsky Krai: detection, clinical course, immune mechanisms of pathogenesis // Pacific Medical Journal. 2009. No. 3. P. 133–136.
16. Сотниченко С.А., Паращенко Г.А. ВИЧ-инфекция в Приморском крае в 2006–2008 гг. // Тихоокеанский медицинский журнал. 2009. № 4. С. 77–79.

Sotnichenko S.A., Parashchenko G.A. HIV infection in Primorsky Krai in 2006–2008 // Pacific Medical Journal. 2009, No. 4. P. 77–79.
 17. Сотниченко С.А., Попов А.Ф., Зима Л.Г. [и др.]. ВИЧ-инфекция в Приморском крае: эпидемиология, оппортунистические инфекции, перинатальная профилактика. // Тихоокеанский медицинский журнал. 2011. № 3. С. 72–74.
 Sotnichenko S.A., Popov A.F., Zima L.G. [et al.]. HIV infection in Primorsky region: epidemiology, opportunistic infections, perinatal prevention // Pacific Medical Journal. 2011. No. 3. P. 72–74.

Поступила в редакцию: 12.04.2019.

MEDICAL CARE FOR PATIENTS WITH HIV FROM THE BEGINNING OF EPIDEMIC TO A MANAGEABLE INFECTIOUS DISEASE IN PRIMORSKIY TERRITORY DURING 30 YEARS PERIOD

L.F. Sklyar^{1,2}, A.A. Chernikova^{1,3}, E.I. Miroshnichenko¹, S.N. Beniova^{1,3}, S.P. Kruglyak¹, S.A. Ermolitskaya¹

¹ Regional Clinical Hospital No. 2 (50 Borisenko St. Vladivostok 690001 Russian Federation), ² Pacific State Medical University (2 Ostryakova Ave. Vladivostok 690002 Russian Federation),

³ Far Eastern Federal University (10 Ajax Bay, Russki Isl. Vladivostok 690922 Russian Federation)

Summary: HIV-infected patients have been provided with medical care for 30 years in Primorskiy territory. The article gives the information about medical care from its formation to the present day. The role of specialists of regional center for AIDS and infectious diseases control in achievements of stabilizing epidemic of HIV-infection is emphasized. The article presents gender, age composition of patients and modes of HIV transmission. It shows achievements of preventive care to reduce the number of perinatal infections with increasing number of childbirths and number of women with HIV-infection in Primorskiy territory. It is shown that early medical examination of HIV-infected patients is one of the main factors to extend life-span and to increase quality of life. The ultimate goal of preventive care for specialists of center for AIDS control, volunteers, members of non-profit organizations is a formation of healthy lifestyle in people in Primorskiy territory and prevention not only HIV-infection but also viral hepatitis with parenteral route of infection, and drug addiction as well.
Keywords: HIV-infection, medical examination, treatment, prevention

Pacific Medical Journal, 2019, No. 3, p.5–11.

© Компанец Г.Г., Иунихина О.В., Потт А.Б., Крылова Н.В., 2019

УДК 616.91/93-002.151-022.6(5)

DOI: 10.17238/PmJ1609-1175.2019.3.11-18

Вирусные геморрагические лихорадки в странах азиатской части АТР: эпидемиология, перспективы лечения и профилактики

Г.Г. Компанец^{1,2}, О.В. Иунихина^{1,3}, А.Б. Потт¹, Н.В. Крылова¹

¹ НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Г.П. Сомова (690087, г. Владивосток, ул. Сельская, 1),

² Дальневосточный федеральный университет (690922, Владивосток, о. Русский, п. Аякс 10),

³ Тихоокеанский государственный медицинский университет (690002, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2)

Обзор литературы, посвященный вирусным геморрагическим лихорадкам (ВГЛ) в странах азиатской части Азиатско-Тихоокеанского региона. Представлены региональные масштабы и тенденции распространения таких наиболее актуальных ВГЛ, как лихорадка Денге, геморрагическая лихорадка с почечным синдромом и тяжелая лихорадка с тромбоцитопеническим синдромом, а также возможности их профилактики. Рассматриваются вопросы специфического лечения ВГЛ с учетом механизмов действия и цитотоксичности лекарственных средств, а также перспективы использования менее токсичных препаратов широкого спектра действия, выделенных из гидробионтов Тихого Океана.

Ключевые слова: лихорадка Денге, геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, тяжелая лихорадка с тромбоцитопеническим синдромом, противовирусные препараты

Вирусные геморрагические лихорадки (ВГЛ) – группа инфекций, характеризующихся общностью клинической симптоматики. В группу входят лихорадки Эбола и Марбург, Крымско-Конголезская геморрагическая лихорадка, желтая лихорадка, лихорадки Денге и Ласса, а также геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) и тяжелая лихорадка с тромбоцитопеническим синдромом, возбудители которых – вирусы семейств *Flaviviridae*, *Hantaviridae*, *Arenaviridae* и *Filoviridae* [25, 26, 36]. Общим для этих вирусов считается наличие оболочки, одноцепочечной РНК и репликация в цитоплазме клетки-хозяина. Циркуляция возбудителей ВГЛ географически ограничена их природными резервуарами, где люди, как правило, становятся случайными хозяевами. Обычно эти

заболевания регистрируются спорадически, а вспышки возникают в местах с идеальными условиями [52, 73]. Однако из-за высокой контагиозности некоторых ВГЛ и увеличения интенсивности глобальной миграции населения, в том числе из-за туризма, возникает вероятность вспышек уже известных и новых ВГЛ в любой точке мира [27]. По данным Всемирной туристской организации ООН, поток авиаперевозок между странами Азиатско-Тихоокеанского региона за последние несколько лет значительно увеличился, что привело к интенсификации импорта инфекционных заболеваний.

Клиническая картина, характерная для многих ВГЛ: высокая лихорадка, симптомы поражения желудочно-кишечного тракта, геморрагические проявления разной степени выраженности, тяжелая тромбоцитопения, лейкопения, повышенные уровни аминотрансфераз, мочевины, лактатдегидрогеназы, креатинина. Для большинства ВГЛ типично преобладание

Компанец Галина Геннадиевна – канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории экспериментальной вирусологии НИИЭМ, доцент департамента фундаментальной медицины Школы биомедицины ДВФУ; galkom1965@gmail.com



Рис. 1. Распространение вирусов-возбудителей геморрагических лихорадок в странах АТР:

1 – *Flaviviridae* (лихорадка Денге), 2 – *Hantaviridae* (ГЛПС), 3 – *Pheniviridae* (тяжелая лихорадка с тромбоцитопеническим синдромом), 4 – *Nairoviridae* (Крымская-Конго геморрагическая лихорадка), 5 – *Filoviridae* (вирус Эбон).

легких форм со стертой клинической картиной или бессимптомное течение, однако в тяжелых случаях гриппоподобное течение заболевания с кровотечениями разной локализации, поражением многих органов и систем, включая центральную нервную систему, приводит к высокой летальности. Возможности же специфической профилактики и лечения ВГЛ ограничены.

В азиатской подсистеме Азиатско-Тихоокеанского региона (Россия, Восточная и Юго-Восточная Азия) наиболее важное эпидемиологическое значение имеют лихорадка Денге, ГЛПС и тяжелая лихорадка с тромбоцитопеническим синдромом (рис. 1). Что касается других ВГЛ, то их значимость до настоящего времени на указанных территориях несущественна или неизвестна.

Лихорадка Денге

Лихорадка Денге вызывается вирусами семейства *Flaviviridae*, которые передаются при укусе комаров рода *Aedes*. Основные носители вируса – люди с бессимптомными и легкими формами заболевания, в организме которых вирус размножается и которые служат источником инфицирования комаров. Существует четыре серотипа вируса, при этом после перенесенной инфекции, вызванной определенным серотипом, формируется пожизненный специфический иммунитет, а при заражении возбудителем другого серотипа развивается тяжелая форма геморрагической лихорадки. Заболевание эндемично более чем для ста стран, расположенных в тропиках и субтропиках [23]. По оценкам ВОЗ, ежегодно в мире регистрируется 50–100 млн случаев лихорадки Денге, включая 500 тыс. тяжелых форм, и 40% населения земного шара находится в группе риска по данной инфекции. Летальность при этом заболевании составляет примерно 2,5%. По мнению J.Y. Wu et al. [69], лихорадка Денге – вторая по распространенности и летальности инфекция в мире после малярии.

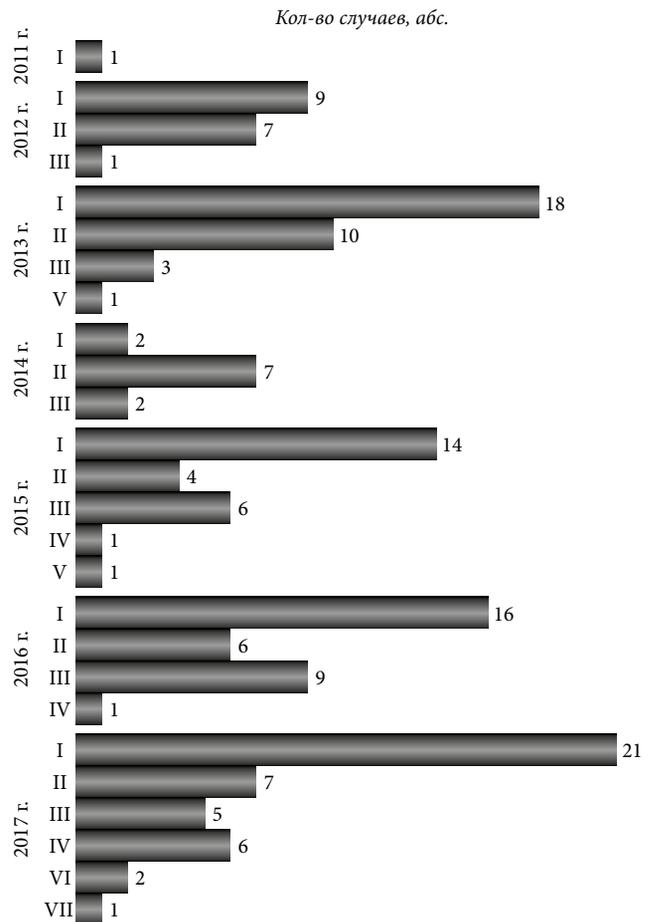


Рис. 2. Лабораторно-подтвержденные случаи лихорадки Денге в субъектах ДФО в 2011–2017 гг.:

I – Хабаровский край, II – Приморский край, III – Сахалинская область, IV – Амурская область, V – Республика Саха, VI – Республика Бурятия, VII – Камчатский край.

В Азии лихорадка Денге стала чаще выявляться в первой половине XX века, а тяжелые эпидемии впервые зарегистрированы на Филиппинах и в Таиланде в 50-х годах прошлого века. В настоящее время отмечено географическое распространение этой лихорадки на запад до Индии и на восток до восточных границ Китая, включая Мьянмар, Лаос, Таиланд, Непал, Малайзию, Индонезию, Камбоджу, Филиппины, Вьетнам и Японию [25, 32, 40, 42, 65, 66], что объясняется тропическим климатом, благоприятным для переносчиков вируса, циркуляцией всех четырех серотипов и высокой плотностью населения [20, 21, 54, 63].

Первые вспышки лихорадки Денге в Китае были выявлены в конце прошлого века в юго-восточных провинциях Гуандон и Хайнань, после чего инфекция постепенно распространилась на северо-восток в провинции Фуцзянь и Чжэцзян. По данным Y. Yue et al. (2015) [72], в настоящее время практически все районы Китая, включая граничащие с Россией, эндемичны по лихорадке Денге. Кроме того, на территории страны циркулируют все серотипы вируса. Быстрая урбанизация и постоянный рост международного туризма делает реальным более эффективное и быстрое распространение лихорадки Денге на новые районы.

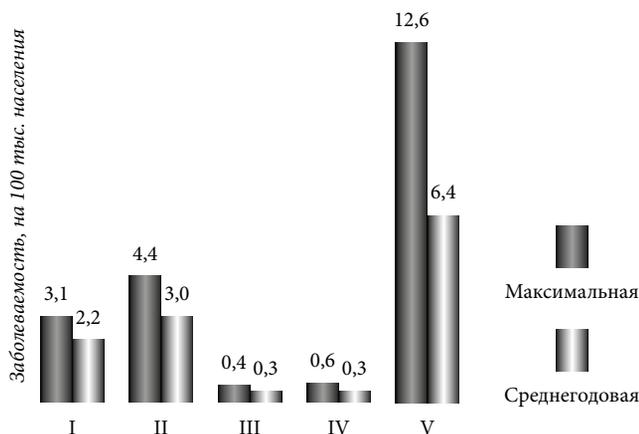


Рис. 3. Заболеваемость ГЛПС в субъектах ДФО в 2009–2018 гг. I – Хабаровский край, II – Приморский край, III – Сахалинская область, IV – Амурская область, V – Еврейская автономная область.

На территории Дальневосточного федерального округа России, начиная с 2011 г., ежегодно регистрируются завозные случаи геморрагической лихорадки Денге (рис. 2), при этом в большинстве субъектов округа отмечена тенденция к увеличению их частоты. С каждым годом растет количество административных территорий, на которых выявляются завозные случаи. Среди «стран-поставщиков» заболевания лидируют традиционные места отдыха дальневосточников: Таиланд, Вьетнам и Индонезия (о. Бали).

Для профилактики лихорадки Денге существует единственная на сегодня разрешенная в 20 странах вакцина *Dengvaxia* (CYD-TDV, живая, аттенуированная, рекомбинантная тетравалентная, защищающая от всех серотипов возбудителя), лицензированная в 2015 г. для иммунизации в эндемичных регионах людей в возрасте 9–45 лет. Однако риск развития геморрагической лихорадки Денге у серонегативных лиц, привитых данной вакциной, значительно выше, чем у вакцинированных серопозитивных лиц. Специфического лечения не существует.

Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом

Ортоксантавирусы (ранее хантавирусы, в настоящее время представители рода *Orthohantavirus* семейства *Hantaviridae*) широко распространены во всем мире, благодаря своим природным хозяевам – мелким мышевидным грызунам и насекомоядным, включая кротов [19, 49]. Известно более 36 видов ортоксантавирусов, среди которых только некоторые служат возбудителями заболеваний человека, в том числе ГЛПС и хантавирусного сердечно-легочного синдрома [51].

В азиатской части Азиатско-Тихоокеанского региона ортоксантавирусы выявлены практически повсеместно, однако случаи ГЛПС регистрируются преимущественно в регионах умеренного климатического пояса (Россия, Китай, Северная и Южная Корея) [14, 15], при этом до 40–50 % всех случаев этого заболевания в мире приходится на Китай [37, 74]. Наиболее высокие показатели заболеваемости ГЛПС (до 5,7 на 100 тыс. населения) отмечены в северо-восточных провинциях Китая, граничащих с Дальневосточным федеральным

округом России. Как и в соседних странах, основная роль в патологии человека в Китае принадлежит двум ортоксантавирусам: *Hantaan* и *Seoul*, носители которых полевая и/или восточноазиатская мышь и серая крыса, соответственно. В отличие от других стран, где серая крыса заселяет преимущественно крупные и портовые города, в Китае данный вид грызуна широко распространен и в сельскохозяйственных районах [5, 43, 74].

В Южной Корее за 2001–2017 гг. зарегистрировано 7048 случаев ГЛПС, средний ежегодный показатель заболеваемости в стране не превышал 1 на 100 тыс. населения, а летальность была равна 1,01 % [56]. На административных территориях, входящих в состав Дальневосточного федерального округа РФ, в 2009–2018 гг. наибольшая заболеваемость ГЛПС отмечена в Еврейской автономной области, в Приморском и в Хабаровском краях (рис. 3).

Следует отметить, что в Китае и Корее было разработано и создано несколько вакцин для профилактики ГЛПС. Так например, в эндемичных районах Китая действовала расширенная программа иммунизации (EPI), охватившая жителей в возрасте 16–60 лет, что позволило существенно снизить заболеваемость этой инфекцией. В Корее охват вакцинацией был не столь массовым, но включал такие группы риска, как военнослужащие, сельскохозяйственные работники и сотрудники лабораторий, работающие с ортоксантавирусами или зараженными животными и др. [56].

В России не существует лицензированной вакцины для профилактики ГЛПС, однако ведутся разработки по созданию бивалентной вакцины, защищающей от серотипов вирусов, циркулирующих как на европейской, так и на азиатской части России [16].

Тяжелая лихорадка с тромбоцитопеническим синдромом

В июне 2009 г. из биоматериала пациента в Китае был выделен ранее неизвестный вирус, относящийся к роду *Phlebovirus* семейства *Phenuiviridae*, порядка *Bunyavirales*, позже он был выделен от других больных людей и клещей видов *Haemaphysalis longicornis* и *Rhipicephalus microplus*. Возбудитель получил название по нозологической форме – вирус тяжелой лихорадки с тромбоцитопеническим синдромом, в литературе также встречаются названия «вирус лихорадки Хэнань» и «вирус Нуайянганшан» [34, 58]. В 2010–2013 гг. этот вирус был изолирован в 15 провинциях Китая, преимущественно в восточной и центральной частях страны, из 7419 зарегистрированных до 2016 г. случаев данной лихорадки 355 (4,7 %) закончились летальным исходом [48, 75].

В Японии и Южной Корее эпидемиологическая ситуация по этому заболеванию примерно одинаковая, большая часть случаев (около 40) выявлена ретроспективно, показатель летальности варьирует от 30 % в Японии до 47,2 % в Южной Корее. 90 % пациентов с подтвержденной инфекцией были старше 35 лет (медиана – 58 лет) и большинство из них работало в сельском хозяйстве [45, 60, 71].

Вирус тяжелой лихорадки с тромбоцитопеническим синдромом широко распространен среди

животных, включая крупный рогатый скот, свиней и овец. Так, в некоторых провинциях Китая показатель иммунной прослойки у отдельных видов животных достигает 80 %. Несмотря на то, что заболевание у них не развивается, кратковременная вирусемия позволяет животным быть источниками вируса, который переносят клещи [75]. Кроме того, известно о перемещении клещей – основных носителей данного вируса – перелетными птицами на большие расстояния, и в настоящее время клещи *Haemaphysalis longicornis* появились и в США, где ранее не встречались [22, 62].

Анализ данных о заболеваемости тяжелой лихорадкой с тромбоцитопеническим синдромом указывает на наличие серьезной потенциальной опасности для здравоохранения Российской Федерации, поскольку эпидемические очаги данной инфекции располагаются в сопредельных с дальневосточным регионом России территориях, где распространены клещи видов *Haemaphysalis longicornis*. Эти членистоногие в странах Азиатско-Тихоокеанского региона кроме вируса тяжелой лихорадки с тромбоцитопеническим синдромом служат переносчиками возбудителей лихорадки Повассан, вирусного клещевого энцефалита, болезни Лайма, риккетсиозов, эрлихиоза и анаплазмоза [1, 6].

Другие вирусные геморрагические лихорадки

В регионе циркулируют также другие вирусы, способные вызывать заболевания у людей, или близкородственные возбудителям ВГЛ. Например, это вирус Рестон семейства *Filoviridae*, род *Ebolavirus*. Другой представитель этого рода (вирус Эбола) связан с возникновением крупных вспышек геморрагической лихорадки Эбола, с показателями летальности до 80 %, тогда как вирус Рестон до настоящего времени считается патогеном только животных, в частности, приматов (Филиппины), однако достаточно часто обнаруживается у домашних свиней (Филиппины, Китай) [26, 27, 52].

Случаи Крымско-конголезской геморрагической лихорадки (ККГЛ) вызываются вирусом семейства *Nairoviridae* (род *Orthonairovirus*), который обнаружен только в северо-западной части Китая (Синьцзян-Уйгурский автономный район) на востоке географической границы распространения клеща *Hyalomma marginatum* – основного его переносчика [27, 52]. Кроме того, зарегистрированы случаи завоза в регион таких «экзотических» ВГЛ, как лихорадка Ласса (Япония, 1989) и желтая лихорадка (Китай, 2016) [29, 39, 68].

Специфическая профилактика и терапия ВГЛ

Учитывая глобальную распространенность ВГЛ, тяжесть их проявлений и высокие показатели летальности, важными аспектами борьбы с ними считаются разработка быстрых и точных диагностических тест-систем, позволяющих своевременно установить диагноз и назначить лечение, а также создание эффективных средств специфической профилактики и терапии.

Для большинства ВГЛ меры неспецифической профилактики основаны на предотвращении контакта с природными хозяевами и прекращении дальнейшей

передачи возбудителя от человека к человеку. Основные усилия должны быть направлены на контроль численности грызунов и других животных-носителей, а также на переносчиков вируса (комаров и клещей). Рекомендуется использование репеллентов, соответствующей защитной одежды, сеток на окнах и других барьеров от насекомых. Следует также избегать прямого физического контакта с инфицированными людьми и их биологическими жидкостями.

К особенностям большинства ВГЛ относятся возможность передачи при тесном контакте с биологическими жидкостями инфицированного человека или объектами, контаминированными инфицированными биологическими жидкостями или секретами. Поэтому часто регистрируются случаи заболевания этими лихорадками среди медицинских работников, что диктует необходимость разработки системы безопасности, специфической и неспецифической защиты сотрудников клиник и лабораторий [30].

При лечении ВГЛ, как и других вирусных инфекционных заболеваний, спектр противовирусных препаратов ограничен. Основываясь на клинических наблюдениях и иммуновирологических параметрах, течение тяжелой ВГЛ может быть разделено на три фазы, требующие разных клинических подходов: инкубации, прекоагулопатии и коагулопатии [33]. Первая фаза начинается после контакта с вирусом и длится в течение бессимптомного периода, на этом этапе болезни активная/пассивная иммунизация и молекулы с прямой противовирусной активностью – наиболее эффективный фармакологический выбор. Вторая фаза совпадает с размножением вируса и возможной вирусемией. В эту фазу молекулы с непосредственной противовирусной активностью (но разными механизмами действия) все еще эффективны. Третья и последняя фаза характеризуется началом нарушений коагуляции, обусловленных дисрегуляцией цитокинов («цитокиновый шторм»). В данной ситуации иммуномодуляторы (например, ингибиторы факторов коагуляции и/или провоспалительные цитокины) считаются единственным разумным выбором, хотя их фактическая эффективность до сих пор не доказана [41].

Основной препарат выбора при ВГЛ – «Рибавирин»: 1-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-(гидроксиметил)оксолан-2-ил]-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид. Он способствует укорочению длительности некоторых инфекций и предотвращает осложнения. Прямой противовирусный механизм действия «Рибавирина» связан с подавлением активности фермента клетки-хозяина – инозинмонофосфатдегидрогеназы, что снижает внутриклеточные запасы гуанозинтрифосфата и, в свою очередь, угнетает синтез нуклеиновых кислот вируса. Кроме того, препарат может нарушать транскрипцию возбудителя, вызывая мутации РНК, а также подавлять активность его полимеразы. Таким образом, использование «Рибавирина» обосновано в первую и вторую фазы ВГЛ. В настоящее время этот препарат рекомендуется для профилактики и лечения аренавирусных и буньявирусных инфекций, в частности более

25 лет успешно используется при лихорадке Ласса [11, 24]. Эффективность «Рибавирина» при лечении ГЛПС была доказана *in vitro* в ряде клинических испытаний в Корее и Китае [59], однако результаты, полученные в других клинических исследованиях, противоречивы [50, 53]. Аналогичные данные зарегистрированы и при лечении «Рибавирином» крымско-конголезской геморрагической лихорадки: эффективность *in vitro*, но неоднозначные результаты при лечении пациентов в Иране и Турции [46, 47, 57, 61]. Кроме того, высокий потенциал внутриклеточного действия «Рибавирина» обуславливает его высокую цитотоксичность и такие нежелательные явления, как анемия, что значительно ограничивает его применение только тяжелыми, угрожающими жизни состояниями при ВГЛ.

Еще к одной из перспективных противовирусных молекул относят «Фавипиравир» (6-фтор-3-гидрокси-2-пиазинкарбоксамид) – селективный ингибитор РНК-зависимой РНК-полимеразы. Его действие хорошо исследовано на моделях разных вирусных инфекций *in vitro* и *in vivo*. «Фавипиравир» продемонстрировал хорошую активность против РНК-содержащих вирусов – возбудителей аргентинской геморрагической лихорадки, лихорадки Рифт-Валли, лихорадки Западного Нила, желтой лихорадки, а также гриппа [35, 46].

Широким спектром активности *in vitro* и *in vivo* против вирусов Эбола, Денге, лихорадки Рифт-Валли, иммунодефицита человека и гепатита С обладает еще одна малая молекула – FGI-106: Хино[8,7-h]хинолин-1,7-диамин,N,N'-бис[3-(диметиламино)пропил]-3,9-диметил-тетрагидрохлорид. Механизм ее действия также связан с подавлением вирус-синтезирующих функций клеток-хозяев и ассоциирован с высокой цитотоксичностью [18].

Кроме синтетических препаратов, обладающих прямым противовирусным эффектом на первых стадиях инфекции, положительный клинический эффект при ГЛПС отмечен при использовании индукторов интерферона, таких, как «Амиксин» [12] и «Циклоферон» [3]. Также показана эффективность иммунотерапии ГЛПС рекомбинантными цитокинами, например, рекомбинантным интерлейкином-2 («Ронколейкином»). В комплексе терапии этой инфекции он способствует коррекции иммуноопосредованных нарушений у пациентов с тяжелыми и среднетяжелыми формами болезни и приводит к уменьшению выраженности их клинических проявлений [13, 17].

Одним из интересных и перспективных объектов для получения препаратов, обладающих широким спектром противовирусной активности, считаются вещества, получаемые из морских гидробионтов (в частности полисахариды) благодаря их биосовместимости, биоразлагаемости и разносторонней биологической активности [10, 28]. Сульфатированные полисахариды (каррагинаны, фукоиданы, сульфатированные хитозаны и др.), получаемые в том числе из обитателей Тихого океана, в той или иной степени обладают противовирусной активностью. Достаточно неплохо

изучено противовирусное действие фукоиданов в отношении вирусов – возбудителей ВГЛ, таких как ортохантавирусы [7, 8], вирусы лихорадки Денге и желтой лихорадки [38, 55]. Механизм действия фукоиданов в основном связан с их избирательным связыванием с некоторыми белками на поверхности клетки-хозяина на стадии прикрепления (адгезии) вируса [2], совпадающей с первой и второй фазами клинического развития ВГЛ. Кроме того, эффект фукоиданов на третьей фазе «цитокинового шторма» обусловлен их иммуномодулирующей активностью [4, 8, 9].

В настоящее время большое внимание уделяется свойствам фрагментов фукоиданов, обладающих низкой молекулярной массой, для получения на их основе лекарственных препаратов. В ряде исследований показана иммуностимулирующая, антиоксидантная и противоопухолевая активность таких фрагментов, полученных из бурых водорослей [31, 44, 67, 70]. Так, низкомолекулярный фукоидан из *Laminaria japonica* показал противовирусную активность в отношении возбудителей гриппа, парагриппа и аденовирусной инфекции, связанную с его иммуномодулирующими свойствами [64].

Учитывая, что противовирусный эффект лекарственных средств, используемых для лечения ВГЛ, зачастую ассоциирован с высокой цитотоксичностью [18, 25], одним из оптимальных решений здесь можно назвать сочетание препаратов, обладающих разными спектрами противовирусной активности. Например, комбинирование с низкотоксичными биологически активными веществами из морских гидробионтов, проявляющими, как противовирусную, так и антиоксидантную и иммуномодулирующую активности, может способствовать снижению дозировок лекарственных средств, обладающих цитотоксическим потенциалом, снижая таким образом выраженность побочных эффектов при специфическом лечении ВГЛ.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература / References

1. Берлизова М.В., Лубова В.А., Курловская А.В., Леонова Г.Н. Иксодовые клещи как переносчики возбудителей природно-очаговых заболеваний в эпидемический сезон 2017 г. на территории Приморского края // Здоровье. Медицинская экология. Наука. 2018. Т. 1, № 73. С. 4–12.
2. Berlizova M.V., Lubova V.A., Kurlovskaya A.V., Leonova G.N. Ixodicticks as carriers of natural focal disease pathogens in the epidemic season of 2017 in the territory of Primorsky Krai // Health. Medical Ecology. Science. 2018. Vol. 1, No. 73. P. 4–12.
3. Беседнова Н.Н., Макаренкова И.Д., Звягинцева Т.Н. [и др.]. Антивирусное действие и патогенетические мишени сульфатированных полисахаридов морских водорослей при герпесвирусных инфекциях // Биомедицинская химия. 2016. Т. 62, № 3. С. 217–227.
4. Besednova N.N., Makarenkova I.D., Zvyagintseva T.N. [et al.]. Antiviral effect and pathogenetic targets of sulfated algae polysaccharides in herpes virus infections // Biomedical chemistry. 2016. Vol. 62, No. 3. P. 217–227.
5. Бурганова А.Н. Сравнительная оценка некоторых видов этиотропной терапии ГЛПС: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Уфа, 2001. 22 с.

- Burganova A.N. Comparative evaluation of certain types of etiotropic therapy of HFRS: Author's abstract ... cand. med. sci. Ufa, 2001. 22 p.
4. Запорожец Т.С., Гажа А.К., Звягинцева Т.Н. [и др.]. Клеточные и молекулярные механизмы иммуномодулирующего действия фукоидана из бурой водоросли *Fucus evanescens* // Тихоокеанский мед. журнал. 2018. № 4. С. 49–52. Zaporozhets T.S., Gaja A.K., Zvyagintseva T.N. [et al.]. Cellular and molecular mechanisms of the immunomodulating action of fucoidan from the brown alga *Fucus evanescens* // Pacific Medical Journal. 2018. No. 4. P. 49–52.
 5. Компанец Г.Г., Максема И.Г., Иунихина О.В. [и др.]. Особенности функционирования смешанного очага хантавирусной инфекции на территории Владивостокского городского округа // Тихоокеанский мед. журнал. 2010. № 3. С. 40–43. Kompanets G.G., Maksema I.G., Iunihina O.V. [et al.]. Features of mixed foci of hantavirus infection in Vladivostok municipal district // Pacific Medical Journal. 2010. No. 3. P. 40–43.
 6. Львов Д.К., Альховский С.В., Щелканов М.Ю. [и др.]. Генетическая характеристика вируса Повассан, изолированного от клещей *Haemaphysalis longicornis* в Приморском крае, и двух штаммов вируса клещевого энцефалита: Алма-Арасан, изолированного от клещей *Ixodes persulcatus* в Казахстане, и Малышево, изолированного от комаров *Aedes vexans nipponii* в Хабаровском крае // Вопр. вирусологии. 2014. Т. 59, № 5. С. 18–22. Lvov D.K., Alhovskij S.V., Shhelkanov M.Ju. [et al.]. Genetic characterization of Powassan virus isolated from *Haemaphysalis longicornis* ticks in the Primorsky Krai and two strains of the tick-borne encephalitis virus: Alma-Arasan virus isolated from the *Ixodes persulcatus* ticks in Kazakhstan and Malyshevo virus isolated from the *Aedes vexans nipponii* mosquitoes in the Khabarovsk Territory // Voprosy Virusologii. 2014. Vol. 59, No. 5. P. 18–22.
 7. Макаренкова И.Д., Компанец Г.Г., Беседнова Н.Н. [и др.]. Скрининг биополимеров из морских гидробионтов, влияющих на адсорбцию вируса Хантаан // Вопросы вирусологии. 2007. № 2. С. 29–32. Makarenkova I.D., Kompanets G.G., Besednova N.N. [et al.]. Screening of biopolymers from marine hydrobionts affecting the adsorption of the Hantaan virus // Voprosy Virusologii. 2007. No. 2. P. 29–32.
 8. Макаренкова И.Д., Беседнова Н.Н., Запорожец Т.С. Антивирусное действие сульфатированных полисахаридов // Антибиотики и химиотерапия. 2009. Т. 54. № 1–2. С. 56–62. Makarenkova I.D., Besednova N.N., Zaporozhets T.S., Antiviral effect of sulfated polysaccharides // Antibiotics and Chemotherapy. 2009. Vol. 54, No. 1–2. P. 56–62.
 9. Максема И.Г., Макаренкова И.Д. Противовирусная активность фукоиданов природного происхождения при экспериментальной инфекции, вызванной хантавирусом // Тихоокеанский медицинский журнал. 2008. № 2. С. 86–88. Maksema I.G., Makarenkova I.D. Antiviral activity of natural origin fucoidans in experimental infection caused by hantavirus // Pacific Medical Journal. 2008. No. 2. P. 86–88.
 10. Максема И.Г., Компанец Г.Г., Барабанова А.О. [и др.]. Противовирусное действие каррагинанов из красной водоросли при экспериментальной хантавирусной инфекции // Тихоокеанский мед. журнал. 2012. № 1. С. 32–34. Maksema I.G., Kompanets G.G., Barabanova A.O. [et al.]. Antiviral effect of carrageenans from red algae during experimental hantavirus infection // Pacific Medical Journal. 2012. No. 1. P. 32–34.
 11. Мингазова Э.М., Шайхуллина Л.Р., Валишин Д.А., Хунафина Д.Х. Современные аспекты этиотропной терапии геморрагической лихорадки с почечным синдромом // Медицинский вестник Башкортостана. 2015. Т. 10, № 1. С. 108–112. Mingazova E.M., Shaikhullina L.R., Valishin D.A., Hunafina D.Kh. Modern aspects of etiotropic treatment of hemorrhagic fever with renal syndrome // Medical Bulletin of Bashkortostan. 2015. Vol. 10, No. 1. P. 108–112.
 12. Морозов В.Г. Применение индуктора эндогенного интерферона амиксина для лечения геморрагической лихорадки с почечным синдромом // РМЖ. 2001. № 15. С. 656–657. Morozov V.G. The use of the inducer of endogenous interferon amixin for the treatment of hemorrhagic fever with renal syndrome // Russian Medical Journal. 2001. No. 15. P. 656–657.
 13. Образцов Ю.Г., Слонова Р.А., Компанец Г.Г. [и др.]. Эффективность противовирусной терапии геморрагической лихорадки с почечным синдромом (ГЛПС) // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. 2005. № 6. С. 58–59. Obratsov Yu.G., Slonova R.A., Kompanets G.G. [et al.]. Effectiveness of antiviral therapy for hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS) // Far Eastern Journal of Infectious Pathology. 2005. No. 6. P. 58–59.
 14. Слонова Р.А., Кушнарева Т.В., Компанец Г.Г. [и др.]. Хантавирусная инфекция в Приморском крае – эпидемиологическая ситуация в очагах циркуляции разных серотипов вируса // Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол. 2006. № S3. С. 74–77. Slonova R.A., Kushnareva T.V., Kompanets G.G. [et al.]. Hantavirus infections in Primorsky Krai – epidemiological situation in the foci of different virus serotypes circulation // Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology. 2006. No. S3. P. 74–77.
 15. Ткаченко Е.А., Бернштейн А.Д., Дзагурова Т.К. [и др.]. Актуальные проблемы геморрагической лихорадки с почечным синдромом // Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол. 2013. № 1. С. 51–58. Tkachenko E.A., Bernstein A.D., Dzagurova T.K. [et al.]. Actual problems of hemorrhagic fever with renal syndrome // Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology. 2013. No. 1. P. 51–58.
 16. Ткаченко Е.А., Ишмухаметов А.А., Дзагурова Т.К. [и др.]. Разработка экспериментально-промышленной технологии производства вакцины для профилактики геморрагической лихорадки с почечным синдромом // Ремедиум. 2015. № 6. С. 47–54. Tkachenko E.A., Ishmuhametov A.A., Dzagurova T.K. [et al.]. Development of an experimental industrial vaccine production technology for the prevention of hemorrhagic fever with renal syndrome // Remedium. 2015. No. 6. P. 47–54.
 17. Юдинцева Е.В. Клинико-иммунологическая характеристика и иммуноактивная терапия больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом: автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2009. 21с. Yudinseva E.V. Clinical and immunological characteristics and immunoactive therapy of patients with hemorrhagic fever with renal syndrome: Author's abstract ... cand. med. sci. Saint Petersburg, 2009. 21 p.
 18. Aman M.J., Kinch M.S., Warfield K. [et al.]. Development of a broad-spectrum antiviral with activity against Ebola virus // Antivir. Res. 2009. Vol. 83, No. 3. P. 245–251.
 19. Arai S., Kikuchi F., Bawm S. [et al.]. Molecular phylogeny of Mobatviruses (*Hantaviridae*) in Myanmar and Vietnam // Viruses. 2019. Vol. 11, No. 3. P. 1–15.
 20. Banu S., Hu W., Hurst C., Tong S. Dengue transmission in the Asia-Pacific region: impact of climate change and socio-environmental factors // Trop. Med. Int. Health. 2011. Vol. 16, No. 5. P. 598–607.
 21. Banu S., Hu W., Guo Y. [et al.]. Dynamic spatiotemporal trends of Dengue transmission in the Asia-Pacific Region, 1955–2004 // PLoS ONE. 2014. Vol. 9, No. 2. P. 1–7.
 22. Beard C. B., Occi J., Bonilla D.L., [et al.]. Multistate infestation with the exotic disease – vector tick *haemaphysalis longicornis* – United States, August 2017 – September 2018 // Morb. Mortal. Wkly. Rep. 2018. Vol. 67, No. 47. P. 1310–1313.
 23. Bhatt S., Gething P.W., Brady O.J. [et al.]. The global distribution and burden of dengue // Nature. 2013. Vol. 496. P. 504–507.
 24. Bossi P., Tegnell A., Baka A. [et al.]. Task force on biological and chemical agent threats, Public Health Directorate, European Commission, Luxembourg. Bichat guidelines for the clinical manage-

- ment of haemorrhagic fever viruses and bioterrorism-related haemorrhagic fever viruses // *Eurosurveillance*. 2004. Vol. 9. P. 11–12.
25. Bray M. Pathogenesis of viral hemorrhagic fever // *Curr. Opin. Immunol.* 2005. Vol. 17, No. 4. P. 399–403.
 26. Burk R., Bollinger L., Johnson J. C. [et al.]. Neglected filoviruses // *FEMS Microbiol. Rev.* 2016. Vol. 40, No. 4. P. 494–519.
 27. Cantoni D., Hamlet A., Michaelis M. [et al.]. Risks posed by Reston, the forgotten Ebolavirus // *mSphere*. 2016. Vol. 1, No. 6. P. 1–10.
 28. Cao Y.G., Hao Y., Li Z.H. [et al.]. Antiviral activity of polysaccharide extract from *Laminaria japonica* against respiratory syncytial virus // *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2016. Vol. 84. P. 1705–1710.
 29. Chen J., Lu H. Yellow fever in China is still an imported disease // *BioScience Trend*. 2016. Vol. 10, No. 2. P. 158–162.
 30. Cobo F. Viruses causing hemorrhagic fever. Safety laboratory procedures // *Open Virol. J.* 2016. No. 10. P. 1–9.
 31. Decheng B., Yu B., Han Q. [et al.]. Immune activation of RAW264.7 macrophages by low molecular weight fucoidan extracted from *New Zealand Undaria pinnatifida* // *J. Agric. Food Chem.* 2018. Vol. 66, No. 41. P. 10721–10728.
 32. Dubot-Pérès A., Vongphrachanh P., Denny J. [et al.]. An epidemic of dengue-1 in a remote village in rural Laos // *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2013. Vol. 7, No. 8. P. 1–11.
 33. Ergonul O. Treatment of Crimean-Congo hemorrhagic fever // *Antivir. Res.* 2008. Vol. 78, No. 1. P. 125–131.
 34. Fang L.Q., Liu K., Li X.L. [et al.]. Emerging tick-borne infections in mainland China: An increasing public health threat // *Lancet Infect. Dis.* 2015. Vol. 15, No. 12. P. 1467–1479.
 35. Furuta Y., Komeno T., Nakamura T. Favipiravir (T-705), a broad spectrum inhibitor of viral RNA polymerase // *Proc. Jpn Acad., Ser. B, Physical and Biological Sciences*. 2017. Vol. 93, No. 7. P. 449–463.
 36. Geisbert T.W., Jahrling P.B. Exotic emerging viral diseases: progress and challenges // *Nature Medicine*. 2004. Vol. 10. P. 110–121.
 37. He X., Wang S., Huang X., Wang X. Changes in age distribution of hemorrhagic fever with renal syndrome: An implication of China's expanded program of immunization // *BMC Public Health*. 2013. Vol. 13, No. 394. P. 1–6.
 38. Hidari K.I., Takahashi N., Arihara M. [et al.]. Structure and anti-dengue virus activity of sulfated polysaccharide from a marine alga // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2008. Vol. 376, No. 1. P. 91–95.
 39. Hirabayashi Y., Oka S., Goto H. [et al.]. The first imported case of Lassa fever in Japan (in Japanese) // *Nippon rinsho. Jap. J. Clin. Med.* 1989. No. 47. P. 71–75.
 40. Holmes E.C., Tio P.H., Perera D. [et al.]. Importation and co-circulation of multiple serotypes of dengue virus in Sarawak, Malaysia // *Virus Research*. 2009. Vol. 143, No. 1. P. 1–5.
 41. Ippolito G., Feldmann H., Lanini S. [et al.]. Viral hemorrhagic fevers: Advancing the level of treatment // *BMC Med.* 2012. Vol. 10, No. 31. P. 1–8.
 42. Jarman R. G., Holmes E. C., Rodpradit P. [et al.]. Microevolution of Dengue viruses circulating among primary school children in Kamphaeng Phet, Thailand // *J. Virol.* 2008. Vol. 82. P. 5494–5500.
 43. Jonsson C.B., Figueiredo L.T.M., Vapalahti O.A. Global Perspective on Hantavirus Ecology, Epidemiology, and Disease // *Clin. Microbiol. Rev.* 2010. Vol. 23, No. 2. P. 412–441.
 44. Kim Y.I., Oh W.S., Song P.H. [et al.]. Anti-photoaging effects of low molecular-weight Fucoidan on ultraviolet B-irradiated mice // *Marine Drugs*. 2018. Vol. 16, No. 8. P. 286.
 45. Kim K.H., Lee M.J., Ko M.K. [et al.]. Severe fever with thrombocytopenia syndrome patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis retrospectively identified in Korea, 2008–2013 // *J. Korean Med. Sci.* 2018. Vol. 33, No. 50. P. 1–5.
 46. Koksai I., Yilmaz G., Aksoy F. [et al.]. T-705 (favipiravir) and related compounds: novel broad-spectrum inhibitors of RNA viral infections // *Antivir. Res.* 2009. Vol. 82, No. 3. P. 95–102.
 47. Koksai I., Yilmaz G., Aksoy F. [et al.]. The efficacy of ribavirin in the treatment of Crimean-Congo hemorrhagic fever in Eastern Black Sea region in Turkey // *J. Clin. Virol.* 2010. Vol. 47, No. 1. P. 65–68.
 48. Liu K., Zhou H., Sun R.X. [et al.]. A national assessment of the epidemiology of severe fever with thrombocytopenia syndrome. China // *Scientific Reports*. 2015. No. 5. P. 1–8.
 49. Maes P., Adkins S., Alkhovsky S.V. [et al.]. Taxonomy of the order Bunyavirales: Second update // *Arch. Virol.* 2018. Vol. 163, No. 8. P. 2295–2310.
 50. Malinin O.V., Platonov A.E. Insufficient efficacy and safety of intravenous ribavirin in treatment of hemorrhagic fever with renal syndrome caused by Puumala virus // *Infect. Dis.* 2017. Vol. 49, No. 7. P. 514–520.
 51. Milholland M.T., Castro-Arellano I., Suzán G. [et al.]. Global diversity and distribution of hantaviruses and their hosts // *EcoHealth*. 2018. Vol. 15. P. 1–6.
 52. Miranda M.E., Ksiazek T.G., Retuya T.J. [et al.]. Epidemiology of Ebola (subtype Reston) virus in the Philippines // *J. Infect. Dis.* 1999. Vol. 179 (Suppl. 1). P. 115–119.
 53. Moreli M.L., Marques-Silva A. C., Pimentel V.A., da Costa V. Effectiveness of the ribavirin in treatment of hantavirus infections in the Americas and Eurasia: A meta-analysis // *Vir. Dis.* 2014. Vol. 25, No. 3. P. 385–389.
 54. Ngwe Tun M.M., Kyaw A.K., Makki N. [et al.]. Characterization of the 2013 dengue epidemic in Myanmar with dengue virus 1 as the dominant serotype // *Infection, Genetics and Evolution*. 2016. Vol. 43. P. 31–37.
 55. Onoa L., Wollinger W., Rocco I.M. [et al.]. In vitro and in vivo antiviral properties of sulfated galactomannans against yellow fever virus (BeH111 strain) and dengue 1 virus (Hawaii strain) // *Antivir. Res.* 2003. Vol. 60, No. 3. P. 201–208.
 56. Park Y. Epidemiologic study on changes in occurrence of hemorrhagic fever with renal syndrome in Republic of Korea for 17 years according to age group: 2001–2017 // *BMC Infect. Dis.* 2019. Vol. 19, No. 153. P. 1–8.
 57. Paragas J., Whitehouse C.A., Endy T.P., Bray M. A simple assay for determining antiviral activity against Crimean-Congo hemorrhagic fever virus // *Antivir. Res.* 2004. Vol. 62, No. 1. P. 21–25.
 58. Robles N.J.C., Han H.J., Park S.J., Choi Y.K. Epidemiology of severe fever and thrombocytopenia syndrome virus infection and the need for therapeutics for the prevention // *Clin. Exp. Vaccine Res.* 2018. Vol. 7, No. 1. P. 43–50.
 59. Rusnak J.M., Byrne W.R., Chung K.N. [et al.]. Experience with intravenous ribavirin in the treatment of hemorrhagic fever with renal syndrome in Korea // *Antivir. Res.* 2009. Vol. 81, No. 1. P. 68–76.
 60. Saito T., Fukushima K., Umeki K., Nakajima K. Severe fever with thrombocytopenia syndrome in Japan and public health communication // *Emerg. Infect. Dis.* 2015. Vol. 21, No. 3. P. 487–489.
 61. Sharifi-Mood B., Metanat M., Ghorbani-Vaghei A. [et al.]. The outcome of patients with Crimean-Congo hemorrhagic fever in Zahedan, southeast of Iran: a comparative study // *Arch. Iran. Med.* 2009. Vol. 12, No. 2. P. 151–153.
 62. Silvas J.A., Aguilar P.V. The emergence of severe fever with thrombocytopenia syndrome virus // *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2017. Vol. 97, No. 4. P. 992–996.
 63. Simmons C.P., Farrar J.J., Chau N.V., Wills B. Dengue // *N. Engl. J. Med.* 2012. Vol. 366, No. 15. P. 1423–1432.
 64. Sun T.H., Zhang X.H., Miao Y. [et al.]. Studies on antiviral and immuno-regulation activity of low molecular weight fucoidan from *Laminaria japonica* // *Journal of Ocean University of China*. 2018. Vol. 317. P. 705–711.
 65. Tajima S., Nakayama E., Kotaki A. [et al.]. Whole genome sequencing-based molecular epidemiologic analysis of autochthonous dengue virus type 1 strains circulating in Japan in 2014 // *Japanese Journal of Infection Diseases*. 2010. Vol. 70, No. 1. P. 45–49.
 66. Vu T.T., Holmes E.C., Duong V. [et al.]. Emergence of the Asian 1 genotype of dengue virus serotype 2 in Vietnam: *in vivo* fitness advantage and lineage replacement in South-East Asia // *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2010. Vol. 4, No. 7. P. 1–11.
 67. Wang Z., Liu T., Chen X. [et al.]. Low molecular weight fucoidan ameliorates hind limb ischemic injury in type 2 diabetic rats // *J. Ethnopharmacol.* 2018. Vol. 210. P. 434–442.

68. Wilder-Smith A., Leong W.Y. Importation of yellow fever into China: Assessing travel patterns // *J. Travel Med.* 2017. Vol. 24, No. 4. P. 1–4.
69. Wu J.Y., Lun Z. R., James A.A., Chen X.G. Review: dengue fever in mainland China // *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2010. Vol. 83, No. 3. P. 664–671.
70. Xu Y., Xu J., Ge K. [et al.]. Anti-inflammatory effect of low molecular weight fucoidan from *Saccharina japonica* on atherosclerosis in apoE-knockout mice // *Int. J. Biol. Macromol.* 2018. Vol. 118, Pt. A. P. 365–374.
71. Yoo S.J., Heo S.T., Lee K.H. Severe fever with thrombocytopenia syndrome // *Korean J. Crit. Care Med.* 2014. Vol. 29, No. 2. P. 59–63.
72. Yue Y., Ren, D., Liu Q. Spatial-temporal distribution of dengue fever in the mainland of China, 2005–2013 [in Chinese] // *Disease Surveillance.* 2015. Vol. 30. P. 555–560.
73. Zapata J.S., Cox D., Salvato M.S. The role of platelets in the pathogenesis of viral hemorrhagic fevers // *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2014. Vol. 8, No. 6. P. 1–12.
74. Zhang S., Wang S., Yin W. [et al.]. Epidemic characteristics of hemorrhagic fever with renal syndrome in China, 2006–2012 // *BMC Infect. Dis.* 2014. Vol. 14, No. 384. P. 1–10.
75. Zhan J., Wang Q., Cheng J. [et al.]. Current status of severe fever with thrombocytopenia syndrome in China // *Virologica Sinica.* 2017. Vol. 32, No. 1. P. 51–62.

Поступила в редакцию 15.05.2019.

VIRAL HEMORRHAGIC FEVERS IN THE ASIAN PART OF ASIAN-PACIFIC REGION: EPIDEMIOLOGY, POTENTIALS FOR SPECIFIC TREATMENT, AND PREVENTION

G.G. Kompanets^{1,2}, O.V. Lunikhina^{1,3}, A.B. Pott¹, N.V. Krylova¹
¹ Somov Institute of Epidemiology and Microbiology (1 Selskaya St. Vladivostok 690087 Russian Federation), ² Far-Eastern Federal University (10 Ajax Bay of Russky Island, Vladivostok 690922 Russian Federation), ³ Pacific State Medical University (2 Ostryakova Ave. Vladivostok 690002 Russian Federation)

Summary: Literature review covers viral hemorrhagic fevers (VHF) in countries of Asian part of Asia-Pacific Region. We presented regional extensiveness and tendencies of incidence of most prevailing VHF such as Dengue fever, hemorrhagic fever with renal syndrome, and severe fever with thrombocytopenia syndrome, and also possibilities to prevent them. We approach a problem of specific treatment of VHF considering mechanisms of action and cytotoxicity of drugs, and tendencies of usage of less toxic pluri-potential recovered from hydrobionts of Pacific Ocean as well.

Keywords: Dengue fever, hemorrhagic fever with renal syndrome, severe fever with thrombocytopenia syndrome, antiviral medications

Pacific Medical Journal, 2019, No. 3, p. 11–18.

© Фомичева Т.Д., Скурихина Ю.Е., Сотниченко С.А., Грибань П.А., Федорец В.В., Тимошенко М.В., Айвазян Р.Р., 2019

УДК 616-001.17-06:616.94-022.7:579.84

DOI: 10.17238/PmJ1609-1175.2019.3.18–23

Роль штаммов *Acinetobacter baumannii* в развитии гнойно-септических осложнений при ожоговой травме

Т.Д. Фомичева¹, Ю.Е. Скурихина¹, С.А. Сотниченко², П.А. Грибань², В.В. Федорец¹, М.В. Тимошенко¹, Р.Р. Айвазян¹

¹ Тихоокеанский государственный медицинский университет, (690002, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2),

² Дальневосточный окружной медицинский центр ФМБА России, (690000, г. Владивосток, пр-т 100 лет Владивостоку, 161)

Проанализированы данные литературы, касающиеся проблемы инфицирования и циркуляции штаммов *Acinetobacter baumannii* в госпитальных условиях, рассмотрены вопросы формирования резистентности к антибиотикам, обеспеченность факторами инвазии и «кворум-сенсинга», что позволяет им выдерживать значительные изменения внешних условий, такие как высушивание и обработку моющими средствами. Карбапенемы раньше использовались как препараты выбора для лечения инфекций, вызванных *A. baumannii*. Однако повышение устойчивости бактерии к этому классу антибактериальных средств, обусловленное β-лактамазами классов В и D делает дальнейшую терапию карбапенемами бессмысленной. Оценена роль процессов образования биологических пленок штаммами *A. baumannii*, которые способствуют выживанию бактерии в организме человека, и таким образом, служат важным фактором вирулентности. Организация эффективного и динамичного инфекционного контроля в отделениях реанимации и интенсивной терапии считается важным направлением в комплексе мер по повышению качества и своевременности оказания медицинской помощи.

Ключевые слова: ожоговая болезнь, грамотрицательные неферментирующие бактерии, антибактериальные препараты, *Acinetobacter spp.*

Термический травматизм остается актуальной медицинской и социальной проблемой, т.к. в России ежегодно число пострадавших от термической травмы составляет около 400 тыс. человек, и среди них почти 120–140 тыс. нуждаются в госпитализации. Каждый год в нашей стране от ожогов погибает 10–12 тыс. человек, в 75–85 % случаев это люди трудоспособного возраста [2, 3, 5, 25, 32]. Из числа выживших после ожоговой травмы 12–15 тыс. человек нуждается в длительной медицинской, социально-трудовой и психологической

реабилитации из-за развития комплекса структурно-функциональных и нервно-психических расстройств [2, 10, 11].

При термической травме нарушается целостность кожи и слизистых оболочек, изменяются их трофика, что приводит к массивной микробной инвазии, а отделяемое такой раны служит идеальной средой для развития микроорганизмов [11, 20, 32]. Инфекция – один из ведущих факторов, определяющих патогенез не только ожоговых ран, но и ожоговой болезни в целом. Она остается одной из основных причин осложнений и летальных исходов у обожженных. Основную

опасность при ожоговой болезни представляет раневая инфекция [3, 5, 32].

В последние годы в России регистрируется высокая частота инфекционных осложнений у обожженных и увеличение связанной с ними летальности. По данным литературы, уже более 10 лет лидирующие позиции здесь прочно удерживают грамотрицательные неферментирующие бактерии *Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter* spp. Это типично для большинства регионов мира и отдельных стран [1, 3, 14, 18, 19, 20, 32]. Данные, полученные в последние годы, свидетельствуют о том, что эти инфекции удлиняют срок пребывания больных в стационарах как минимум на 5,9 дня [5, 8, 10, 20].

Ожоговую болезнь следует рассматривать как иммунодефицитное состояние, при котором отмечается раннее и продолжительное снижение неспецифической иммунной защиты, а сам иммунный ответ развивается на фоне острейшего дефицита энергетических и пластических ресурсов. В силу значительного угнетения практически всех механизмов противoinфекционной защиты у ожогового больного любой локальный источник инфекции (нагноение раны) может стать триггерным механизмом инфекционно-токсического шока [16, 32, 45].

В ответ на тяжелый ожог в организме обожженного, как правило, возникает стимуляция всех звеньев иммунитета, но постоянное разрушительное действие, которое оказывает на гомеостаз ожоговая рана и вызванная ею ожоговая болезнь, приводит к развитию вторичного иммунодефицита. Анализ данных динамического изучения иммунологической реактивности у обожженных показал значительное снижение общего числа лимфоцитов с первых суток после тяжелой ожоговой травмы, выраженный дефицит Т-клеточного звена иммунитета, который сохраняется на протяжении всего заболевания и даже при выписке пострадавших из стационара. Очень низкий уровень содержания лимфоцитов в крови регистрируется на 21–30-е сутки болезни [16].

Существуют два основных пути инфицирования ожоговых ран. Первый – это эндогенное инфицирование, связанное с микрофлорой необожженной кожи, респираторного тракта, мочевого тракта, гастроинтестинальной микрофлорой и микрофлорой из хронических очагов инфекции [11, 16, 20]. Второй путь – экзогенный, он может быть внегоспитальным и госпитальным. Внегоспитальное инфицирование обожженных происходит из внешней среды (воздух, вода, почва и т.д.), или в результате контакта с одеждой, загрязненными средствами первой помощи и т.д. Госпитальная инфекция может быть связана как со средой больницы, так и с лечебными и диагностическими процедурами (ятрогенное инфицирование). Источники инфицирования ожоговых ран госпитальными штаммами микроорганизмов многочисленны [16, 32, 33]. Это могут быть другие больные с ожогами, персонал, воздух помещений, раковины, полы и стены, пища, кровати, постельное и нательное

белье, аппаратура для создания ламинарных потоков, обогреватели, внутривенные и уретральные катетеры, гастроинтестинальные зонды, ингаляторы, вентиляторы и эндотрахеальные трубки, оборудование для гидротерапии, растворы для внутривенных вливаний, антисептики. Обожженные подвержены влиянию микроорганизмов независимо от того свободна или нет окружающая среда от бактерий [6, 7, 16, 33].

Этиология гнойно-септических осложнений при ожоговой травме

У пациентов с гнойно-септическими осложнениями ожоговой травмы доминирующее этиологическое положение занимают *Staphylococcus aureus* (52–64%) и *Staphylococcus epidermidis* (48–62%), а также неферментирующие грамотрицательные бактерии: *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* и *Acinetobacter* spp. (до 30%) [2, 3, 18]. В последней группе в равных долях представлены штаммы родов *Pseudomonas* и *Acinetobacter*. Реже встречаются Enterobacteriaceae (*Proteus vulgaris*, *Proteus mirabilis*, *Citrobacter freundii*, *Klebsiella oxitoca*, *Enterococcus faecium*, *Enterobacter aerogenes*, *Escherichia coli*) – до 15% случаев [18].

Исследования последних лет, выполненные в различных странах, обнаруживают клинически значимых представителей рода *Acinetobacter*, главным образом *A. baumannii*, у 11–14% обожженных [30, 32, 39, 44, 45]. Госпитальная популяция ацинетобактеров, складывающаяся в условиях ожогового стационара, состоит из штаммов с большой инвазивностью и устойчивостью к антимикробным препаратам [12]. В ряде отделений ожоговой реанимации стран северной Европы установлена длительная циркуляция всего двух–трех полирезистентных штаммов, инфицировавших значительное число обожженных [41].

Acinetobacter spp. обычно вызывают госпитальные инфекции (1–3% случаев от общего числа внутрибольничных инфекций) [5, 6, 8, 39, 43, 44, 45]. Преимущественно возникают пневмонии, особенно при интенсивном антибактериальном лечении и применении эндотрахеального оборудования, реже – первичные бактериемии и септицемии, менингиты (которые встречаются почти исключительно при нейрохирургических вмешательствах и травмах спинного мозга и характеризуются вялым течением), эндокардиты, абсцессы мозга и легких, эмпиема плевры, медиастениты, урологические катетерные инфекции и перитониты у диализных больных (которые по характеру течения не отличаются от перитонитов, вызванных другими бактериями) [7, 13, 27]. Предрасполагающими факторами развития инфекции в отделениях интенсивной терапии служат тяжелые сопутствующие заболевания, длительная искусственная вентиляция легких, предшествующая антибактериальная терапия. Бактерии в комплексе *Acinetobacter calcoaceticus* – *Acinetobacter baumannii* (Acb) значительно чаще обуславливают гнойно-септические инфекции при оказании медицинской помощи, они же характеризуются выраженной множественной лекарственной устойчивостью. От больных чаще выделяются *A. baumannii* и другие представители Acb-комплекса,

в то время как остальные виды составляют лишь 8–20 % в общей структуре *Acinetobacter* spp. [6, 22, 30]. Отмечена сезонность вспышек инфекции в летний период, что коррелирует с увеличением в два раза колонизации кожи *Acinetobacter* у здоровых лиц за счет потливости. Бактерии Асб-комплекса могут вызывать спонтанные аборт у домашних животных, а отдельные их штаммы патогенны для мышей [5]. В отличие от синегнойной палочки ацинетобактерии не обладают таким набором факторов вирулентности и для здоровых людей практически апатогенны. Болезнетворность *A. baumannii* реализуется лишь при встрече со значительно ослабленным организмом, неспособным оказывать адекватное сопротивление возбудителю. Кроме того, для инвазии микробов и развития инфекции требуются повреждение кожного покрова или слизистых оболочек [30, 32].

Основные механизмы устойчивости к антимикробным химиопрепаратам у представителей рода *Acinetobacter*

Основными особенностями *Acinetobacter* считаются резистентность ко многим антибактериальным химиопрепаратам, способность к формированию биопленок (как на тканях живого организма, так и на полимерных материалах, используемых в медицине), наличие сигнальной системы «кворум-сенсинг», которая усиливает защиту бактерий от антибиотиков, дезинфектантов, иммунной системы человека. Главные факторы вирулентности – полисахаридная капсула с участием L-рамнозы, D-глюкозы, D-глюкуроновой кислоты и D-маннозы, повышающими гидрофильность поверхности бактерий (гидрофобность может быть выше у штаммов, выделенных из катетеров и эндотрахеального инструментария). Также следует упомянуть способность к адгезии на клетках эпителия (за счет фимбрий и/или капсульного полисахарида), фермент, который разрушает липиды тканей макроорганизма и токсин, вызывающий гибель лейкоцитов, а также другие экзотоксины [6, 7, 21, 36].

A. baumannii способен выдерживать значительные изменения внешних условий, такие как высушивание и обработка моющими средствами. Это способствует сохранению возбудителя длительное время в среде стационара. Формирование биопленки считается важным фактором устойчивости к изменениям внешней среды, колонизации и длительного сохранения [7, 14, 17]. Известно, что способность *A. baumannii* образовывать биопленку в лабораторных условиях коррелирует с устойчивостью ее к системе комплемента человека [36, 46]. Это наблюдение доказывает, что биопленка способствует выживанию бактерии в организме человека, и, таким образом, сама по себе может считаться важным фактором вирулентности. Формирование биопленки наблюдалось у множества штаммов *A. baumannii*. Были идентифицированы детерминанты биопленки, такие, как csu-пили, мембрано-ассоциированные белки Вар и OmpA [3, 46].

Способность длительно существовать во внутрибольничной среде тесно связана с лекарственной мультирезистентностью бактерий [15]. Резистентность

позволяет *A. baumannii* переживать длительные курсы антимикробной терапии [4, 6, 7, 8, 21, 28, 35]. У клинических изолятов *A. baumannii* устойчивость обусловлена множеством механизмов, таких как модификация целевых участков генов, бактериальные клеточные насосы, ферментная инактивация антибиотиков. Карбапенемы (например, «Имипенем») раньше использовались как препараты выбора для лечения инфекций, вызванных *A. baumannii*. Однако повышение устойчивости бактерии к этому классу антибактериальных препаратов, обусловленное β-лактамазами классов В и D делает дальнейшую терапию карбапенемами бессмысленной [23, 24, 31, 34, 37, 42]. Самый распространенный класс β-лактамаз с действием карбапенемазы у *A. baumannii* – это гидролизующие β-лактамазы класса D с генами OXA, которые считаются самыми специфичными для этого вида [22, 29, 34, 38, 42]. Определение антибиотикоустойчивости среди *Acinetobacter* spp. показало превышения стандартизированных показателей в отношении амикацина, гентамицина, цефтриаксона, цефтазидима, ципрофлоксацина, левофлоксацина, ко-тримоксазола при сохранении чувствительности к тобрацину, цефепиму, ампицилину, имипенему [2, 9, 14, 17, 18, 20].

Acinetobacter spp. отличаются устойчивостью ко многим антибактериальным препаратам, что зависит от источника выделения и видовой принадлежности. Штаммы, полученные от больных, более устойчивы к антибиотикам, чем бактерии, изолированные от медицинского персонала или объектов внешней среды, а резистентность *A. baumannii* может в 10–20 раз превышать минимальные подавляющие концентрации (МПК) β-лактамных антибиотиков, установленные для *Acinetobacter lwoffii*. Подавляющее большинство клинических изолятов Асб-комплекса устойчиво к пенициллину в дозе свыше 100 ЕД/мл, а также к макролидам, линкозамидам, хлорамфениколу, цефалоспорином I–II поколений. Госпитальные штаммы приобретают резистентность к большему спектру антибактериальных препаратов, среди которых предпочтительней выглядят имипенем и амикацин. Такая же высокая чувствительность *Acinetobacter* spp. наблюдается к меропенему [4, 14, 21, 26, 37].

Как у многих других грамотрицательных микроорганизмов, резистентность к β-лактамным антибиотикам у *Acinetobacter* spp. связана с продукцией плазмидных бета-лактамаз TEM-1, TEM-2, CARB-5 и SHV-подобных ферментов, разрушающих амино-, карбокси- и уреидопенициллины, а также цефалоспорины широкого спектра действия. Однако среди клинических изолятов *A. baumannii* преобладают хромосомные цефалоспориноазы ACE-1–4 (до 98 % штаммов) [27, 37]. Некоторые из них малоактивны против пенициллинов, и все они не проявляют заметной активности по отношению азтреонама, цефтазидима и цефотаксима, но обладают максимальной активностью против цефалоридина и, за исключением ACE-4, – против цефрадина. Наиболее широкий спектр активности отмечен у бактерий с ACE-1. И хотя хромосомные β-лактамазы

играют важную роль в формировании резистентности к β -лактамам, этот механизм может сосуществовать совместно с другими, включая снижение проницаемости поверхностных элементов клетки и изменения структуры пенициллинсвязывающих белков. Имеется сообщение о возможном наличии у *Acinetobacter* spp. плазмидной β -лактамазы расширенного спектра [42].

Устойчивость *A. baumannii* к карбапенемам все больше распространяется в стационарах по всему миру. Наиболее важный механизм устойчивости к этому классу антибиотиков – действие карбапенемаз и оксациллиназ. У ацинетобактеров описано несколько классов оксациллиназ, по данным исследований, наибольшую роль играет ОХА-23, и встречается она чаще всего у мультирезистентных штаммов. Инсерционный элемент *ISAbal* содержит промоторы, которые играют важную роль в экспрессии генов, кодирующих ОХА-23, что приводит к нарастанию устойчивости к антибиотикам в условиях стационара. Этот инсерционный элемент можно считать эпидемиологически значимым маркером лекарственно-резистентных госпитальных штаммов *A. baumannii* [8, 29, 38].

В 1985 г. в Эдинбурге был идентифицирован фермент ARI-1, выделенный из гемокультуры *A. baumannii*, резистентной к имипенему. Этот фермент вызывает гидролиз имипенема и азлоциллина, но не действует на цефуроксим, цефотаксим и цефтазидим. Его синтез контролируется плазмидным геном, что подтверждено в конъюгации, где в качестве донора использовали *A. baumannii*, а в качестве реципиента – *Acinetobacter junii* [47]. По существу, речь идет о карбапенемазе, вызывающей серьезную опасность в дальнейшем распространении резистентности к имипенему.

Устойчивость изолятов *Acinetobacter* к аминогликозидам, прогрессирующая с конца 1970-х годов, обусловлена всеми тремя известными группами аминогликозид-модифицирующих ферментов: аминоацетилтрансферазами, аденилтрансферазами и фосфорилазами, которые контролируются генами, локализованными на плазидах и транспозонах. Географическое распространение ферментов варьирует и имеет отличия в разных странах и континентах [3, 22, 23, 24, 26, 31, 43].

Резистентность к фторхинолонам, как и у представителей других родов, возникает в результате мутаций в генах *gyrA*, ведущих к модификации ДНК-гиразы бактерий [37, 40]. Штаммы *Acinetobacter* менее проницаемы для антибактериальных агентов, чем многие другие грамотрицательные микроорганизмы, поэтому резистентность к фторхинолону может возникнуть в результате изменений структуры белка наружной мембраны и снижения проникновения препарата внутрь клетки [46]. Широкое применение парентеральных фторхинолонов способствует распространению возникающих в результате мутаций резистентных штаммов за счет селективного давления [4, 37, 40].

Таким образом, выбор антибиотиков для лечения вызванных *Acinetobacter* spp. госпитальных инфекций весьма ограничен и включает имипенем, меропенем, амикацин в комбинации с эффективным β -лактамом

или ципрофлоксацином. Для лечения инфекций нетяжелого течения может быть эффективен ампициллин/сульбактам прежде всего за счет самостоятельной активности сульбактама против штаммов *Acinetobacter* [4, 28]. Однако препаратом выбора при тяжелых и средней тяжести инфекциях считается комбинированный антибиотик цефоперазон/сульбактам. Сульбактам четырехкратно повышает активность цефоперазона и расширяет его спектр, а МПК устойчивых к цефоперазону штаммов *Acinetobacter* (>128 г/л) снижается до 12,5 г/л [47]. Его клиническая эффективность убедительно доказана в целом ряде многоцентровых исследований. Генотипически сходные вирулентные *A. baumannii* выявлены в различных стационарах, включая и ожоговые, в России и ряде европейских стран [12, 35, 40]. Имеющиеся данные свидетельствуют о незначительном уровне генетической дифференциации штаммов *A. baumannii* и указывают на длительное существование госпитальных штаммов в стационаре и на высокую частоту внутрибольничного экзогенного инфицирования пациентов [12]. Микробиологический мониторинг за формированием антибиотикорезистентности служит важным методом оценки эффективности антибиотикотерапии и возможности эмпирического назначения антибактериальных химиопрепаратов [4, 13, 19, 20].

Заключение

Анализ литературы показывает, что клинически значимые представители рода *Acinetobacter*, главным образом *A. baumannii* представлены штаммами с большой инвазивностью и устойчивостью к антимикробным препаратам. Убедительно доказана важность организации эффективного и динамичного инфекционного контроля в отделениях реанимации и интенсивной терапии, для комплекса мер по повышению качества и своевременности оказания медицинской помощи. Многочисленные исследования свидетельствуют о том, что госпитальная популяция ацинетобактеров, складывающаяся в условиях ожогового стационара, состоит из мультирезистентных к антибиотикам штаммов с выраженной способностью формирования биологических пленок на ожоговых поверхностях и изделиях медицинского назначения.

Подавляющее большинство работ по изучению экологических особенностей, значимости и распространности, свидетельствуют о том, что генетическая пластичность представителей рода *Acinetobacter* требует проведения оригинальных исследований в условиях конкретной медицинской практики.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Литература / References

1. Атакишизаде С.А. Чувствительность внутрибольничных штаммов бактерий рода *Acinetobacter* к некоторым антибиотикам в многопрофильном стационаре г. Баку // Детские инфекции. 2018. № 3. С. 62–63.
Atakishizade S.A. Sensitivity of nosocomial strains of bacteria of the genus *Acinetobacter* to some antibiotics in the multi-profile

- hospital in Baku // *Pediatric Infections*. 2018. No. 3. P. 62–63.
2. Воробьева О.Н., Челышева Г.М., Дошицина А.С. [и др.]. Резистентность возбудителей ожоговой болезни к антибиотикам // *Современные проблемы медицинской микробиологии*. СПб., 2007. С. 165–167.
Vorobieva O.N., Chelysheva G.M., Doshchitsina A.S. [et al.]. Resistance of pathogens of burn disease to antibiotics // *Modern Problems of Medical Microbiology*. Saint Petersburg, 2007. P. 165–167.
 3. Гончаров А.Е. Эпидемиологические особенности гнойно-септических инфекций, вызванных *Acinetobacter baumannii* и *Pseudomonas aeruginosa* в ожоговом реанимационном отделении: дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2005. 151 с.
Goncharov A.E. Epidemiological features of purulent-septic infections caused by *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa* in the burn-through intensive care unit: Thesis for the degree of candidate of medical sciences. Saint Petersburg, 2005. 151 p.
 4. Горбич Ю.Л., Карпов И.А. Значение адекватной эмпирической антибактериальной терапии при нозокомиальных инфекциях, вызванных *Acinetobacter baumannii* // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2012. Т. 14, № 1. С. 67–73.
Gorbich Yu.L., Karpov I.A. The value of adequate empirical antibacterial therapy for nosocomial infections caused by *Acinetobacter baumannii* // *Clin. Microbiol. Antimicrob. Chemother.* 2012. Vol. 14, No. 1. P. 67–73.
 5. Гордinskaya Н.А. Сабирова Е.В., Абрамова Н.В. Карбапенем-резистентные грамотрицательные бактерии в структуре раневой ожоговой микрофлоры // *Медицинский альманах*. 2018. № 4. С. 34–37.
Gordinskaya N.A. Sabirova E.V., Abramova N.V. Carbapenem-resistant gram-negative bacteria in the structure of wound burn microflora // *Medical Almanac*. 2018. No. 4. P. 34–37.
 6. Жилина С.В., Миронов А.Ю., Поликарпова С.В. Ацинетобактерии при инфекциях кожи и мягких тканей // *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»*. 2007. № 4. С. 45–56.
Zhilina S.V., Mironov A.Yu., Polikarpova S.V. *Acinetobacter* in infections of the skin and soft tissues // *Kursk Scientific and Practical Journal "Man and His Health"*. 2007. No. 4. P. 45–56.
 7. Зубков М.Н. Неферментирующие бактерии *Acinetobacter* spp.: таксономия и классификация, характеристика, клиническое значение, идентификация, антибиотикорезистентность // *Инфекции и антимикробная терапия*. 2003. № 2. С. 18–26.
Zubkov M.N. Non-fermenting bacteria *Acinetobacter* spp.: Taxonomy and classification, characterization, clinical significance, identification, antibiotic resistance // *Infectsii i antimikrobnaya terapiya*. 2003. No. 2. P. 18–26.
 8. Крылов К.М., Яфаев Р.Х., Демаков В.А. [и др.]. Генетическое разнообразие *Acinetobacter baumannii* в отделении ожоговой реанимации // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии*. 2006. № 2. С. 25–30.
Krylov K.M., Yafaev R.Kh., Demakov V.A. [et al.]. Genetic diversity of *Acinetobacter baumannii* in the department of burns resuscitation // *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunology*. 2006. No. 2. P. 25–30.
 9. Присакарь В.И., Бердеу И.С., Спэтару Д.Ю. Результаты оценки микробной антибиотикорезистентности в условиях республики Молдова // *Медицинский альманах*. 2018. № 4. С. 31–34.
Prisakar V.I., Berdeu I.S., Spataru D.Yu. The results of the evaluation of microbial antibiotic resistance in the conditions of the Republic of Moldova // *Medical Almanac*. 2018. No. 4. P. 31–34.
 10. Сатосова Н.В. Эпидемиология и профилактика инфекций кровотока в отделении ожоговой реанимации и интенсивной терапии: дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2012. 144 с.
Satosova N.V. Epidemiology and prevention of blood flow infections in the department of burn resuscitation and intensive therapy: Thesis for the degree of candidate of medical sciences. Saint Petersburg, 2012. 144 p.
 11. Сатосова Н.В., Крылов К.М., Зуева Л.П. [и др.]. Результаты эпидемиологического наблюдения за инфекциями кровотока в отделении реанимации и интенсивной терапии для пострадавших с тяжелой термической травмой // *Вестник гематологии*. 2010. Т. VI, № 1. С. 61.
Satosova N.V., Krylov K.M., Zueva L.P. [et al.]. The results of epidemiological monitoring of bloodstream infections in the intensive care unit and intensive care for victims with severe thermal injury // *Hematology Bulletin*. 2010. Vol. VI, No. 1. P. 61.
 12. Скурихина Ю.Е., Ибрагимова Т.Д., Скурихина Л.А. [и др.]. Молекулярно-эпидемиологический анализ штаммов *Acinetobacter baumannii*, выделенных у пациентов с ожоговой травмой // *Современные технологии в медицине*. 2016. Т. 8, № 1. С. 134–139.
Skurikhina Yu.E., Ibragimova T.D., Skurikhina L.A. [et al.]. Molecular epidemiological analysis of *Acinetobacter baumannii* strains isolated from patients with a burn injury // *Modern Technologies in Medicine*. 2016. Vol. 8. No. 1. P. 134–139.
 13. Скурихина Ю.Е., Прушинский А.П., Завалина Д.Е. Распространенность гнойно-септических инфекций в отделениях детского многопрофильного стационара // *Дальневосточный журнал инфекционной патологии*. 2017. № 32. С. 58–67.
Skurikhina Yu.E., Prushinsky A.P., Zavalina D.E. The prevalence of purulent-septic infections in the departments of children's multidisciplinary hospital // *Far Eastern Journal of Infectious Pathology*. 2017. No. 32. P. 58–67.
 14. Скурихина Ю.Е., Туркутюков В.Б. Микробиологические особенности неферментирующих грамотрицательных бактерий и их влияние на развитие эпидемического процесса инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи // *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2016. № 3, прил. С. 111.
Skurikhina Yu.E., Turkutyukov V.B. Microbiological features of non-fermentative gram-negative bacteria and their influence on the development of the epidemic process of infections associated with the provision of medical care // *Pacific Medical Journal*. 2016. No. 3, Suppl. P. 111.
 15. Тапальский Д.В., Бонда Н.А. *Acinetobacter baumannii*: распространенность, спектр и динамика антибиотикорезистентности, чувствительность к комбинациям антибиотиков // *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. 2018. Т. 16, № 3. С. 286–291.
Tapalsky D.V., Bonda N.A. *Acinetobacter baumannii*: prevalence, spectrum and dynamics of antibiotic resistance, sensitivity to combinations of antibiotics // *Journal of Grodno State Medical University*. 2018. Vol. 16, No. 3. P. 286–291.
 16. Тарасов А.Е. Иммунологические аспекты ожоговой болезни в клинике и эксперименте: дис. ... канд. мед. наук. Владивосток, 2009. 130 с.
Tarasov A.E. Immunological aspects of burn disease in the clinic and experiment: Thesis for the degree of candidate of medical sciences. Vladivostok, 2009. 130 p.
 17. Тец В.В., Заславская Н.В. Эффективность действия антибиотиков на бактерии в биопленках // *Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол.* 2005. № 5. С. 24–26.
Tets V.V., Zaslavskaya N.V. The effectiveness of antibiotics on bacteria in biofilms // *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*. 2005. No. 5. P. 24–26.
 18. Туркутюков В.Б., Ибрагимова Т.Д., Шмагунова Е.В. Этиология гнойно-септических осложнений при ожоговой травме и мониторинг чувствительности микроорганизмов к антибиотикам // *Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол.* 2014. № 2. С. 129.
Turkutyukov V.B., Ibragimova T.D., Shmagunova E.V. Etiology of purulent-septic complications in a burn injury and monitoring the sensitivity of microorganisms to antibiotics // *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*. 2014. No. 2. P. 129.
 19. Фомичева Т.Д., Туркутюков В.Б., Сотниченко С.А. [и др.]. Микробиологический мониторинг в системе эпидемиологического надзора за гнойно-септическими инфекциями при

- ожоговой травме // Тихоокеанский медицинский журнал, 2018. № 3. С. 72–74.
- Fomicheva T.D., Turkutyukov V.B., Sotnichenko S.A. [et al.]. Microbiological monitoring in the system of epidemiological surveillance of purulent-septic infections with burn injury // Pacific Medical Journal, 2018. No. 3. P. 72–74.
20. Шлык И.В., Сатосова Н.В., Крылов К.М. [и др.]. Эпидемиологический мониторинг в отделении ожоговой реанимации // Инфекции в хирургии. 2008. Т. 6, № 3. С. 23–27.
- Shlyk I.V., Satosova N.V., Krylov K.M. [et al.]. Epidemiological monitoring in the department of burns resuscitation // Infections in Surgery. 2008. Vol. 6, No. 3. P. 23–27.
21. Acosta J., Merino M., Viedma E. Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* harboring OXA-24 Carbapenemase, Spain // Emerg. Infect. Dis. 2011. Vol. 17, No. 6. P.1064–1067.
22. Al Atrouni A., Hamze, M., Jisr, T. [et al.]. Wide spread of OXA-23-producing carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* belonging to clonal complex II in different hospitals in Lebanon // Int. J. Infect. Dis. 2016. Vol. 52. P. 29–36.
23. Al-Agamy M.H., Jeannot K., El-Mahdy T.S. [et al.]. First detection of *ges-5* carbapenemase-producing *Acinetobacter baumannii* isolate // Microb. Drug Resist. 2016. doi: 10.1089/mdr.2016.0152
24. Aly M.M., Abu Alsoud N.M., Elroh M.S. [et al.]. High prevalence of the PER-1 gene among carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in Riyadh, Saudi Arabia // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 2016. Vol. 35. P. 1759–1766.
25. Babik J., Bodnarova L., Sopko K. [et al.]. *Acinetobacter* – serious danger for burn patients // Acta Chir. Plast. 2008. Vol. 50, No. 1. P. 27–32.
26. Bahador A., Farshadzadeh Z., Raoofian R. [et al.]. Association of virulence gene expression with colistin-resistance in *Acinetobacter baumannii*: Analysis of genotype, antimicrobial susceptibility, and biofilm formation // Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials. 2018. Vol. 17, No. 1. P. 24.
27. Bassetti M., Righi E., Esposito S. [et al.]. Drug treatment for multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections // Future Microbiol. 2008. Vol. 3, No. 6. P. 649–660.
28. Brahmi N., Biel Y., Kouraihi A. [et al.]. Evolution of resistance in *Acinetobacter baumannii* in Tunisian ICU after antibiotic therapy restriction // Crit. Care. 2005. Vol. 9, Suppl. 1. P. 19.
29. Carvalho K.R., D'Alincourt A., Carvalho-Assef A.P. [et al.]. Occurrence of *blaOXA-23* gene in imipenem-susceptible *Acinetobacter baumannii* // Mem. Inst. Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro. 2011. Vol. 106, No. 4. P. 505–506.
30. Chang-Ro Lee, Jung Hun Lee, Moonhee Park [et al.]. Biology of *Acinetobacter baumannii*: Pathogenesis, antibiotic resistance mechanisms, and prospective treatment options // Front. Cell. Infect. Microbiol. 2017. Vol. 7. Art. 55.
31. Chihi, H., Bonnin, R. A., Bourouis, A. [et al.]. GES-11-producing *Acinetobacter baumannii* clinical isolates from Tunisian hospitals: Long-term dissemination of GES-type carbapenemases in North Africa // J. Glob. Antimicrob. Resist. 2016. Vol. 5. P. 47–50.
32. Church D., Elsayed S., Reid O. [et al.]. Burn wound infections // Clin. Microbiol. Rev. 2006. Vol. 19, No. 2. P. 403–434.
33. Cobrado L., Pinto Silva A., Pina-Vaz C. [et al.]. Effective disinfection of a burn unit after two cases of sepsis caused by multi-drug-resistant *Acinetobacter baumannii* // Surg. Infect. 2018. Vol. 19, No. 5. P. 541–543.
34. Fluit, A. C., Maarten R., Visser A. [et al.]. Molecular detection of antimicrobial resistance // Clin. Microbiol. Rev. 2001. Vol. 14, No. 4. P. 836–871.
35. Frikh M., Abdelhay L., Jalal K. [et al.]. Profile and antibiotic susceptibility of bacteria isolates in burn patients hospitalized in a Moroccan hospital: A cross-sectional study // Wounds: A Compendium of Clinical Research and Practice. 2018. Vol. 30, No. 4. P. 102–107.
36. Gaddy J. Actis L. Regulation of *Acinetobacter baumannii* biofilm formation // Future Microbiol. 2009. Vol. 4. P. 273–278.
37. Mitchell J., Schwaber M., Cosgrove S. [et al.]. Fluoroquinolones protective against cephalosporin resistance in gram-negative nosocomial pathogens // Emerg. Infect. Dis. 2004. Vol. 10, No. 1. P. 94–98.
38. Mugnier P.D., Poirel L., Naas T. [et al.]. Worldwide dissemination of the *blaOXA-23* carbapenemase gene of *Acinetobacter baumannii* // Emerg. Infect. Dis. 2010. Vol. 16, No. 1. P. 35–40.
39. Munier A., Biard L., Legrand M. [et al.]. Incidence, risk factors and outcome of multi-drug resistant *Acinetobacter baumannii* nosocomial infections during an outbreak in a burn unit // Int. J. Infect. Dis. 2019. Vol. 79. P. 179–184.
40. Mussi M.A., Gaddy J.A., Cabruja M. [et al.]. The opportunistic human pathogen *Acinetobacter baumannii* senses and responds to light // J. Bacteriol. 2010. Vol. 192, No. 24. P. 6336–6345.
41. Nemeč A., Krizova L., Maixnerova M. [et al.]. Genotypic and phenotypic characterization of the *Acinetobacter calcoaceticus* – *Acinetobacter baumannii* complex with the proposal of *Acinetobacter pittii* sp. nov. (formerly *Acinetobacter* genomic species 3) and *Acinetobacter nosocomialis* sp. nov. (formerly *Acinetobacter* genomic species 13TU) // Res. Microbiol. 2011. Vol. 162, No. 4. P. 393–404.
42. Nishio H., Komatsu M., Shibata N. [et al.]. Metallo- β -lactamase-producing gram-negative bacilli: Laboratory-based surveillance in cooperation with 13 clinical laboratories in the Kinki region of Japan // J. Clin. Microbiol. 2004. Vol. 42, No. 11. P. 5256–5263.
43. Seward R.J. Detection of integrons in worldwide nosocomial isolates of *Acinetobacter* spp. // Clin. Microbiol. Infect. 1999. Vol. 5, No. 6. P. 308–318.
44. Shaykh Baygloo N., Bouzari M., Rahimi F. [et al.]. Identification of genomic species of *Acinetobacter* isolated from burns of ICU patients // Arch. Iran Med. 2015. Vol. 18, No. 10. P. 638–642.
45. Tekin R., Dal T., Bozkurt F. [et al.]. Risk factors for nosocomial burn wound infection caused by multidrug resistant *Acinetobacter baumannii* // J. Burn. Care Res. 2014. Vol. 35, No. 1. P. 73–80.
46. Tomaras A., Dorsey C., Edelman R. [et al.]. Attachment to and biofilm formation on abiotic surfaces by *Acinetobacter baumannii*: Involvement of a novel chaperone-usher pili assembly system // Microbiology. 2003. Vol. 149. P. 3473–3484.
47. Van Looveren M., Goosens H. Antimicrobial resistance of *Acinetobacter* spp. in Europe // Clin. Microbiol. Infect. 2004. Vol. 10. P. 684–704.

Поступила в редакцию: 26.04.2019.

THE ROLE OF ACINETOBACTER BAUMANNII STRAINS IN THE DEVELOPMENT OF SEPTIC COMPLICATIONS IN CASE OF BURN INJURY

T.D. Fomicheva¹, Yu.E. Skurikhina¹, S.A. Sotnichenko², P.A. Griban², V.V. Fedorets¹, M.V. Tymoshenko¹, R.R. Ayvazian¹

¹ Pacific State Medical University (2 Ostryakova Ave. Vladivostok 90002 Russian Federation), ² Far East Medical Center FMBA (161 100 Years of Vladivostok Ave. Vladivostok 690000 Russian Federation)

Summary: We have analyzed literature data related to contagion issue and *Acinetobacter baumannii* strains circulation in hospital conditions; we have considered questions of development of resistance to antibiotics, invasion factors and quorum sensing that enables them to bear significant changes of environmental conditions such as drying and cleaning with detergents. Carbapenems have before used as a drug of choice to treat infections caused by *A. baumannii*. However resistance improvement of bacterium to this group of antibacterial drugs caused by β -lactamases of groups B and D makes further therapy with carbapenems senseless. We have assessed the role of process of formation of biofilms by *A. baumannii* strains, which facilitate bacteria persistence in human body and serve as important virulence factor. Organizing effective and dynamic infection control in resuscitation and intensive care departments is considered to be an important trend in quality management and healthcare services.

Keywords: burn disease, gram-negative non-fermenting bacteria, antibacterial drugs, *Acinetobacter* spp.

© Хасанова Г.М., Урунова Д.М., Ахмеджанова З.И., Гиясова Г.М., Черникова А.А., Хасанова А.Н., 2019

УДК 616.98:578.828.6-06:616.3

DOI: 10.17238/PmJ1609-1175.2019.3.24-28

Поражение желудочно-кишечного тракта при ВИЧ-инфекции

Г.М. Хасанова¹, Д.М. Урунова^{2,3}, З.И. Ахмеджанова^{2,3}, Г.М. Гиясова^{2,4}, А.А. Черникова⁵, А.Н. Хасанова¹

¹ Башкирский государственный медицинский университет (450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3), ² Центральноазиатский центр по лечению, уходу и поддержке лиц, живущих с ВИЧ (100097, Узбекистан г. Ташкент, ул. Чилонзар, 6–36),

³ Институт усовершенствования врачей (100007, Узбекистан, г. Ташкент, ул. Паркентская, 51), ⁴ Институт иммунологии и геномики человека (100060, Узбекистан, г. Ташкент, Мирабадский р-н, ул. Яхье Гулямова, 74),

⁵ Краевая клиническая больница № 2 (690001 г. Владивосток, ул. Борисенко, 50)

Морфологические и функциональные расстройства пищеварительной системы при ВИЧ-инфекции встречаются на всей протяженности желудочно-кишечного тракта: в ротовой полости, пищеводе, желудке, тонкой и толстой кишке, печени, поджелудочной железе, желчном пузыре. Представлен литературный обзор этиологии и клинических проявлений патологии желудочно-кишечного тракта у ВИЧ-инфицированных. Показано, что поражение пищеварительной системы при ВИЧ-инфекции обусловлено не только прямым действием вируса, но и влиянием оппортунистических агентов, а также хроническим воспалением и усугублением иммунодефицита без антиретровирусной терапии. На фоне специфического лечения поражение желудочно-кишечного тракта может развиваться за счет полифармации. Перспективным направлением восстановления биоценоза кишечника у пациентов с ВИЧ-инфекцией можно считать применение пробиотиков.

Ключевые слова: вирус иммунодефицита человека, лимфоидная ткань кишечника, диарея, мальабсорбция

ВИЧ-инфекция – заболевание, вызываемое вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), характеризуется медленным течением, поражением иммунной и других систем организма с последующим развитием на этом фоне оппортунистических инфекций и новообразований, приводящих к летальному исходу [16, 27]. Анализ современного состояния проблемы демонстрирует влияние данного заболевания, как на конкретного человека, так и на состояние общества в целом. Основное количество ВИЧ-инфицированных находятся в возрастной группе 14–50-летних, где в обычных условиях смертность достаточно низка. Потеря трудоспособности данной частью населения вносит негативный вклад в экономику всех стран мира, кроме того, ВИЧ-позитивные пациенты потребляют все большее количество ресурсов здравоохранения [8].

Желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) наряду с гепатобилиарной системой занимает третье место после центральной нервной системы и легких среди органов-мишеней при ВИЧ-инфекции и вовлекаются в патологический процесс в различные сроки заболевания [9]. Поражение ЖКТ обусловлено как самим ВИЧ, так и наложением суперинфекций. ВИЧ вызывает дегенеративные изменения кишечных крипт, частично – атрофию микроворсинок, что приводит к нарушению пристеночного пищеварения и всасывания. Помимо морфофункциональных изменений происходит снижение резистентности кишечника с развитием дисбактериоза и инфекционного процесса, склонного к упорному течению и рецидивированию

[1, 12]. Исследования подтвердили присутствие ВИЧ в слизистой оболочке ЖКТ у пациентов с кишечными расстройствами, а также у лиц с бессимптомной ВИЧ-инфекцией [13]. Некоторые авторы продемонстрировали, что определенные изоляты ВИЧ 1-го типа могут инфицировать энтероциты за счет CD4-независимого механизма. В связи с этим важно отметить, что эпителиальные клетки имеют на клеточной мембране тропные структуры для связывания и, возможно, поглощения вирусов [29].

Наиболее массивную часть иммунной системы человека составляет лимфоидная ткань ЖКТ, что объясняется огромной площадью его контакта с внешней средой, в 200 раз превосходящей площадь кожи. Доля CD4-клеток среди лимфоцитов в ЖКТ доходит до 60%, при этом значительная часть этих клеток и при физиологических условиях находится в состоянии активации вследствие постоянной антигенной стимуляции. При ВИЧ-инфекции лимфоидная ткань кишечника представляет собой основную территорию размножения возбудителя. Диссеминация вируса во вторичных лимфоидных образованиях, включая селезенку, кишечник и периферические лимфоузлы, происходит вскоре после заражения [25]. В течение первых недель инфекции убыль CD4-лимфоцитов, сосредоточенных в мезентериальных лимфатических узлах и пейеровых бляшках, составляет более 50%, при этом основная их часть – клетки памяти. Эффекторные CD4-лимфоциты, циркулирующие в кровотоке (предшественники клеток памяти), также несущие маркер CCR5 и выступающие в роли мишеней вируса, составляют лишь небольшую часть клеток крови, и их потеря остается практически незаметной. Пик сокращения популяции CD4-клеток в ЖКТ приходится на 21-й день от начала

Черникова Анастасия Анатольевна – канд. мед. наук, доцент, ведущая отделом методической и профилактической работы Центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями ККБ № 2; e-mail: tais359t@mail.ru

инфекции. Этот момент совпадает с максимумом подъема и следующей за ним стабилизацией уровня вирусной нагрузки в плазме крови. Ни степень потери, ни скорость восстановления этого клеточного компонента в ЖКТ, как при естественном течении инфекции, так и в результате терапии, не могут сравниться с параметрами убыли и регенерации клеток в кровотоке. Наблюдающееся частичное восстановление числа CD4-лимфоцитов в ЖКТ происходит за счет деления клеток памяти и образования наивных клеток в вилочковой железе. Интенсивные иммунные события в лимфоузлах желудка и кишечника с прогрессированием инфекции приводят к деструкции лимфоидной ткани и нарушению ее архитектоники. Постепенное замещение коллагеном – фиброз – ограничивает общий объем и дезорганизует структуру лимфоузлов, что препятствует нормальной подвижности иммунных клеток. Это в свою очередь, затрудняет эффективный иммунный ответ и коррелирует с прогрессированием болезни [4, 5].

Изменения в слизистой оболочке ЖКТ начинаются уже во время инкубационного периода, следующего непосредственно за инфицированием ВИЧ. Происходит уменьшение содержания иммуноглобулина А и увеличение количества CD8-лимфоцитов в собственной пластинке слизистой оболочки. Эти изменения могут способствовать избыточному росту бактерий в проксимальных отделах кишечника, а также абсорбции вырабатываемых ими токсинов, которые могут активировать иммунную систему и тем самым усиливать репликацию возбудителя [29].

Вследствие прямого воздействия ВИЧ, как на клетки иммунной системы (CD4-лимфоциты и макрофаги), так и на некоторые клетки кишечника (в частности хромаффинные), а также вследствие аутоиммунных изменений развивается энтеропатия. Поэтому страдает всасывание углеводов и прогрессирует мальабсорбция. При гистологическом исследовании биоптатов слизистой оболочки тонкой кишки обычно выявляются атрофия ворсинок, гиперплазия крипт и увеличение числа интраэпителиальных лимфоцитов. В колоноцитах прямой кишки обнаруживаются ядерные вирусные включения, собственная пластинка ее слизистой оболочки инфильтрируется тучными клетками, развивается очаговая дегенерация клеток в области основания крипт [4]. Эти признаки умеренно выраженного хронического воспаления не отличаются от таковых при других воспалительных заболеваниях кишечника, но выраженные диарея и мальабсорбция, характерные для стадии СПИДа, указывают на прямое влияние ВИЧ на целостность мембран клеток кишечника с нарушением обмена ионов натрия и воды. Как и при поражении центральной нервной системы, необходимо учитывать возможное влияние гликопротеинов оболочки ВИЧ или белков Tat и Nef на жизнеспособность клеток и их физиологические функции. Аномальная продукция гормонов и цитокинов может изменить промежуточный метаболизм

и модифицировать потребности в питательных веществах. Цитокины, в первую очередь фактор некроза опухоли-альфа и интерлейкин-1, играют важную роль в дисрегуляции метаболизма у таких пациентов [10, 35].

Патологические изменения в ЖКТ при ВИЧ-инфекции, впервые описанные у зараженных в Африке, получили название «болезни истощения» (Slim's disease) в связи с существенной потерей веса [21]. Обычно в ЖКТ при этой инфекции обнаруживаются лишь небольшие гистологические изменения, если не происходит присоединения оппортунистических заболеваний (цитомегаловирусной инфекции, криптоспориоза, микобактериоза или микроспориоза) [2, 7, 11].

Независимо от пути инфицирования и длительности инкубационного периода у каждого пациента с ВИЧ-инфекцией возникают проблемы, связанные с потерей массы тела, а у детей – с физическим развитием. Частота нарушений физического развития у детей при наличии клинических симптомов ВИЧ-инфекции колеблется от 20 до 80%. Расстройства функционирования ЖКТ способствуют усугублению проблем физического развития. По мере прогрессирования симптомов заболевания и проявлений мальабсорбции диарея и кишечные инфекции у таких больных возникают все чаще [3, 6, 19]. Иногда пациенты с целью уменьшения интенсивности диареи даже отказываются от пищи [24]. Эпителиальная дисфункция и, возможно, патологический рост бактериальной флоры в кишечнике приводят к нарушению всасывания питательных веществ. Недостаточное поступление белка в организм может инициировать такие нарушения со стороны иммунной системы, как уменьшение количества Т-лимфоцитов и, в частности, CD4-лимфоцитов, гиперчувствительность замедленного типа и повышение уровня иммуноглобулинов сыворотки крови [6, 11].

У детей по мере прогрессирования ВИЧ-инфекции без антиретровирусной терапии вероятность поражения ЖКТ возрастает. На ранних стадиях процесса, до присоединения оппортунистических инфекций, пищеварительная дисфункция обнаруживается в каждом десятом случае. Несколько лет спустя развиваются хроническая мальабсорбция, нутритивная недостаточность и диарея, во многом обусловленные присоединением оппортунистических инфекций. Степень их выраженности зависит от конкретных микроорганизмов, поражающих ЖКТ. Служат ли эти инфекции основной причиной пищеварительных расстройств, или они лишь способствуют ВИЧ-инфекции, которая выступает в качестве главной причины патологии кишечника, пока не ясно [14, 15, 17]. Поражение пищеварительной системы при ВИЧ-инфекции может быть вызвано как прямым воздействием вируса и возбудителей оппортунистических инфекций, так и длительным приемом лекарственных препаратов, а также опухолями ЖКТ [6, 8].

Проявления ВИЧ-инфекции могут охватывать весь пищеварительный тракт. Кандидоз полости рта обычно представлен тремя формами: псевдомембранозный

кандидоз, эритематозный кандидоз, ангулярный хейлит [22]. На слизистой оболочке при этом регистрируются участки гиперемии пятнистого или сливного характера и творожистый налет, после удаления которых обнажаются кровоточащие эрозии. Ангулярный хейлит характеризуется покраснением и трещинами в углах рта. Этот вид грибкового поражения может существовать независимо или сопровождать другие формы кандидоза [20, 26]. Язвы слизистой оболочки рта возникают у взрослых ВИЧ-инфицированных в 2–6 % случаев, у детей этот показатель выше [5]. Язвы могут быть различного размера и часто очень болезненны. Их наличие препятствует жеванию и глотанию, что может усугублять патологическое состояние пациентов с уже имеющимися проблемами в питании [14, 18].

ВИЧ-ассоциированный периодонтит, острый некротизирующий язвенный гингивит и некротизирующий стоматит знаменуют собой прогрессивный этап ухудшения состояния ротовой полости. Характерны боль, кровотечения, неприятный запах изо рта. В патологическом процессе здесь играют роль такие возбудители как *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Fusobacterium nucleatum* и *Actinobacillus actinomycetemcomitans* [13]. Поражение ЖКТ может быть как диффузным, так и локальным, в виде стоматита, эзофагита, дуоденита, некротизирующего энтерита, язвенного и псевдомембранозного колитов, проктита, а также орофарингеального кандидоза [9]. Более чем у половины пациентов регистрируется избыточный рост условно-патогенных микроорганизмов, лидирующую позицию среди которых занимали *Staphylococcus aureus* и грибы рода *Candida* [19]. Кандидоз относится к вторичным поражениям при ВИЧ инфекции и может протекать с вовлечением полости рта, пищевода, кишечника, легких, нервной системы, а в некоторых случаях принимать генерализованный характер [4].

Кишечные симптомы типичны для всех стадий ВИЧ-инфекции. Термин «ВИЧ-энтеропатия» вошел в обиход фактически с самого начала эпидемии [5, 23, 31, 32]. Традиционно он включает признаки, типичные для хронических воспалительных заболеваний кишечника: диарею, синдромы мальабсорбции, дефицита витаминов и микроэлементов. При ВИЧ-энтеропатии описан ряд морфологических изменений: лейкоцитарная инфильтрация слизистой оболочки, атрофия ворсинок, гиперплазия крипт. Примечательно, что вышеуказанные феномены определяются у ВИЧ-инфицированных даже при отсутствии классических и оппортунистических кишечных патогенов [22]. Длительный диарейный синдром, приводящий к обезвоживанию и истощению, – наиболее характерное проявление ВИЧ-инфекции. Он наблюдается у 70 % больных и часто становится причиной летального исхода [12].

Вастинг-синдром (синдром ВИЧ-истощения) – один из признаков вступления ВИЧ-инфекции в стадию прогрессирования. Он представлен следующими симптомами: стойкая потеря веса (более 10 %),

хроническая диарея (не менее двух раз в сутки в течение 30 дней), интермиттирующая или постоянная лихорадка более 30 дней [5, 14, 33].

Желудочно-кишечная дисфункция и ее влияние на питание, иммунный статус и рост играют значительную роль в исходе ВИЧ-инфекции. Это особенно актуально для детей из-за важности питания для физического развития и роста, а также для созревания центральной нервной системы. Многие кишечные инфекции, характерные для взрослых с ВИЧ-инфекцией, у детей встречаются редко или не выявляются вообще. Так, заболевания, вызываемые *Isoospora belli*, *Microsporidium*, *Entamoeba histolytica*, *Coronavirus* и *Calicivirus*, характерны только для взрослых. В то же время *Cryptosporidium parvum*, *Giardia lamblia*, *Mycobacterium avium-complex*, *Mycobacterium intracellulare*, *Clostridium difficile*, *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Campylobacter* spp., *Cytomegalovirus*, *Adenovirus*, *Rotavirus* и *Herpes simplex* вызывают поражение кишечника и у детей [34, 35]. Криптоспоридиоз с диареей, длящейся более месяца, – один из признаков перехода ВИЧ-инфекции в субстадию С [15]. Поражение ЖКТ на второй стадии заболевания регистрируется в 52,6 %, на третьей – в 86,3 % и на четвертой в 100 % случаев. По мере прогрессирования ВИЧ-инфекции на фоне уменьшения абсолютного содержания CD4-лимфоцитов в крови повышается удельный вес заболеваний печени и кишечника [1, 30].

Неспецифическая ВИЧ-энтеропатия может быть вызвана избыточным ростом нормальной кишечной флоры или частым применением антибиотиков [28]. При экссудативной энтеропатии элиминация белка из крови и лимфы в просвет ЖКТ возрастает в несколько раз, значительно превышая абсорбцию. При этом теряются практически все белковые фракции, включая ферритин и церулоплазмин, вместе с белками в просвет кишки «уходят» минералы и витамины. Прогрессирование экссудативной энтеропатии ведет к развитию гипопроотеинемии, гипонкотических отеков, дистрофии паренхиматозных органов, а также сопровождается повышенной предрасположенностью к инфекциям [5, 11].

Отдельную проблему представляют ВИЧ-ассоциированные опухоли. У взрослых пациентов может развиваться неходжскинская лимфома с поражением слизистой полости рта. Также лимфомы могут возникать в желудке и кишечнике. Возможно поражение ЖКТ саркомой Капоши. Эта саркома может локализоваться в любом участке пищеварительной трубки – от полости рта до аноректальной зоны [1, 16, 35], причем в 30–50 % наблюдений одновременно регистрируются и аналогичные кожные поражения [4, 35]. При ВИЧ-инфекции описаны случаи лимфогранулематоза с поражением ЖКТ. Злокачественные лимфомы также могут возникнуть на любом участке, но чаще встречаются в тонкой кишке. У взрослых пациентов нередко плоскоклеточные карциномы языка и аноректальной локализации [4, 6, 14]. Волосатая лейкоплакия обычно развивается на языке и слизистой оболочке полости

рта [4]. У детей ВИЧ-ассоциированные опухоли встречаются крайне редко [5].

Микрофлора кишечника и измененные бактериальные сообщества прямо или косвенно влияют на темп прогрессирования ВИЧ-инфекции [32, 34]. Одна антиретровирусная терапия не позволяет эффективно контролировать микробную транслокацию через ЖКТ. Анализ пейзажа кишечной микрофлоры и факторов, которые приводят к его изменениям, может объяснить распространение заболеваний кишечника, связанных с ВИЧ [13].

В число наиболее актуальных вопросов современной медицины недавно вошел синдром дисбиоза [22]. Состояние динамического равновесия между организмом хозяина, заселяющими его микроорганизмами и окружающей средой принято называть эубиоз. В этом состоянии здоровье человека находится на оптимальном уровне. Дисбиоз представляет собой разбалансировку экосистемы, при которой нарушается функционирование всех составных частей организма человека, его микрофлоры и окружающей среды [35]. Стадия ВИЧ-инфекции имеет решающее значение для анализа микробиоценоза [25]. Его коррекция с помощью про- и/или пребиотиков может стать экономически эффективным методом лечения ВИЧ-инфицированных в дополнение к основной терапии [28].

Таким образом, при заражении ВИЧ на самых ранних стадиях инфицируется лимфоидная ткань кишечника, что постепенно приводит к нарушению архитектоники и функций этой системы органов. Вирусные частицы обнаруживаются в фолликулярных дендритных клетках, что отражается на иммунном ответе. Нарушение нормального функционирования лимфоидной ткани кишечника и его микрофлоры считается важным прогностическим фактором прогрессирования заболевания. Лечение поражений ЖКТ при ВИЧ-инфекции представляет собой сложную область терапии, требующую особых подходов и мультидисциплинарного взаимодействия. Более глубокое понимание взаимосвязей между бактериальным сообществом пищеварительного тракта и изменениями структуры эпителия кишечника может внести существенный вклад в управление прогрессированием ВИЧ-инфекции.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Литература / References

- Ахмеджанова З.И., Урунова Д.М., Исаева Г.Н. [и др.]. Распространенность и частота сопутствующих и оппортунистических заболеваний на разных стадиях ВИЧ-инфекции // Журн. теоретич. и клин. медицины. 2015. № 4. С. 166–168. Akhmedzhanova Z.I., Urunova D.M., Isaeva G.N. [et al.]. The prevalence and frequency of comorbidities and opportunistic diseases at different stages of HIV infection. // Zhurnal teoriticheskoj i klinicheskoj meditsiny. 2015. No. 4. P. 166–168.
- Барановский А.Ю. Европейский регистр *Helicobacter pylori* (Hp-EuReg): анализ данных 2360 больных, получавших терапию первой линии в России // Тер. архив. 2018. № 2. С. 35–41. Baranovsky A.Yu. European Registry of *Helicobacter pylori* (Hp-EuReg): data analysis of 2360 patients who received first-line therapy in Russia // Therapeutic archive. 2018. No. 2. P. 35–41.
- Багненко С.Ф., Беляков Н.А., Ястребова Е.В. [и др.]. Обоснование, задачи и реализация междисциплинарной подготовки в области социально-значимых инфекций // Ученые записки СПбГМУ им. И.П. Павлова. 2014. Т. XXI, № 2. С. 10–16. Bagnenko S.F., Belyakov N.A., Yastrebova E.V. [et al.]. Justification, tasks and implementation of interdisciplinary training in the field of socially significant infections // Uchenye zapiski SPbGMU im. I.P. Pavlova. 2014. Vol. XXI, No. 2. P. 10–16.
- Белякова Н.А., Рахманова А.Г. Вирус иммунодефицита человека: руководство для врачей. М.: Медицина, 2011. 655 с. Belyakova N.A., Rakhmanova A.G. Human Immunodeficiency Virus: A Guide for Physicians. Moscow: Meditsina, 2011. 655 p.
- Воронин Е.Е., Афонина Л.Ю., Рахманов А.Г. [и др.]. Диспансерное наблюдение, уход и лечение детей, рожденных ВИЧ-инфицированными женщинами, и детей с ВИЧ-инфекцией // Краткое руководство для специалистов центров по профилактике и борьбе со СПИДом. М., 2006. 108 с. Voronin E.E., Afonina L.Yu. Rakhmanov A.G. [et al.]. Dispensary observation, care and treatment of children born to HIV-infected women and children with HIV infection // A quick guide for specialists from centers for the prevention and control of AIDS. Moscow, 2006. 108 p.
- Бегайдарова Р.Х., Сагимбаев Б.Ж., Алшынбекова Г.К. [и др.]. Профилактика передачи ВИЧ-инфекции от матери ребенку // Актуальные вопросы ВИЧ-инфекции: тез. междунар. научно-практ. конф. СПб., 2016. С. 37–40. Begaydarova R.Kh. Sagimbaev B.Zh., Alshynbekova G.K. [et al.]. Prevention of mother-to-child transmission of HIV infection // Current issues of HIV infection: Abstracts. Saint Petersburg, 2016. P. 37–40.
- Гурбанова Э.В. Микробиоценоз кишечника и особенности иммунного ответа у детей, больных паразитозами // Детские инфекции. 2010. № 2. С. 34–37. Gurbanova E.V. Intestinal microbiocenosis and features of the immune response in children with parasitosis // Pediatric Infections. 2010. No. 2. P. 34–37.
- Змушко Е.И. Системная оценка риска распространения инфекционных заболеваний (на моделях туберкулезной и ВИЧ-инфекции) // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2012. № 3. С. 60–61. Zmushko E.I. Systemic risk assessment of the spread of infectious diseases (in models of tuberculosis and HIV infection) // Epidemiology and Infectious Diseases. 2012. No. 3. P. 60–61.
- Колько А.П., Рыбковская О.С. Поражение печени и желудочно-кишечного тракта при ВИЧ-инфекции // Научные стремления: молодежный сборник научных статей. Гомель, 2014. № 4. С. 52–53. Kolko A.P., Rybkovskaya O.S. Damage to the liver and gastrointestinal tract in HIV infection // Scientific Aspirations: Youth Collection of Scientific Articles. Gomel, 2014. No. 4. P. 52–53.
- Ли Ю.А., Скляр Л.Ф., Маркелова Е.В., Борисенко Е.А. Роль интерферона-альфа в иммунологическом ответе на фоне противовирусной терапии хронического гепатита С у пациентов с ВГС/ВИЧ-коинфекцией // Тихоокеанский медицинский журнал. 2009. № 4. С. 52–54. Lee Yu.A., Sklyar L.F., Markelova E.V., Borisenko E.A. The role of interferon-alpha in the immunological response against the background of antiviral therapy of chronic hepatitis C in patients with HCV/HIV co-infection // Pacific Medical Journal. 2009. No. 4. P. 52–54.
- Матиевская Н.В., Токунова И.О. Клинико-лабораторные проявления ВИЧ-инфекции в зависимости от тропизма вируса // Актуальные вопросы ВИЧ-инфекции: тез. междунар. научно-практ. конф. СПб., 2016. С. 278. Matievskaya N.V., Tokunova I.O. Clinical and laboratory manifestations of HIV infection, depending on the tropism of the virus // Topical issues of HIV infection: Abstracts. Saint Petersburg, 2016. P. 278.

12. Мусабоев Э.И., Латыпов Р.Р. Диарейный синдром при ВИЧ-инфекции // *Инфекция, иммунитет и фармакология*. 2011. № 4–5. С. 123–125.
- Musaboev E.I., Latipov R.R. Diarrhea syndrome in HIV infection // *Infection, Immunity and Pharmacology*. 2011. No. 4–5. P. 123–125.
13. Нурузова З.А., Хасанов Ф.Ш., Ганиева С.К. Изменчивость кишечной микрофлоры у ВИЧ-инфицированных больных // *Биология и интегративная медицина [Электронный журнал]*. 2016. № 4. С. 15–35.
- Nuruzova Z.A., Khasanov F.Sh., Ganieva S.K. The variability of intestinal microflora in HIV-infected patients // *Biology and Integrative Medicine [Electronic Journal]*. 2016. No. 4. P. 15–35.
14. Охонская Л.В., Воронин Е.Е. ВИЧ-инфекция у детей в Российской Федерации (клинико-эпидемиологическая характеристика) // *Актуальные вопросы ВИЧ-инфекции: Мат. междунар. научно-практ. конф. СПб., 2016. С. 12–20.*
- Okhonskaya L.V., Voronin E.E. HIV infection in children in the Russian Federation (clinical and epidemiological characteristics) // *Topical issues of HIV infection: Proc. Int. Scientific Pract. Conf. Saint Petersburg, 2016. P. 12–20.*
15. Покровская А.В., Козырина Н.В., Гущина Ю.Ш. Женщины, живущие с ВИЧ: кто они? // *Актуальные вопросы ВИЧ-инфекции: мат. междунар. научно-практ. конф. СПб., 2016. С. 293.*
- Pokrovskaya A.V., Kozyrina N.V., Guschina Y.Sh. Women living with HIV: Who are they? // *Topical issues of HIV infection: Proc. Int. Scientific Pract. Conf. Saint Petersburg, 2016. P. 293.*
16. Рахманова А.Г., Яковлев А.А., Дмитриева М.И. [и др.]. Анализ причин смерти ВИЧ-инфицированных в 2008–2010 гг. по материалам клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина, г. Санкт-Петербург // *Казанский медицинский журнал*. 2012. Т. 93, № 2. С. 522–526.
- Rakhmanov A.G., Yakovlev A.A., Dmitrieva M.I. [et al.]. Analysis of the causes of death of HIV-infected in 2008–2010. According to the clinical infectious diseases hospital. S.P. Botkin, St. Petersburg // *Kazan Medical Journal*. 2012. Vol. 93, No. 2. P. 522–526.
17. Хасанова Г.М., Борискова К.И., Хасанова А.Н., Калимуллина Л.М. Клинико-лабораторные проявления вирусных диарей у детей на современном этапе // *Инфекционно-воспалительные заболевания как междисциплинарная проблема: Мат. межрег. научно-практ. конф., посвященной 50-летию МГУ им. Н.П. Огарева. Саранск, 2017. С. 231–235.*
- Khasanova G.M., Boriskova K.I., Khasanova A.N., Kalimullina L.M. Clinical and laboratory manifestations of viral diarrhea in children at the present stage // *Infection-inflammation diseases as an interdisciplinary problem Saransk, 2017. P. 231–235.*
18. Хасанова Г.М., Гатиятуллина Г.Т., Мухутдинова Ю.И., Музыченко А.В. Проблемы диагностики цитомегаловирусного гепатита // *Инфекционные болезни*. 2014. Т. 12, № S1. С. 329.
- Khasanova G.M., Gatiyatulina G.T., Mukhutdinova Yu.I., Muzychenko A.V. Problems of diagnosis of cytomegalovirus hepatitis // *Infectious Diseases*. 2014. Vol. 12, No. S1. P. 329.
19. Хасанова Г.Р., Анохин В.А., Биккинина О.И. [и др.]. Нарушения микробиоценоза кишечника у больных ВИЧ-инфекцией // *Казанский медицинский журнал*. 2013. № 1. С. 34–39.
- Khasanova G.R., Anokhin V.A., Bikkinina O.I. [et al.]. Disorders of intestinal microbiocenosis in patients with HIV infection // *Kazan Medical Journal*. 2013. No. 1. C. 34–39.
20. Хасанова Г.М., Шафеева Л.С. Организация социально-медицинской помощи ВИЧ-инфицированным // *Актуальные проблемы социогуманитарного знания: сборник научных статей. Уфа, 2014. С. 61–69.*
- Khasanova G.M., Shafeeva L.S. Organization of social and medical care for HIV-infected // *Actual problems of socio-humanitarian knowledge: A collection of articles. Ufa, 2014. P. 61–69.*
21. Brenchley J.M., Douek D.C. HIV infection and gastrointestinal immune system // *Mucosal Immunol*. 2008. Vol. 1. P. 23–30.
22. Brenchley J.M., Douek D.C. The mucosal barrier and immune activation in HIV pathogenesis // *Curr. Opin. HIV AIDS*. 2008. Vol. 3, No. 3. P. 356–361.
23. Clavel F, Hance A.J. HIV drug resistance // *NEJM*. 2004. Vol. 350, No. 10. P. 1023–1035.
24. Deeks S.G., Lewin S.R., Havlir D.V. The end of AIDS: HIV infection as a chronic disease // *The Lancet*. 2013. Vol. 382 (9903). P. 1525–1533.
25. Gori A., Tincati C., Rizzardini G. [et al.]. Early impairment of gut function and gut flora supporting a role for alteration of gastrointestinal mucosa in human immunodeficiency virus pathogenesis // *J. Clin. Microbiol*. 2008. Vol. 46, No. 2. P. 757–758.
26. Kooij K.W., Wit F.W., van Zoest R.A. [et al.]. Liver fibrosis in HIV-infected individuals on long-term antiretroviral therapy: associated with immune activation, immunodeficiency and prior use of didanosine // *J. AIDS*. 2016. Vol. 30, No. 11. P. 1771–1780.
27. Laderman M.M., Margolis L. The lymph node in HIV pathogenesis // *Semin. Immunol*. 2008. Vol. 20, No. 3. P. 187–195.
28. Monachese M., Cunningham-Rundles S., Diaz M.A. [et al.]. Probiotics and prebiotics to combat enteric infections and HIV in the developing world: a consensus report // *Gut microbes*. 2011. Vol. 2, No. 3. P. 198–207.
29. O'Rourke A. Infective oesophagitis: Epidemiology, cause, diagnosis and treatment options // *Curr. Opin. Otolaryngol*. 2015. Vol. 23, No. 6. P. 459–463.
30. Piroth L. Liver steatosis in HIV-infected patients // *AIDS Rev*. 2005. No. 7. P. 197–209.
31. Puri P, Kumar S. Liver involvement in human immunodeficiency virus infection // *Indian J. Gastroenterol*. 2016. Vol. 35, No. 4. – P. 260–273.
32. Redd A.D., Gray R.H., Quinn, T.C. Is microbial translocation a cause or consequence of HIV disease progression? // *J. Infect. Dis*. 2011. Vol. 203, No. 5. P. 744–745.
33. Roe B., Hall W. Cellular and molecular interactions in coinfection with hepatitis C virus and human immunodeficiency virus // *Expert Rev. Mol. Med*. 2008. No. 10. P. 30.
34. Underhill D.M., Iliev I.D. The microbiota: interactions between commensal fungi and the host immune system // *Nat. Rev. Immunol*. 2014. Vol. 14, No. 6. P. 405–416.
35. Wachsmannova L., Ciernikova S., Majek J. [et al.]. Internalization property of intestinal bacteria in colon cancer and HIV/AIDS patient // *Neuro Endocrinol. Lett*. 2016. Vol. 37, No. 3. P. 245–250.

Поступила в редакцию: 15.04.2019.

DEFEAT OF THE GASTROINTESTINAL TRACT IN HIV INFECTION

G.M. Khasanova¹, D.M. Urunova^{2,3}, Z.I. Akhmedzhanova^{2,3}, G.M. Giyasova^{2,4}, A.A. Chernikova⁵, A.N. Khasanova¹

¹ Bashkirskiy State Medical University (3 Lenina St. Ufa 450008 Russian Federation), ² Central Asian Center for Treatment, Care and Support of PLHIV, (6–36 Chilonzar St. Tashkent 100097 Uzbekistan), ³ Institute of Advanced Training of Doctors (51 Parkentskaya St. Tashkent 100007 Uzbekistan), ⁴ Institute of Immunology and Human Genomics (74 Yahye Gulyamova St. Mirabad district, Tashkent 100060 Uzbekistan), ⁵ Clinical Hospital № 2 (50 Borisenko St. Vladivostok 690001 Russian Federation)

Summary: Morphological and functional disorders of digestive system in HIV-infection are found throughout the entire gastrointestinal tract: in oral cavity, esophagus, stomach, small and large intestine, liver, pancreas gland, gallbladder. A literature review on etiology and clinical manifestations of gastrointestinal tract in HIV-infected patients is presented. It is shown that digestive system affection in HIV-infection is caused not only by direct virus action but also by influence of opportunistic agents, and by chronic inflammation and immunodeficiency aggravation without antiretroviral therapy. Against the background of a specific treatment, gastrointestinal damage can develop due to polypharmacy. The use of probiotics may be considered a promising trend of intestine biocenosis recovery in patients with HIV-infection.

Keywords: human immunodeficiency virus, gut-associated lymphoid tissue, diarrhea, malabsorption

© Коротких Л.А., Елисеева Е.В., Бениова С.Н., Кондрашова Ю.Л., Кудлаева Ю.А., 2019

УДК 616.98:578.828.6-085.281:615.1:33(571.63)

DOI: 10.17238/PmJ1609-1175.2019.3.29-33

Актуальность и необходимость фармакоэкономических исследований в лечении лиц с ВИЧ-инфекцией, живущих в Приморском крае

Л.А. Коротких¹, Е.В. Елисеева¹, С.Н. Бениова^{2, 3}, Ю.Л. Кондрашова², Ю.А. Кудлаева²

¹ Краевая клиническая больница № 2 – Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями (690011, г. Владивосток, ул. Борисенко, 50), ² Тихоокеанский государственный медицинский университет (690002, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2), ³ Дальневосточный федеральный университет (690922, г. Владивосток, о. Русский, Аякс, 10).

Цель: оценка и актуализация подходов к лечению антиретровирусными препаратами лиц с ВИЧ-инфекцией на территории Приморского края. **Материал и методы.** Проведен анализ схем назначений антиретровирусной терапии (АРВТ) с профилактической и лечебной целями по материалам ежегодной отчетности территорий и хронологического обобщения данных по Приморскому краю за 2016–2018 гг. **Результаты.** В 2018 г. доля лиц, зараженных вирусом иммунодефицита человека и получающих АРВТ, от общего числа зараженных этой инфекцией из состоявших под диспансерным наблюдением в Приморском крае, составила 64%. Отмечено увеличение удельного веса пациентов с впервые назначенной АРВТ до 22,7% против 15% в 2017 г. и возобновивших лечение – до 4,6% против 2,9% в 2017 г. Всего в крае (без учета ГУФСИН) в 2018 г. получили АРВТ 3863 пациента, что выше показателей 2017 г. (3333 человека – 55,4%) и 2016 г. (3046 человека – 50,6%). В отчетном году зафиксировано возрастание количества лиц, возобновивших АРВТ до 179 человек (в 2017 г. – 99, в 2016 г. – 70 человек). **Заключение.** Учитывая государственное финансирование в области борьбы с ВИЧ-инфекцией, необходимо точно и своевременно оценивать экономические затраты и проводить фармакоэкономическое обоснование АРВТ как основного механизма лечебных и профилактических мероприятий при этом заболевании.

Ключевые слова: вирус иммунодефицита человека, фармакоэкономика, антиретровирусная терапия

По данным Федерального научно-методического центра МЗ РФ по профилактике и борьбе со СПИДом по состоянию на 31.12.2018 г. кумулятивное количество зарегистрированных случаев ВИЧ-инфекции среди граждан Российской Федерации составило 1 326 239, к концу декабря 2019 г. в стране проживало 1 007 369 россиян с диагнозом ВИЧ-инфекция. С 2005 по 2018 гг. в России регистрировался ежегодный рост количества новых выявленных случаев инфицирования ВИЧ. В 2011–2015 гг. ежегодный прирост количества новых случаев ВИЧ-инфекции составлял в среднем 10%, в 2017 г. – 4,1%, в 2018 г. – 2,2% (по сравнению с предыдущим годом) [7, 8]. Охват лечением в 2018 г. в Российской Федерации составил 40,8% от числа живших с диагнозом ВИЧ-инфекция и 56,6% от числа состоявших на диспансерном наблюдении [8]. Кумулятивное количество ВИЧ-инфицированных пациентов, зарегистрированных в Приморском крае устойчиво растет: от 5678 случаев в 2002 г. до 16924 случаев в 2018 г. С 2011 по 2018 гг. всплеск заболеваемости в крае составил 18,7% [7, 8]. Вместе с тем в этот период отмечался рост числа обследований и, соответственно, выявляемости ВИЧ-инфекции. Мероприятия, связанные с диагностикой, лечением и профилактикой этого заболевания имеют высокую финансовую емкость. Даже для государств с развитой экономикой и высоким уровнем дохода объемы затрат на лечение 90% нуждающихся лиц, согласно концепции UNAIDS, считаются тяжелым бременем. Проблема оптимального использования государственных средств для выявления, лечения и профилактики ВИЧ-инфекции чрезвычайно актуальна во всем мире

Кудлаева Юлия Александровна – врач клинко-диагностического отделения центра СПИД ККБ № 2; e-mail: kcspid@mail.ru

в связи с пандемическим распространением заболевания. Экономика здравоохранения нуждается во вполне конкретных и оправданных сведениях о затратах на высокоактивную антиретровирусную терапию для реализации поставленных мировым сообществом задач по сокращению ВИЧ-инфекции и в перспективе – ее искоренению. Проблемы экономической эффективности лекарственных препаратов, способов диагностики и лечения, внедрения новых профилактических мероприятий широко обсуждаются в различных областях медицины. Организация системы здравоохранения в современном мире требует привлечения специалистов в области фармакоэкономики и фармако моделирования.

Целью настоящего исследования стали оценка и актуализация подходов к лечению антиретровирусными препаратами лиц с ВИЧ-инфекцией на территории Приморского края.

Материал и методы

Проведен анализ схем назначений антиретровирусной терапии с профилактической и лечебной целями по материалам ежегодной отчетности территорий и хронологического обобщения данных по Приморскому краю в центре по профилактике и борьбе с ВИЧ-инфекцией ККБ № 2 г. Владивостока за 2016–2018 гг.

Результаты исследования

В настоящее время основным компонентом лечения больных ВИЧ-инфекцией считается антиретровирусная терапия (АРВТ), с помощью которой можно добиться контролируемого течения заболевания, т.е.

состояния, при котором, несмотря на невозможность полного излечения, удастся остановить прогрессию болезни, предотвратить вторичные заболевания или добиться их регресса [2]. Основная цель АРВТ – увеличение продолжительности и сохранение качества жизни пациентов. В 2018 г. доля лиц, зараженных вирусом иммунодефицита человека и получающих АРВТ, от общего числа зараженных этой инфекцией из состоявшихся под диспансерным наблюдением в Приморском крае, составила 64%. Это превысило плановый показатель реализации Государственной стратегии противодействия распространению ВИЧ-инфекции в Российской Федерации на период до 2020 г. и дальнейшую перспективу. В 2018 г. отмечено увеличение удельного веса пациентов с впервые назначенной АРВТ до 22,7% против 15% в 2017 г. и возобновивших лечение после самостоятельного прерывания – до 4,6% против 2,9% в 2017 г. Всего в Приморском крае (без учета ГУФСИН) в 2018 г. получили АРВТ 3863 пациента, что выше показателей 2017 г. (3333 человека – 55,4%) и 2016 г. (3046 человека – 50,6%). В отчетном году отмечено увеличение количества лиц, возобновивших АРВТ до 179 человек (в 2017 г. – 99, в 2016 г. – 70 человек). Данный факт свидетельствует о положительной тенденции: улучшении работы по приверженности к терапии ВИЧ-инфицированных в медицинских организациях по месту диспансерного наблюдения. Кроме этого, в 2018 г. в крае впервые использован комбинированный препарат «Эвиплера», действующими веществами которого являются тенофовир, эмтрицитабин и рилпивирин. С целью увеличения приверженности к АРВТ он был назначен 86 пациентам, в т.ч. пяти подросткам. Данный препарат принимается ежедневно по одной таблетке, что комфортно для пациентов и удобно для формирования высокой приверженности к лечению, особенно среди подростков, и способствует сохранению неопределяемой вирусной нагрузки.

Общее число ВИЧ-инфицированных взрослых и подростков (10–19 лет), получавших в соответствии с клиническими рекомендациями 2017 г. схему АРВТ первого ряда – комбинацию нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы и нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы – на конец 2018 г. составляет 2567 человек (68,5% от общего количества получавших АРВТ). При этом в структуре нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы преобладал «Эфавиренз» (81% – 2080 человек). Высокий удельный вес лиц, получавших терапию первого ряда, позволил удешевить лечение и тем самым увеличить количество пациентов, нуждающихся в АРВТ, к 2018 г. до 63,8%. Общее число ВИЧ-инфицированных взрослых и подростков, получавших АРВТ второго и третьего рядов, на конец 2018 г. составило 725 и 195 человек, соответственно. Во второй схеме лечения среди третьего компонента преобладал комбинированный препарат из группы ингибиторов протеазы «Ритонавир/Лопинавир» (62%). Наиболее часто в схемах третьего ряда в качестве третьего компонента использовался

ингибитор интегразы «Долутегравир» (67,8%). В 2018 г. была осуществлена замена препаратов в схеме лечения у 291 человека, что составило 7,5% от всех, получавших АРВТ. Из них у большинства смена схемы лечения была проведена из-за нежелательных реакций (39,3%) и с целью оптимизации (33%). В остальных случаях причинами смены схемы терапии послужили: 1) профилактика рисков межлекарственных взаимодействий при лечении вирусных гепатитов, туберкулеза и других сопутствующих заболеваний (14%), 2) отсутствие препарата (9,3%), 3) резистентность к лечению (2,7%), 4) планируемая беременность (1,7%). Среди детей младше 10 лет схемы первой линии получали 85%, второй – 15%. Схемы АРВТ, используемые у этих детей, в силу понятных причин, связанных с наличием у многих препаратов противопоказаний к применению в детском возрасте, отличались от таковых у взрослых пациентов.

В 2018 г. прервали специфическую терапию (без учета ГУФСИН) по разным причинам 250 человек – 6,4% от общего количества получивших лечение, что ниже показателей 2016 г. (7,8%) и 2017 г. (8,2%) и возможно объясняется улучшением работы по формированию приверженности к терапии. Также в 2018 г. наметилась тенденция к снижению количества умерших с ВИЧ-инфекцией, которым назначена АРВТ: 87 человек – 2,2% (в 2017 г. – 109 человек, 3,1%, в 2016 г. – 113 человек, 3,3%). Это свидетельствует о более раннем назначении АРВТ, что увеличивает продолжительность и качество жизни пациентов.

Обсуждение полученных данных

Успехи современной медицины в области открытия и внедрения в практическое здравоохранение препаратов для специфической терапии ВИЧ-инфекции положили начало успешной борьбе с этим заболеванием, характеризующимся пандемическим распространением и практически всеобщей восприимчивостью в популяции [2]. Создание антиретровирусных препаратов и разработка концепции высокоактивной АРВТ прошли долгий путь от монотерапии «Зидовудином» в 1987 г. до разработки блокаторов ССR5-рецепторов и проведения комплексной терапии препаратами разных фармакологических групп [14]. К современным лекарственным средствам для терапии ВИЧ-инфекции предъявляются требования высокой эффективности и безопасности, что в конечном итоге позволяет повысить продолжительность жизни пациентов и улучшить ее качество [6]. Опыт применения АРВТ привел к изменению эпидемического процесса: ВИЧ-инфекция перестала быть абсолютно смертельным заболеванием, превратившись к настоящему времени в хроническое, длительно текущее [3]. Экономическая эффективность, адекватное планирование и выбор оптимальных по стоимости и вирусологической успешности схем становятся основой для долгосрочных административных решений, поскольку реализация профилактических

мероприятий требует значительного финансирования на федеральном и региональном уровнях. Расчет экономической эффективности при выборе антиретровирусных препаратов представляется актуальной и своевременной проблемой, поскольку в Российской Федерации расходы на диагностические и лечебные мероприятия в отношении ВИЧ-инфицированных берет на себя государство. Приблизительные оценочные данные свидетельствуют, что в течение жизни ожидаемая величина затрат на одного пациента составляет 22,881–26,042 млн рублей [9].

Несмотря на это в Российской Федерации финансирование программ АРВТ ВИЧ-инфицированных, начиная с 2017 г., снижается. Так, размер трансферов на обеспечение закупок антивирусных препаратов для профилактики и лечения лиц, инфицированных вирусами иммунодефицита человека и гепатитов В и С, из федерального бюджета в бюджеты субъектов Федерации в среднем снижается на 15%. В этих условиях фармакоэкономические исследования приобретают особую значимость с точки зрения выработки подходов к оптимизации финансовых затрат.

К одному из способов снижения экономической стоимости терапии относится упрощение схем АРВТ для отдельных категорий пациентов [5]. Однако упрощение схем под тщательным вирусологическим и клиническим контролем может быть перспективным только у лиц, отвечающих ряду требований: высокая приверженность к терапии, предварительное применение стандартных трехкомпонентных схем с хорошей вирусологической супрессией, отсутствие в анамнезе выраженной иммуносупрессии.

Исследования, касающиеся фармакоэкономики различных схем лечения ВИЧ-инфекции предпринимались и осуществляются во многих странах. К примеру, согласно исследованию, проведенному в 2014 г. в городе Санкт-Петербурге было установлено, что на суммарную величину затрат на высокоактивную АРВТ существенно влияют такие факторы, как частота смены предпочтительной схемы на альтернативную, включающую более дорогостоящие препараты, а также коррекция побочных эффектов [1]. Весьма интересными представляются результаты работы по использованию схем на основе «Долутегравира» в качестве первой линии терапии, проведенной в Индии [15]. Авторы изучили экономическую эффективность профилактики осложнений ВИЧ-инфекции, коэффициенты рентабельности терапии, измеренные в долларах, за год сэкономленной жизни в сравнении с комбинацией на основе «Эфавиренза». Применение «Долутегравира» улучшило пятилетнюю выживаемость с 76,7 до 83%, увеличило продолжительность жизни в среднем с 22 до 24,8 лет, предотвратило 13000 случаев передачи ВИЧ-инфекции в течение пяти лет.

В Российской Федерации проводились фармакоэкономические исследования эффективности схем лечения с отечественными дженериками, а также фармакоэкономический анализ применения комбинированных

антиретровирусных препаратов с режимом приема «одна таблетка в сутки» и исследование эффективности и безопасности «Абакавир»-содержащей АРВТ, и др. [9]. В Приморском крае подобные работы не выполнялись.

Среди методов фармакоэкономического анализа наиболее широко применяются: анализ стоимости болезни, анализ минимизации затрат, анализ «затраты–эффективность», анализ «затраты–полезность», анализ влияния на бюджет и методы фармакоэкономического моделирования [10]. Анализ стоимости болезни используется Всемирной организацией здравоохранения при расчете показателя «бремя болезней», который выражается в иностранной литературе термином DALY (disability-adjusted life year – годы жизни с поправкой на нетрудоспособность). Метод позволяет эффективно планировать стоимость расходов на медицинские услуги в зависимости от нозологии [4]. Метод анализа влияния на бюджет считается самым новым из всех рассмотренных. В фармакоэкономическую практику он вошел только начале XXI века. Как видно из названия, метод позволяет оценить степень влияния на национальный и региональный бюджеты затрат со стороны системы здравоохранения [13]. С помощью этого метода можно оценить экономию или объем дополнительных затрат, которые следует учесть в бюджете после начала использования в клинической практике нового метода лечения, диагностики или профилактики.

Для фармакоэкономического анализа подходит несколько методик одновременно, например, анализ «затраты–эффективность» может быть сделан в комплексе с анализом влияния на бюджет [12]. Результаты, полученные при различных видах анализа, могут иметь противоречивый характер. В этом и заключается сложность использования нескольких методов для решения конкретной задачи.

Заключение

В Приморском крае обеспечен должный охват АРВТ людей, живущих с ВИЧ-инфекцией. Линии терапии и схемы лечения у детей и взрослых соответствуют рекомендациям ВОЗ, российским клиническим рекомендациям и в целом не отличаются от общероссийской клинической практики. В условиях недостаточности финансирования и снижения закупок антиретровирусных препаратов, которые наблюдаются в Российской Федерации в последние несколько лет [1], проблема экономической эффективности АРВТ нуждается в неотложном решении. При возникновении сбоев в лечении можно ожидать ряд существенных отрицательных последствий, к которым можно отнести увеличение уровня заболеваемости, формирование резистентных форм возбудителя, снижение приверженности к лечению (особенно среди социально адаптированных лиц), увеличение летальности и повышение социальной напряженности. Выбор схемы терапии не только с учетом показаний и противопоказаний, но и с учетом

экономических затрат на назначение конкретных схем лечения может быть одним из вариантов решения проблемы. Медицинские сообщества зарубежных стран также предпринимают усилия по экономической оптимизации АРВТ. Безусловно, снижение ее стоимости – задача, которая может быть реализована только совместными усилиями государственных служб, фармакологических компаний, медицинской науки и практики.

Таким образом, исследования в области фармакоэкономики имеют широкую научную базу, основываются на известных методах и позволяют провести всестороннюю оценку затрат на медицинские услуги, как для отдельной нозологии или конкретного пациента, так и для комплексной оценки в системе здравоохранения. Основываясь на принципах доказательной медицины, фармакоэкономический анализ позволяет оценить стоимость результата лечения [11]. Учитывая государственное финансирование в области борьбы с ВИЧ-инфекцией необходимо точно и своевременно оценивать экономические затраты и проводить фармакоэкономическое обоснование АРВТ как основного механизма лечебных и профилактических мероприятий при этом заболевании.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература / References

- Беляков Н.А., Виноградова Т.Н., Рассохин В.В. Экономические и организационные аспекты ВИЧ-медицины на фоне снижения финансирования // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2014. Т. 6, № 1. С. 78–83.
Belyakov N.A., Vinogradova T.N., Rassokhin V.V. The economical and organizational aspects of HIV-related health care upon reduced funding // HIV Infection and Immunosuppressive Disorders. 2014. Vol. 6, No. 1. P.78–83.
- Блох А.И., Пасечник О.А. Бремя болезни и утраченный жизненный потенциал населения вследствие ВИЧ-инфекции // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2017. Т. 9, № 3. С. 91–97.
Blokh A.I., Pasechnik O.A. The burden of disease and potential life loss due to HIV-infection // HIV Infection and Immunosuppressive Disorders. 2017. Vol. 9, No. 3. P. 91–97.
- Захарова Н.Г., Дворак С.И., Плавинский С.Л. [и др.]. Причины неблагоприятных исходов у больных с ВИЧ-инфекцией, принимавших ВААРТ. Часть 1 // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2015. Т. 7, № 3. С. 48–55.
Zakharova N.G., Dvorak S.I., Plavinski S.L. [et al.]. The causes of unfavorable outcomes among patients taking HAART. Part 1 // HIV Infection and Immunosuppressive Disorders. 2015. Vol. 7, No. 3. P. 48–55.
- Игнатьева В.И., Авксентьева М.В. Анализ методологических особенностей исследований по изучению социально-экономического бремени заболеваний в РФ в рамках разработки стандартной методики анализа стоимости болезни с целью ее использования в оценке технологий в здравоохранении // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2014. Т. 7, № 3. С. 3–11.
Ignatyeva V.I., Avxentyeva M.V. The analysis of methodologic characteristics of researches on social and economic burden of diseases in Russia in the frames of development of standard cost of illness methodology for the health technology assessment // Farmakoekonomika. Modern Pharmacoeconomic and Pharmacoepidemiology. 2014. Vol. 7, No 3. P. 3–11.
- Матиевская Н.В. Антитретровирусная терапия ВИЧ-инфекции: перспективы упрощения схем // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2017. Т. 9, № 2. С. 27–35.
Matiyevskaya N.V. Antiretroviral therapy for HIV-infection: prospects for simplified therapeutic regimens // HIV Infection and Immunosuppressive Disorders. 2017. Vol. 9, No. 2. P. 27–35.
- Саламов Г.Г., Лаповок И.А., Казеннова Е.В. [и др.]. Оценка влияния персонификации на эффективность и безопасность ВААРТ: практические наблюдения // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2011. Т. 3, № 3. С. 76–80.
Salamov G.G., Lapovok I.A., Kazenova Ye.V. [et al.]. Evaluation of the effect of individualization on the efficiency and safety of HAART: practical experience // HIV Infection and Immunosuppressive Disorders. 2011. Vol. 3, No. 3. P. 76–80.
- Справка «ВИЧ-инфекция в Российской Федерации в 2017 году». URL: http://hiv65.ru/site_get_file/626/VICH-/pdf (дата обращения: 13.04.2019).
Reference «HIV infection in the Russian Federation in 2017». URL: http://hiv65.ru/site_get_file/626/VICH-/pdf (Accessed April 13, 2019).
- Справка «ВИЧ-инфекция в Российской Федерации в 2018 году». URL: <http://www.mp.oblzdrav.ru/wp-content/uploads/Справка.-ВИЧ-инфекция-в-Российской-Федерации-в-2018-г.pdf> (дата обращения: 13.04.2019).
Reference «HIV infection in the Russian Federation in 2018». URL: <http://www.mp.oblzdrav.ru/wp-content/uploads/Справка.-ВИЧ-инфекция-в-Российской-Федерации-в-2018-г.pdf> (Accessed April 13, 2019).
- Торопов С.Э., Рудакова А.В., Захарова Н.Г. [и др.]. Фармакоэкономический анализ первой линии антитретровирусной терапии // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2015. Т. 7, № 1. С.29–39.
Toropov S.E., Rudakova A.V., Zakharova N.G. [et al.]. Pharmacoeconomic analysis of first-line antiretroviral therapy // HIV Infection and Immunosuppressive Disorders. 2015. Vol. 7, No. 1. P. 29–39.
- Саидова М.Н., Саидов Н.Б., Бобоев Х.И. Методы фармакоэкономического анализа для рационального использования выделенных средств бюджета РТ в лекарственном обеспечении населения // Наука и инновации. 2015. Т.1, № 5. С. 129–134.
Saidova M.N., Saidov N.B., Boboev Ch. I. Methods pharmacoeconomic analysis for the management of allocated funds budget RT in the drug provision of the population // Science and innovation. 2015. Vol. 1, No. 5. P. 129–134.
- Ягудина Р.И., Серпик В.Г., Куликов А.Ю. Фармакоэкономика для организаторов здравоохранения. Алгоритм принятия решений на основе фармакоэкономической оценки // Фармакоэкономика: теория и практика. 2014. Т. 2, № 1. С. 5–12.
Yagudina R.I., Serpik V.G., Kulikov A.Yu. Pharmacoeconomics for health care providers. The decision algorithm based on pharmacoeconomic assessments // Pharmacoeconomics. 2014. Vol. 2, No 1. P. 5–12.
- Ягудина Р.И., Серпик В.Г. О возможностях совмещения анализа «влияния на бюджет» и анализа «затраты–эффективность» – создание «3D» фармакоэкономической модели // Фармакоэкономика: теория и практика. 2014. Т.2, №.3. С. 5–8.
Yagudina R.I., Serpik V.G. On the possibilities of combining budget impact analysis and cost-effectiveness analysis – development of 3D pharmacoeconomic model // Pharmacoeconomics. 2014. Vol. 2, No 3. P. 5–8.
- Ягудина, Р.И., Серпик В.Г., Угрехелидзе Д.Т. Методологические основы анализа «влияния на бюджет» // Фармакоэкономика: теория и практика. 2015. Т. 3, № 4. С. 7–14.
Yagudina R.I., Serpik V.G., Ugrekheldidze D.T. Methodological basis for budget impact analysis // Pharmacoeconomics. 2015. Vol. 3, No. 4. P. 7–14.
- Vivanti A., Soheili T.S., Cuccuini W. [et al.]. Comparing genotoxic signatures in cord blood cells from neonates exposed in utero to zidovudine or tenofovir // AIDS. 2015. Vol. 29, No. 11. P. 1319–1324.

15. Zheng A., Kumarasamy N., Huang M. The cost-effectiveness and budgetary impact of a dolutegravir-based regimen as first-line treatment of HIV infection in India // J. Int. AIDS Soc. 2018. Vol. 21, No. 3. P. e25085.

Поступила в редакцию: 23.04.2019.

RELEVANCE AND NECESSITY OF PHARMACOECONOMIC STUDIES IN THE TREATMENT OF PERSONS WITH HIV INFECTION LIVING IN PRIMORSKIY KRAI L.A. Korotkich¹, E.V. Eliseeva¹, S.N. Beniova^{2,3}, S.A. Ermolitskaya², Yu.L. Kondrashova², Yu.A. Kudlaeva²

¹ Regional Clinical Hospital No. 2, Center for the Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases (50 Borisenko St. Vladivostok 690001 Russian Federation), ² Pacific State Medical University (2 Ostryakova Ave. Vladivostok 690002 Russian Federation) ³ Far East Federal University (10 Ajax Bay, Russki Isl. Vladivostok 690922 Russian Federation)

Objective is to assess and to update treatment approaches with antiretroviral drugs for patients with HIV-infection in Primorskiy territory.

Methods: We analyzed antiretroviral therapy regimen to prevent ant to treat disease using materials of annual reports of territories and chronological data in Primorskiy territory for 2016–2018.

Results: In 2018 the percentage of patients with HIV and having received antiretroviral therapy regimen of the total number of patients with HIV held under dispensary control in Primorskiy territory was 64%. We recorded the increase of the proportion of patients with newly prescribed antiretroviral therapy up to 22.7% against 15% in 2017 and those who resumed treatment – up to 4.6% against 2.9% in 2017. 3863 patients in total received antiretroviral therapy regimen in 2018 (without including Main Directorate of the Federal Penitentiary Service data) which is higher than in 2017 (3333 patients – 55.4%) and in 2016 (3046 – 50.6%). We recorded the increase in numbers of patients who resumed antiretroviral therapy regimen up to 179 people in the reference year (in 2017 – 99, in 2016 – 70 people).

Conclusions: Taking into account governmental funding to control HIV-infection it is necessary in an accurate and timely manner to assess economic expenditures and to pharmacoeconomically justify antiretroviral therapy regimen as a main mechanism of medical and preventive services in this disease.

Keywords: human immunodeficiency virus, pharmacoeconomics, antiretroviral therapy

Pacific Medical Journal, 2019, No. 3, p. 29–33.

© Широкоступ С.В., Лукьяненко Н.В., Баландович Б.А., Сафьянова Т.В., 2019

УДК 616.99:578.842.1:595.42(571.15)

DOI: 10.17238/PmJ1609-1175.2019.3.33–36

Оценка потенциальной эпидемической опасности заболеваемости клещевыми инфекциями в Республике Алтай

С.В. Широкоступ, Н.В. Лукьяненко, Б.А. Баландович, Т.В. Сафьянова

Алтайский государственный медицинский университет (656038, г. Барнаул, пр-т Ленина, 40)

Цель: оценка динамики эпидемической опасности заболеваемости клещевым энцефалитом и другими клещевыми трансмиссивными природно-очаговыми инфекциями в Республике Алтай. **Материал и методы.** Использованы статистические данные санитарно-эпидемиологической службы Республики Алтай. Расчет прогностических значений заболеваемости осуществлялся посредством построения нейросетевой модели прогнозирования временного ряда. **Результаты.** Ранжирование административных территорий позволило разделить районы республики на три группы: с высоким (от 25 на 100 тыс. населения и более), средним (15–24,9 на 100 тыс. населения) и низким (до 14,9 на 100 тыс. населения) уровнями заболеваемости клещевым энцефалитом. В группу с высокой заболеваемостью были отнесены Турочакский и Онгудайский районы, в группу с низкой заболеваемостью – Кош-Агачский район. **Заключение.** В нейросетевой модели было установлено, что в течение 5-летнего периода (2013–2017) прогностические уровни заболеваемости клещевым энцефалитом превышали фактические со средней относительной ошибкой $\pm 0,1$ и в среднем равнялись 9,18 на 100 тыс. населения. В течение данного периода разница абсолютных значений прогностического и фактического показателей составила десять случаев (т.е. по два случая в год). Разница между этими показателями с учетом небольшой средней относительной ошибки может быть объяснена неучтенными случаями клещевых инфекций, которые по клиническим проявлениям сходны с клещевым энцефалитом и учитываются по МКБ-10 как «лихорадка неясного происхождения» (R50).

Ключевые слова: клещи, трансмиссивные инфекции, эпидемическая опасность заражения, картограммы

Республика Алтай – высокоэндемичный регион по клещевому вирусному энцефалиту (КВЭ). Эндемичность территории определяется благоприятными для активного существования клещей, переносчиков возбудителя данной инфекции, природно-климатическими условиями. В настоящее время здесь обитают десять видов клещей, включая представителей трех основных родов – *Ixodes*, *Dermacentor* и *Haemaphysalis*. К особенностям региона, отличающим его от других

территорий Сибирского федерального округа, можно отнести преобладание в природных и антропогенных очагах инфекций клеща *Dermacentor nuttalli* – основного переносчика вируса клещевого энцефалита (КЭ) в республике. Видовое разнообразие клещей позволяет возбудителям нескольких инфекций сосуществовать в границах одного очага и создает большую опасность микст-заражения населения. Высоким показателям заболеваемости КВЭ способствует также социально-экономические особенности республики, которые заключаются в развитом экологическом туризме.

Широкоступ Сергей Васильевич – канд. мед. наук, доцент кафедры эпидемиологии, микробиологии и вирусологии АГМУ; e-mail: shirokostup@yandex.ru

Проведенные в 2014–2017 гг. эпидемиологические и эпизоотологические исследования выявили основные закономерности динамики эпидемического процесса КВЭ и возможное наличие возбудителей клещевых инфекций, скрывающихся под масками лихорадочной формы этого заболевания. Динамическое изменение структуры возбудителей в очагах инфекции может повлечь за собой изменение рисков заражения ими населения, что требует установления перспективных уровней потенциальной эпидемической опасности этих заболеваний.

Цель исследования: оценка динамики эпидемической опасности заболеваемости КВЭ и другими клещевыми трансмиссивными природно-очаговыми инфекциями в Республике Алтай.

Материал и методы

Использованы статистические данные управления Роспотребнадзора, центра гигиены и эпидемиологии по Республике Алтай и Алтайской противочумной станции. Аналитическая обработка проводилась на базе Центра медико-биологических исследований Алтайского государственного медицинского университета. Применялись описательно-оценочные эпидемиологические и статистические методы, элементы математического моделирования с привлечением нейронных сетей, построение картограмм на основе технологий географической информационной системы. В ретроспективном анализе осуществлен расчет абсолютных и относительных показателей, средних величин, ошибок репрезентативности, показателя достоверности различия величин и критерия Фишера. Ранжирование территорий для построения картограмм осуществлялось методом сигмальных отклонений.

Рассчитывали прогностические значения заболеваемости посредством построения нейросетевой модели методом прогнозирования временного ряда в программе Statistica 13. Для разработки нейронной сети был использован временной ряд из 67 среднегодовых показателей заболеваемости с 1951 по 2017 гг. (с момента начала официальной регистрации КВЭ в регионе). Была выбрана модель MLM-11-4-1, критерий производительности которой на обучающей подвыборке составил 0,937, а на контрольной подвыборке – 0,923.

Статистическая обработка данных проводилась в программе Statistica 13, построение и анализ картограмм – в программе ArcGIS.

Результаты исследования

Начало эпидемического процесса КВЭ в Республике Алтай совпадает с началом периода активности переносчиков инфекции, и для клещей родов *Dermacentor* и *Ixodes* приходится на третью декаду марта. Массовое появление клещей в природе регистрируется

в середине апреля с установлением среднесуточной температуры выше +6 °С. Пик активности клещей рода *Ixodes* приходится на вторую половину мая – начало июня, рода *Dermacentor* – на апрель и май. Период активности клещей *Ixodes* составляет в среднем 120 дней с окончанием в августе, *Dermacentor* – 210 дней с окончанием в конце октября. Продолжительный период активности переносчиков вируса КЭ создает высокую потенциальную опасность заражения в течение всего теплого сезона года, характеризующегося высокой частотой контактов населения с очагами инфекции в ходе хозяйственно-бытовых, сельскохозяйственных работ и туризма.

Все административные территории Республики Алтай эндемичны по КВЭ. В районах, граничащих с Алтайским краем, преобладают клещи рода *Ixodes*, обитающие в основном в границах лесных и предгорных ландшафтов: *I. persulcatus*, *I. crenulatus*, *I. pavlovskyi*, *I. trianguliceps*, *I. apronophorus*. В границах районов с горными и высокогорными ландшафтами преобладают клещи рода *Dermacentor*: *D. nuttalli*, *D. reticulatus*, *D. marginatus*, *D. silvarum*. Клещи рода *Haemaphysalis* представлены видом *H. concinna*, распространенным практически повсеместно по территории республики. Высотная поясность региона обуславливает низкую численность или вовсе отсутствие клещей в высокогорной местности (табл. 1).

С 2000 по 2017 гг. средний многолетний показатель вирусофорности клещей в природных очагах региона составил 12,6%. Численность клещей в среднем равнялась 40,6 экземпляра на флаго/час, а в местах выпаса скота достигала 600 экземпляров на флаго/час. Количество обращений в медицинские организации по поводу присасывания клеща с 2000 по 2017 гг. увеличилось в 3,5 раза: с 517,7±15,9 до 1810,5±28,6 на 100 тыс. населения, средний многолетний уровень данного показателя составил 1064,8±5,3 на 100 тыс. населения. Заболеваемость КВЭ в этот период продемонстрировала тенденцию к снижению – с 34,6±4,1 до 6,0±1,7 на 100 тыс. населения с ежегодным темпом убыли в среднем на 4,6%. Многолетняя цикличность заболеваемости, определенная методом автокорреляции, равнялась десяти годам. 21,2% случаев КВЭ отмечено среди детей в возрасте до 14 лет. Средний многолетний показатель заболеваемости в детской возрастной группе составил 15,3 на 100 тыс. соответствующего населения и в 1,8 раза превышал аналогичный показатель среди взрослых – 28,1 на 100 тыс. населения. В анализируемый период отмечено два летальных исхода, которые были связаны с тяжелым течением КВЭ и поздним обращением за медицинской помощью.

Ранжирование административных территорий позволило разделить районы республики на три группы: с высоким (от 25 на 100 тыс. населения и более), средним (15–24,9 на 100 тыс. населения) и низким (до 14,9 на 100 тыс. населения) уровнями заболеваемости КВЭ. В группу с высокой заболеваемостью были отнесены

Таблица 1

Распространение клещей по районам Республики Алтай
(по данным республиканского управления Роспотребнадзора)

Вид клеща	Район									
	Майминский	Чойский	Турочакский	Чемальский	Шебалинский	Онгудайский	Усть-Канский	Усть-Коксинский	Улаганский	Кош-Агачский
<i>I. persulcatus</i>	+++	+++	+++	+++	+++	+	++	+++	++	
<i>I. crenulatus</i>	+	+	+	+				+		
<i>I. pavlovskiyi</i>	+	+	+	+						
<i>I. trianguliceps</i>		+	+							
<i>I. apronophorus</i>			+	+						
<i>H. concinna</i>	+	+++	+	+	+	+		+	+	
<i>D. reticulatus</i>	+					+	++	+		
<i>D. marginatus</i>				+	+++	++	+			
<i>D. silvarum</i>	+++	+		+	+	++	+++	+		
<i>D. nuttalli</i>						+++	+	++	+++	+++

Примечание. Найденные виды обозначены знаком «+», распространенные – «++», преобладающие – «+++».

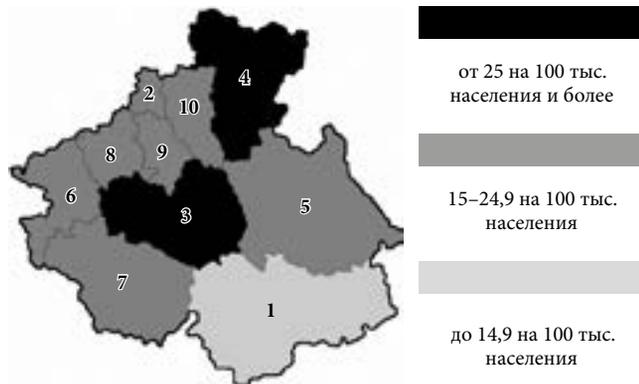


Рис. 1. Картограмма ранжирования административных районов Республики Алтай по заболеваемости клещевым энцефалитом в 2000–2017 гг.:

1 – Кош-Агачский район, 2 – Майминский район, 3 – Онгудайский район, 4 – Турочакский район, 5 – Улаганский район, 6 – Усть-Канский район, 7 – Усть-Коксинский район, 8 – Шебалинский район, 9 – Чемальский район, 10 – Чойский район.

Турочакский и Онгудайский районы, в группу с низкой заболеваемостью – Кош-Агачский район (рис. 1).

Обсуждение полученных данных

В нейросетевой модели было установлено, что в течение 5-летнего периода (2013–2017) прогностические уровни заболеваемости КВЭ превышали фактические со средней относительной ошибкой ±0,1 и в среднем равнялись 9,18 на 100 тыс. населения. В течение данного периода разница абсолютных значений прогностического и фактического показателей составила десять случаев (т.е. по два случая в год). Разница между этими показателями с учетом небольшой средней относительной ошибки может быть объяснена неучтенными

Таблица 2

Видовое разнообразие клещей-переносчиков и возбудителей клещевых инфекций в Республике Алтай (2014–2017)

Вид клеща	Возбудитель										
	Вирус КЭ	<i>A. phagocytophilum</i>	<i>Ehrlichia</i>	<i>B. burgdorferi</i> sl	Вирус Кемерово	<i>B. myiamotoi</i>	<i>Rickettsia</i> *	<i>R. heilongjiangensis</i>	<i>R. raoultii</i>	<i>R. sibirica</i>	<i>R. tarasevich</i>
<i>I. persulcatus</i>	+	+	+	+		+	+		+		
<i>D. nuttalli</i>	+				+		+		+	+	
<i>D. reticulatus</i>	+						+		+	+	
<i>D. silvarum</i>	+				+		+		+	+	+
<i>H. concinna</i>					+		+	+	+		

* Без *R. tarasevichiae*.

случаями клещевых инфекций, которые по клиническим проявлениям сходны с КВЭ и шифруются по МКБ-10 как «лихорадка неясного происхождения» (R50). Лабораторное исследование биоматериала от пациентов на другие клещевые инфекции лицам с подозрением на КВЭ не проводилось.

Установлено, что циркуляция вируса КЭ в природных очагах поддерживается за счет клещей родов *Ixodes* и *Dermacentor*. Под маской лихорадочной формы КВЭ могли протекать инфекции, вызванные вирусом Кемерово, *Borellia myiamotoi*, *Anaplasma phagocytophilum*, *Ehrlichia* и др. (табл. 2).

В соответствии с картограммой потенциальной эпидемической опасности заражения клещевыми инфекциями предпринята попытка разделить районы

республики на четыре группы: с низкой, средней, высокой и очень высокой степенью опасности. В группу с низкой опасностью заражения были включены Онгудайский и Улаганский районы, характеризующиеся горными и высокогорными ландшафтами и преимущественным распространением клеща *D. nuttalli*. В группу с очень высокой эпидемической опасностью вошли Майминский, Чойский, Шебалинский и Турочакский районы. Эти территории граничат с Алтайским краем и характеризуются наличием лесных, предгорных и горных ландшафтов с распространением клещей родов *Ixodes*, *Dermacentor* и *Haemaphysalis*. Остальные районы были отнесены к группе со средней опасностью заражения. В группу с низким риском не был включен ни один район ввиду высокой эндемичности всех территорий республики и повсеместным распространением переносчиков возбудителей клещевых инфекций.

Выявленные в ходе эпидемиологического прогнозирования показатели заболеваемости неучтенными клещевыми инфекциями, скрывающимися под масками КВЭ, могут быть следствием распространения в природных очагах возбудителей заболеваний, лабораторная диагностика которых не осуществляется при поступлении в медицинскую организацию лиц с подозрением на КВЭ: вирус Кемерово, *Borellia myiimotoni*, *Anaplasma phagocytophilum*, *Ehrlichia*. В связи с этим на фоне снижения заболеваемости населения региона КВЭ отмечается увеличение количества диагнозов с формулировкой «лихорадка неясного генеза». Определению истинной нозологической структуры клещевых инфекций в регионе может способствовать внедрение в диагностическую практику способов лабораторной диагностики на основе полимеразной цепной реакции и иммуноферментного анализа.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Литература / References

1. Морозова О.В. Проблемы и перспективы профилактики, диагностики и лечения клещевого энцефалита // Российский медицинский журнал. 2014. № 6. С. 26–31.
Morozova O.V. Problems and prospects of prevention, diagnosis and treatment of tick-borne encephalitis // Russian Medical Journal. 2014. No. 6. P. 26–31.
2. Рудакова С.А., Щучинова Л.Д., Щучинов Л.В. [и др.]. Современное состояние природных очагов инфекций, передаваемых иксодовыми клещами, в Республике Алтай // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2015. Т. 14, № 1. С. 17–19.
Rudakova S.A., Shchuchinova L.D., Shchuchinov L.V. [et al.]. The current state of natural foci of infections transmitted by Ixodid ticks in the Altai Republic // Epidemiology and Vaccinal Prevention. 2015. Vol. 14, No. 1. P. 17–19.
3. Томила Т.А., Харламова Н.Ф., Мардасова Е.В. Факторы природного риска в туристско-рекреационной деятельности на озерах Республики Алтай // География и природопользование Сибири. 2017. № 24. С. 129–142.
Tomilina T.A., Kharlamova N.F., Mardasova E.V. Natural risk factors in tourist and recreational activities on the lakes of the Republic of Altai // Geography and Nature Management of Siberia. 2017. No. 24. P. 129–142.
4. Шкарин В.В., Благодарова А.С., Чумаков М.Э. Эпидемиологические особенности сочетанных природно-очаговых инфекций // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2017. Т. 16, № 5. С. 43–52.
Shkarin V.V., Blagodarova A.S., Chumakov M.E. Epidemiological features of the combined natural and focal infections // Epidemiology and Vaccinal Prevention. 2017. Vol. 16, No. 5. P. 43–52.
5. Щучинова Л.Д., Злобин В.И. Организация профилактики клещевого энцефалита на высокоэндемичной территории Республики Алтай // Современные проблемы науки и образования. 2017. № 5. С. 63.
Schuchinova L.D., Zlobin V.I. Organization of tick-borne encephalitis prevention in the highly endemic territory of the Altai Republic // Modern Problems of Science and Education. 2017. No. 5. P. 63.
6. Щучинов Л.В., Щучинова Л.Д., Злобин В.И. Наземные acaricidal обработки в Республике Алтай // Журнал инфектологии. 2015. № 3. С. 97.
Schuchinov L.V., Schuchinova, L.D., Zlobin, V.I. Ground acaricidal treatments in the Altai Republic // Journal of Infectology. 2015. No. 3. P. 97.
7. Berger S.A. Infectious Diseases of the Russian Federation: 2018 edition. GIDEON Informatics Inc., 2018. 320 p.
8. Dedkov V.G. Ticks and tick-borne diseases. Moscow, 2014, 180 p.
9. Dedkov V.G., Simonova E.J., Safonova M.V. [et al.]. The burden of tick-borne diseases in the Altai region of Russia // Ticks and Tick-borne Diseases. 2017. Vol. 8, No. 5. P. 787–794.
10. Salman M.D. Ticks and tick-borne diseases: Geographical distribution and control strategies in the Euro-Asia region. Wallingford: CAB International, 2013. 540 p.

Поступила в редакцию 25.04.2019.

ASSESSMENT OF POTENTIAL BIOLOGICAL HAZARD OF TICKBORNE DISEASES MORBIDITY IN THE REPUBLIC OF ALTAI

S.V. Shirokostup, N.V. Lukyanenko, B.A. Balandovich, T.V. Safyanova

Altai State Medical University (40 Lenina Ave. Barnaul 656038 Russian Federation)

Objective: assessment of dynamics of biological hazard of morbidity of tickborne encephalitis and other tickborne transmissible feral herd infections in the Republic of Altai.

Methods: Statistical data of disease control and prevention service of the Republic of Altai was used. Calculation of prognostic value of incidence was done by building of connectionist model with a time series forecasting method.

Results: Ranking of administrative territories allowed us to divide Republic districts into three groups: with high (from 25 per 100 thousand population), medium (15–24.9 per 100 thousand population), and low (up to 14.9 per 100 thousand population) levels of incidence of tickborne encephalitis. The Turochaksky and Ongudaysky districts were assigned to the group with a high incidence, and the Kosh-Agachsky area was assigned to the group with a low incidence.

Conclusions: Using the connectionist model it was established that during 5-year period (2013–2017) forecasting levels of tickborne encephalitis incidence exceeded the actual ones with average relative error ± 0.1 and were 9.18 per 100 thousand population on average. During this period the difference in absolute values of prognostic and actual values was ten cases (i.e. two cases per year). The difference between these indicators, taking into account the small average relative error, can be explained by unaccounted cases of tickborne infections, which are clinical manifestations of tickborne encephalitis and are considered by ICD-10 as “fever of unknown origin” (R50).

Keywords: ticks, transmissible infections, biological hazard infection, cartogram

© Ваш И.Ю., 2019

УДК 612.438:661.727.1:519.233.5

DOI: 10.17238/PmJ1609-1175.2019.3.37-41

Органометрические показатели тимуса белых крыс, подвергавшихся ингаляционному воздействию формальдегида, и их прогнозирование методом однофакторного линейного регрессионного анализа

И.Ю. Ваш

Луганский государственный медицинский университет им. Святого Луки
(91045, г. Луганск, кв. 50 лет Обороны Луганска, 1г)

Цель: провести органометрию вилочковой железы белых крыс, находившихся в условиях ингаляционного воздействия формальдегида, и построить регрессионную модель зависимости между показателями длины и ширины органа. **Материал и методы.** Работа выполнена на 72 белых крысах-самцах с начальной массой тела 130–150 г в возрасте 3 мес. Воздействие формальдегидом в концентрации 2,766 мг/м³ осуществлялись ежедневно в течение 60 мин. от 10 до 90 дней в разных группах наблюдения. Измерялись масса тела животных, абсолютная и относительная масса и размеры вилочковой железы. Проведен регрессионный анализ зависимости длины органа от его ширины. **Результаты.** Средний показатель абсолютной массы тимуса крыс, подвергавшихся воздействию формальдегида в течение 20 дней, составил 224,17 мг, что было на 14,9% ниже значений контроля. Созданная модель зависимости длины тимуса от его ширины описывается формулой $Y=2,7+1,25 \times X$, где Y – длина, а X – ширина. **Заключение.** В результате влияния формальдегида наблюдается снижение абсолютной массы тимуса. При этом его относительная масса не отличается от показателей соответствующей нормы. Воздействие на организм крыс формальдегида приводит к уменьшению размеров вилочковой железы. Созданная модель зависимости длины тимуса от его ширины позволяет прогнозировать значения зависимой переменной.

Ключевые слова: крыса, вилочковая железа, формальдегид, регрессионный анализ

Формальдегид получил широкое распространение в деревообрабатывающей, бумажной промышленности, металлообработке, медицине, в производстве текстиля и одежды и многих других отраслях благодаря своей высокой реакционной способности и многообразию химических превращений [3, 5, 6, 9, 15]. Согласно гигиеническим нормативам ГН 2.1.6.3492–17 «Предельно допустимые концентрации (ПДК) загрязняющих веществ в атмосферном воздухе городских и сельских поселений (и изменениями на 31 мая 2018 года)», формальдегид относится к химическим веществам 2-го класса опасности с максимальной разовой предельно допустимой концентрацией в атмосферном воздухе 0,05 мг/м³ и среднесуточной предельно допустимой концентрацией – 0,01 мг/м³. В организм формальдегид поступает преимущественно ингаляционным путем в виде одного из компонентов технологических выбросов промышленных предприятий и транспорта. Использование многочисленных лакокрасочных и клеящих составов на основе мочевино-формальдегидных смол и других сложных композиций, из которых в окружающую среду выделяется это вещество, создает предпосылки для возникновения различных заболеваний у работников соответствующих предприятий [12].

Токсические свойства формальдегида достаточно хорошо изучены в экспериментальных исследованиях как отечественных, так и зарубежных авторов

Ваш Ирина Юрьевна – соискатель кафедры анатомии человека, оперативной хирургии и топографической анатомии ЛГМУ; e-mail: irinavash1988@mail.ru

[10, 11]. Несмотря на достаточно большое количество работ, посвященных его действию на различные органы, данных относительно морфологии тимуса, как центрального органа иммунной системы, в условиях ингаляционного воздействия указанного поллютанта недостаточно [7]. Кроме того, анализ литературы показывает, что среди морфологических работ крайне редко встречаются исследования, в которых проводилась бы обработка полученных данных с помощью регрессионного анализа [1].

Цель настоящего исследования: провести органометрию вилочковой железы белых крыс, находившихся в условиях ингаляционного воздействия формальдегида, и построить регрессионную модель зависимости между показателями длины и ширины органа.

Материал и методы

Работа выполнена на 72 белых крысах-самцах с начальной массой тела 130–150 г в возрасте 3 мес. Животных получали из вивария ГУ ЛНР «Луганский государственный медицинский университет им. Святого Луки». В соответствии с дизайном эксперимента животные были разделены на две серии. Каждая серия состояла из шести групп (по шесть крыс в каждой). Первую серию сформировали контрольные животные. Во вторую серию вошли крысы, которые подвергались ингаляционному воздействию формальдегида в концентрации 2,766 мг/м³. Экспозиции осуществлялись один раз в день в течение 60 мин. в затравочной камере объемом 1 м³. В соответствии

с количеством экспозиций животные второй серии были разделены на группы – 1, 2, 3, 4 и 6. Крысы этих групп подвергались воздействию изучаемого фактора, соответственно, в течение 10, 20, 30, 60 и 90 дней. Кроме этого, была выделена 5-я группа животных, которые получали 60 экспозиций поллютанта, после чего 30 дней находились в стандартных условиях вивария без влияния изучаемого фактора. Контрольные животные содержались в условиях аналогичных таковым у крыс второй серии за исключением контакта с формальдегидом.

Исследование проводилось в соответствии с правилами и рекомендациями, принятыми Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей (Совет Европы, Страсбург, 1986) и «Руководству по лабораторным животным и альтернативным моделям в биомедицинских исследованиях» [4]. Массу тела крыс измеряли каждые пять дней с точностью до одного грамма.

После завершения экспозиций формальдегида животные выводились из эксперимента путем декапитации под эфирным наркозом. Забор вилочковой железы осуществлялся в соответствии с общепринятыми методиками. Абсолютную массу органа определяли с помощью весов ВЛР-200 с точностью до одного миллиграмма. Относительную массу вилочковой железы выражали в миллиграммах на 100 г массы тела животного. Изучали размеры органа: длину, наибольшую ширину и наибольшую толщину. Для этого делались фотографии с линейкой (цена деления которой – 1 мм), после чего полученные снимки переносилось в компьютер, где с помощью программы ImageJ (версия 1.48v) проводили органомерию с точностью до 0,01 мм.

Количественные данные обрабатывались с помощью программы Statistica 10. Вычислялись среднее значение параметра в группе наблюдения, его минимальное и максимальное значения, стандартное отклонение среднего. При сравнении двух выборок критерий Стьюдента (t) считали критичным на уровне 2,23. Нормальность распределения в выборках проверяли с помощью критерия Шапиро–Уилка (W). При регрессионном анализе зависимой переменной служила длина вилочковой железы, а переменной-предиктором – ее ширина. Проверку статистической значимости модели проверяли с помощью критерия Фишера (F). Достоверной считали статистическую ошибку менее 5 % ($p \leq 0,05$).

Результаты исследования

Средний показатель массы тела животных контрольной серии через 10 и 20 дней находился на уровне 161,17 и 189,67 г. Таким образом, прирост массы тела крыс в этих группах составил 20,84 и 46,84 г, соответственно. В 3-й и 4-й группах масса тела животных к концу периода наблюдения увеличилась на 63,50

и 78,83 г, а в 5-й и 6-й группах – на 103,50 и 100,83 г, соответственно. При этом минимальное и максимальное значения данного показателя в 6-й группе животных составили 230 и 248 г.

У всех крыс второй серии наблюдалось значительное снижение массы тела. Ее средний показатель в 1-й и 2-й группах определен на уровне 152,50 и 168,67 г. Эти данные были значимо ниже показателей соответствующих групп контрольной серии (на 5,4 и 11,1 %, соответственно). При этом прирост массы тела в указанных группах составил 13,17 и 23,34 г. Через 30 и 60 дней наблюдения масса тела крыс, подвергавшихся воздействию формальдегида, зафиксирована на уровне $188,00 \pm 13,74$ и $205,00 \pm 10,55$ г, что оказалось ниже контроля на 10,3 % ($p > 0,05$) и 6,2 % ($p < 0,05$). При этом прирост массы составил 42,33 и 64,50 г, соответственно. У животных 5-й и 6-й групп масса тела зафиксирована на уровне $235,33 \pm 6,77$ и $220,33 \pm 9,27$ г, что также было ниже контрольных значений на 4,4 % ($p > 0,05$) и 7,8 % ($p < 0,01$), соответственно. Прирост массы тела в этих группах составил, соответственно, 90,5 и 77,5 г.

У крыс 1-й, 2-й и 3-й групп контрольной серии абсолютная масса вилочковой железы увеличивалась в среднем с $235,67 \pm 16,42$ до $284,00 \pm 21,93$ мг при максимальных значениях этого показателя в группах – 258, 293 и 306 мг, соответственно. У животных, которые были выведены из эксперимента в более поздние сроки, масса исследуемого органа находилась приблизительно на одинаковом уровне: в 4-й группе – $275,83 \pm 15,75$ мг, в 5-й группе – $261,00 \pm 24,92$ мг и в 6-й группе – $264,67 \pm 25,03$ мг. Средний показатель абсолютной массы вилочковой железы в 1-й и 2-й группах крыс, подвергавшихся воздействию формальдегида, достигал 210 и 224,17 мг, что на 10,8 и 14,9 % было значимо ниже, чем в аналогичном контроле. У животных, которые были выведены из эксперимента через 30 дней, данный показатель находился на уровне 284,33 мг и отличался от контрольных значений на 12,6 %. У животных 5-й и 6-й групп масса вилочковой железы определена на уровне $241,00 \pm 11,28$ и $246,00 \pm 10,92$ мг. Эти данные отличались от контрольных значений на 7,7 % ($p > 0,05$) и 7,1 % ($p < 0,05$), соответственно.

Относительная масса вилочковой железы крыс контрольной серии уменьшалась с увеличением периода наблюдения. Если в 1-й и 2-й группах животных этот показатель составил $146,48 \pm 12,91$ и $139,36 \pm 15,04$ мг/100 г, то в 5-й и 6-й – $106,32 \pm 12,00$ и $110,75 \pm 10,12$ мг/100 г, соответственно. Максимальное значение относительной массы органа – 163,29 мг/100 г – отмечено у крысы 1-й группы.

Средний показатель относительной массы вилочковой железы крыс второй серии был ниже контрольных значений во всех группах, за исключением шестой. При этом все различия со значениями соответствующих групп крыс контрольной серии не

были статистически значимыми. В 1-й и 2-й группах относительная масса вилочковой железы составила $137,77 \pm 5,72$ и $133,02 \pm 6,24$ мг/100 г. Через 30 и 60 дней от начала эксперимента этот показатель стал $132,72 \pm 12,67$ и $122,12 \pm 7,28$ мг/100 г. В 6-й группе крыс относительная масса тимуса менее чем на один процент превышала уровень контроля.

У крыс контрольной серии тимус представлял собой орган, состоящий из двух долей, соединенных друг с другом. Правая доля располагалась частично кпереди по отношению к левой в 32 случаях (91,7% наблюдений). Тимус имел мягкую консистенцию и желто-серую окраску, его максимальный продольный размер преобладал над поперечным. Передняя поверхность органа была несколько выпуклая, а задняя – вогнутая. На поверхности можно было заметить признаки дольчатого строения. У животных, подвергавшихся воздействию формальдегида, внешнее строение тимуса было подобным таковому у контрольных крыс. При этом правая доля располагалась частично кпереди по отношению к левой в 29 случаях (80,6% наблюдений). Продольный размер во всех наблюдениях преобладал над поперечным. Тимус имел мягкую консистенцию и серовато-желтый цвет. Как и у контрольных животных, на поверхности вилочковой железы крыс второй серии обнаруживались признаки дольчатости.

Длина тимуса у контрольных животных во всех группах отличалась незначительно. Этот показатель у крыс 1-й и 2-й группы составил $14,86 \pm 0,63$ и $15,31 \pm 0,29$ мм. Через 30 и 60 дней длина органа была на уровне $15,67 \pm 0,47$ и $14,64 \pm 0,47$ мм, а через 90 дней, в 5-й и 6-й группах – $13,86 \pm 0,33$ и $13,72 \pm 0,23$ мм, соответственно. Минимальная длина органа (13,32 мм) определена в 5-й, а максимальная (15,74 мм) в 1-й группе.

Средний показатель длины тимуса животных 1-й и 2-й групп, подвергшихся воздействию формальдегида, зафиксирован на уровне 13,93 и 14,11 мм. Эти данные были значимо ниже показателей соответствующих групп крыс контрольной серии – на 6,3 и 7,8%, соответственно. Через 30 и 60 дней воздействия поллютанта длина органа составила $14,84 \pm 0,88$ и $13,39 \pm 0,47$ мм, что также было значимо ниже данных контроля (на 5,3 и 8,5%, соответственно). В 5-й и 6-й группах длина тимуса зафиксирована на уровне $12,93 \pm 0,58$ и $13,08 \pm 0,61$ мм. Эти показатели оказались ниже значений контроля на 6,7% ($p < 0,01$) и 4,7% ($p > 0,05$), соответственно.

Ширина тимуса контрольных животных с увеличением срока наблюдения несколько уменьшалась. Если в 1-й группе этот показатель составил $9,22 \pm 0,33$ мм, то в 5-й и 6-й он оказался на уровне $8,59 \pm 1,02$ и $8,62 \pm 0,90$ мм. При этом максимальная ширина органа (10,45 мм) отмечена в 3-й, а минимальная (8,64 мм) – в 4-й группе. Средние показатели ширины вилочковой железы крыс, подвергавшихся

воздействию формальдегида, были ниже данных контроля, однако, статистически достоверная разница между ними не определялась. Ширина тимуса крыс 1-й и 2-й групп второй серии составила $8,81 \pm 0,42$ и $9,07 \pm 0,38$ мм. Через 30 дней ширина органа в среднем равнялась $9,25 \pm 0,58$ мм. В 5-й и 6-й группах животных эта разница определена на уровне 3 и 3,7%.

Толщина тимуса животных контрольной серии изменялась незначительно. В 1-й, 2-й и 3-й группах крыс средние показатели здесь составили 1,79, 1,94 и 2,33 мм, соответственно. При этом максимальное значение толщины (2,49 мм) отмечено у крысы 3-й, а минимальное (1,79 мм) – у крысы 1-й группы. У животных 4–6-й групп средний показатель толщины тимуса находился в диапазоне от 1,66 до 1,88 мм. Минимальное значение данного показателя (1,55 мм) при этом определено у крысы 6-й, а максимальное (2,05 мм) – у крысы 4-й группы. Средняя толщина вилочковой железы крыс 1-й, 2-й и 3-й групп, которые находились под влиянием формальдегида, зафиксирована на уровне 1,71, 1,87 и 2,27 мм. У животных, которые были выведены из эксперимента на 60-й день, средняя толщина органа равнялась 1,83 мм. У крыс 5-й и 6-й групп толщина тимуса определена на уровне 1,76 и 1,65 мм, соответственно. Эти данные значимо не отличались от таких же значений крыс контрольной серии.

Зависимость между длиной и шириной тимуса имела линейный характер и была в достаточной степени гомоскедастичной (рис. 1). Проверка статистической значимости модели показывает, что критерий Фишера в этом случае составил 76,076 ($p < 0,0001$). Таким образом, нулевая гипотеза об отсутствии взаимосвязи была отвергнута. Коэффициент детерминации модели определен на уровне 0,682. Значение константы регрессии и коэффициента регрессии составили, соответственно, 2,70 и 1,25. Значения коэффициента Стьюдента для указанных выше величин с высоким уровнем статистической значимости

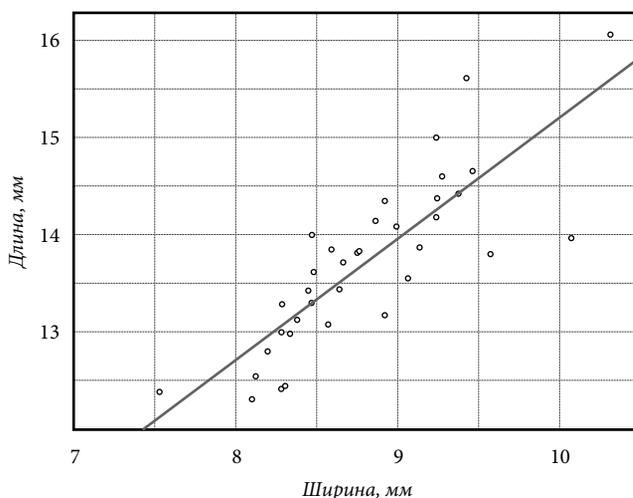


Рис. 1. Диаграмма рассеяния для показателей длины и ширины тимуса крыс, подвергавшихся воздействию формальдегида.

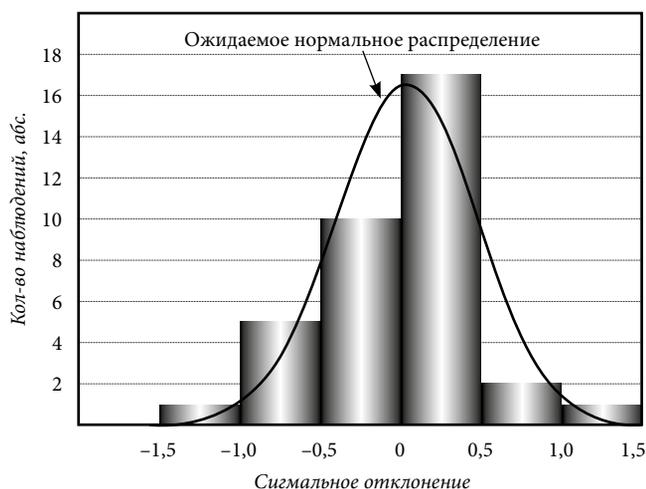


Рис. 2. Гистограмма распределения «остатков».

($p < 0,0001$ для коэффициента регрессии и $p = 0,0401$ для константы регрессии) позволяет опровергнуть гипотезу о равенстве нулю значений, как коэффициента, так и константы регрессии. Исходя из вышеприведенных данных, можно сделать вывод о том, что модель статистически значима, а зависимость длины тимуса от его ширины можно выразить формулой:

$$Y = 2,7 + 1,25 \times X,$$

где Y – длина, а X – ширина органа.

При этом доля вариации зависимой переменной, которую способна объяснить модель на основании данных независимой переменной, составляет 68,2%. Из приведенного уравнения регрессии следует, что при увеличении ширины тимуса на 1 мм, длина органа увеличится на 1,25 мм.

На гистограмме распределения «остатков» видно, что оно приближается по форме к нормальному (рис. 2). Кроме этого, значения критериев Колмогорова–Смирнова и Шапиро–Уилка подтверждают этот факт. При анализе «выбросов» установлено, что их количество составило 2 из общего объема выборки. Один из выбросов принял значение $> 2\sigma$, а второй – $< 2\sigma$, что указывает на незначительный разброс, то есть о достаточном соответствии модели имеющимся данным.

На скаттерограмме зависимости между стандартизированными прогнозируемыми значениями длины тимуса и стандартизированными остатками было зафиксировано бессистемное распределение точек. Это свидетельствует о примерно одинаковом разбросе на всем протяжении прогнозируемых значений, что подтверждает репрезентативность представленной модели. Расчет 95%-ных доверительных интервалов для среднего прогнозируемого значения длины тимуса проведен с произвольно заданным значением ширины органа – 10 мм. В результате получено предсказанное значение длины тимуса – 15,22 мм. Это значение с 95%-ной вероятностью находится в пределах от 14,83 до 15,61 мм.

Обсуждение полученных данных

Масса тела крыс и абсолютная масса и размеры вилочковой железы уменьшались в результате ингаляционного воздействия на организм животных формальдегида. Подобная реакция на влияние токсических агентов считается достаточно типичной, что подтверждается экспериментальными исследованиями [2]. Такие явления могут считать результатом негативного влияния химических веществ на механизмы, обуславливающие рост и развитие органов на разных уровнях их организации.

Хорошо известно, что длина тела в целом зависит от многих факторов, среди которых ведущее место занимают системные – влияние соматотропного гормона и белков семейства инсулиноподобного фактора роста. Факторы, циркулирующие в крови, могут оказывать и тканеспецифичное действие.

В настоящее время возникает новое понимание механизмов контроля роста органов в контексте наличия сети сигналов инсулина, которому, по мнению многих исследователей, отводится ключевая роль в этом процессе [8]. Роль инсулина в углеводном обмене хорошо изучена. Однако в последние годы также стало ясно, что нарушения со стороны передачи сигналов инсулина могут оказывать выраженное влияние на размер тела и темпы старения организма. Известно, что связывание инсулиноподобного лиганда с рецептором инсулина, расположенным на клеточной мембране, приводит к активации фосфоинозитид-3-киназы, что стимулирует синтез липидного активатора фосфатидилинозитол-трифосфата. Последний индуцирует прикрепление к мембране и дальнейшее фосфорилирование протеинкиназы В, которая имеет прямое отношение к обмену веществ, синтезу гликогена и регуляции транскрипции. Основываясь на результатах исследований, которые указывают на снижение уровня инсулиноподобных факторов роста у животных, подвергавшихся воздействию химических веществ [14], можно сделать предположение о наличии подобного рода изменений, возникающих у крыс, которые испытывали влияние формальдегида.

В работах последних лет показано, что активация тимоцитов, сопровождающая иммунные реакции, – достаточно энергоемкий процесс, который требует повышенного потребления глюкозы, что ведет к активации рецепторов инсулина на клеточной мембране [8, 13]. В этой связи достаточно вероятным представляется предположение о том, что, кроме органометрических изменений тимуса в условиях воздействия формальдегида, нарушается и функция органа, это обусловлено изменениями со стороны механизмов действия инсулина.

Таким образом, в результате ингаляционного воздействия на организм белых крыс формальдегида масса тела животных уменьшается. Это сопровождается

снижением абсолютной массы тимуса. При этом относительная масса вилочковой железы значительно не отличается от показателей контроля, что, по-видимому, объясняется относительно пропорциональными изменениями, как массы тела, так и массы органа. Воздействие формальдегида на организм крыс приводит к уменьшению размеров тимуса в сравнении с контролем. Уменьшение изменений параметров вилочковой железы у животных, которые были выведены из эксперимента через 30 дней после 60-дневного воздействия поллютанта, свидетельствует об обратимости описанных изменений. Применение для обработки данных однофакторного регрессионного анализа позволило создать модель зависимости длины тимуса от его ширины у крыс, подвергавшихся воздействию формальдегида. Это позволяет прогнозировать значения зависимой переменной от заданной величины предиктора.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Литература / References

1. Асфандияров Р.И., Удочкина Л.А., Санджиев С.А. Форма щитовидной железы человека на этапах пре- и постнатального онтогенеза по данным регрессионного анализа / Клінічна анатомія та оперативна хірургія. 2007. Т. 6, № 3. С. 6–9. Asfandiyyarov R.I., Udochkina L.A., Sandzhiev S.A. The form of the human thyroid gland at the stages of pre- and postnatal ontogenesis based on the findings of the regression analysis // Klinicheskaja i Operativnaja Hirurgija. 2007. Vol. 6, No. 3. P. 6–9.
2. Волошин В.Н. Эффекты тиотриазолина на показатели органометрии тимуса белых крыс периода выраженных старческих изменений при ингаляционном воздействии эпихлоргидрина // Актуальные вопросы современной науки. 2015. № 4. С. 3–8. Voloshin V.N. Effects of thiotriazolol on organometry parameters of thymus of old white rat exposed to inhalation of epichlorohydrin // Aktualnye voprosy sovremennoj nauki. 2015. No. 4. P. 3–8.
3. Сайфутдинов Т.А., Мамадиев Р.А., Павлова К.А., Исхакова Д.Р. Анализ способов интенсификации абсорбции формальдегида в производстве формалина // Вестник технологического университета. 2015. Т. 18, № 24. С. 45–46. Saifutdinov T.A., Mamadiev R.A., Pavlova K.A., Iskhakova D.R. Analiz sposobov intensivifikacii absorbcii formaldegida v proizvodstve formalina // Vestnik tehnologicheskogo universiteta. 2015. Vol. 18, No. 24. С. 45–46.
4. Руководство по лабораторным животным и альтернативным моделям в биомедицинских исследованиях / под ред. Н.Н. Каркищенко, С.В. Грачева. М.: Профиль-2С, 2010. 358 с. Rukovodstvo po laboratornym zhivotnym i alternativnym modeljam v biomedicinskih issledovanijah / eds by N.N. Karkishchenko, S.V. Gracheva. Moscow: Profil-2S, 2010. 358 p.
5. Aldag N., Gunschera J., Salthammer T. Release and absorption of formaldehyde by textiles // Cellulose. 2017. Vol. 24, No. 10. P. 4509–4018.
6. De Groot A., Geier J., Flyvholm M.A. [et al.]. Formaldehyde-releasers: relationship to formaldehyde contact allergy. Metal-working fluids and remainder. Part 1. // Contact Dermatitis. 2010. Vol. 63, No. 3. P. 117–128.
7. Monfared A.L., Naward S.H., Bahrami A.M., Hosseini E. Histological and histometric assessments of the potential formaldehyde immunotoxicity in the mice // European Journal of Experimental Biology. 2013. Vol. 3, No. 1. P. 429–433.
8. Fischer H.J., Sie C., Schumann E. [et al.]. The insulin receptor plays a critical role in T cell function and adaptive immunity // Journal of Immunology. 2017. Vol. 198, No. 5. P. 1910–1920.
9. Lakchayapakorn K., Watchalayarn P. Formaldehyde exposure of medical students and instructors and clinical symptoms during gross anatomy laboratory in Thammasat University // Journal of the Medical Association of Thailand. 2010. Vol. 93, Suppl. 7. P. 92–98.
10. Murta G.L., Campos K.K., Bandeira A.C. [et al.]. Oxidative effects on lung inflammatory response in rats exposed to different concentrations of formaldehyde // Environmental Pollution. 2016. Vol. 211. P. 206–213.
11. Ramos C.O., Nardeli C.R., Campos K.K.D. [et al.]. The exposure to formaldehyde causes renal dysfunction, inflammation and redox imbalance in rats // Experimental and Toxicologic Pathology. 2017. Vol. 69, No. 6. P. 367–372.
12. Thetkathuek A., Yingratanasuk T., Ekburanawat W. Respiratory symptoms due to occupational exposure to formaldehyde and MDF dust in a MDF furniture factory in eastern Thailand // Advances in Preventive Medicine. 2016. Vol. 2016. P. 1–11.
13. Tsai S., Clemente-Casares X., Zhou A.C. [et al.]. Insulin receptor-mediated stimulation boosts T cell immunity during inflammation and infection // Cell Metabolism. 2018. Vol. 28. P. 1–13.
14. Turgut S., Kaptanoğlu B., Turgut G. [et al.]. Effects of cadmium and zinc on plasma levels of growth hormone, insulin-like growth factor I, and insulin-like growth factor-binding protein 3 // Biological Trace Element Research. 2005. Vol. 108, No. 1–3. P. 197–204.
15. Xing F., Lu Z., Zhang S. Study on the characteristics of formaldehyde emission from MDF // Journal of Building Materials. 2015. No. 4. P. 688–691.

Поступила в редакцию 14.02.2019.

ORGANOMETRIC PARAMETERS OF THYMUS OF WHITE RATS EXPOSED TO INHALATION EXPOSURE TO FORMALDEHYDE AND THEIR PREDICTION USING SINGLE-FACTOR LINEAR REGRESSION ANALYSIS

I.Yu. Vash

St Luke Lugansk State Medical University (1g, 50 let Oborony Luganska Sq. 91045 Lugansk)

Objective: to conduct organometry of thymus gland of white rats which were in the conditions of inhalation exposure to formaldehyde, and to build a regression model of the relationship between the length and width of the organ.

Methods: The study was done on 72 white male rats with initial body weight 130–150 g, aged 3 months old. Exposure to formaldehyde at a concentration of 2.766 mg /m³ was carried out daily for 60 minutes from 10 to 90 days in different observation groups. We measured the body weight of animals, the absolute and relative weight and size of the thymus gland. A regression analysis of the dependence of the length of the body on its width was carried out.

Results: The average absolute mass of the thymus of rats exposed to formaldehyde for 20 days was 224.17 mg, which was 14.9% lower than the control values. The created model of dependence of the thymus length on its width is described by the formula $Y=2.7+1.25 \times X$, where Y is the length and X is the width.

Conclusions: As a result of the influence of formaldehyde, a decrease in the absolute mass of the thymus is observed. However, its relative mass does not differ from the indicators of the corresponding norm. Formaldehyde exposure to rats leads to reduction of the size of the thymus gland. The created model of dependence of the thymus length on its width allows predicting the values of the dependent variable.

Keywords: rat, thymus gland, formaldehyde, regression analysis

Pacific Medical Journal, 2019, No. 3, p. 37–41.

© Анищенко Е.Б., Транковская Л.В., Важенина А.А., 2019

УДК 613.6:656.25/26–049.6

DOI: 10.17238/PmJ1609-1175.2019.3.42–45

Гигиенические аспекты трудовой деятельности работников ведомственной охраны железнодорожного транспорта

Е.Б. Анищенко, Л.В. Транковская, А.А. Важенина

Тихоокеанский медицинский университет (690002, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2)

Цель: разработать профилактические мероприятия, направленные на предупреждение изменений здоровья сотрудников ведомственной охраны железнодорожного транспорта. **Материал и методы.** Выполнена комплексная гигиеническая оценка условий труда на рабочих местах 1378 человек. Оценка состояния здоровья проведена по показателям заболеваемости с временной утратой трудоспособности по методике Н.В. Догле и А.Я. Юркевич, а также по результатам периодических медицинских осмотров. Материалы для исследования заболеваний с временной утратой трудоспособности – листы временной нетрудоспособности, медицинские карты амбулаторного больного. Изучение непрофессиональных потенциальных факторов риска нарушений здоровья осуществлялось с помощью «Анкеты по изучению условий и факторов образа жизни». **Результаты.** Выявлены ведущие производственные факторы, определяющие вредные условия труда и способные оказать неблагоприятное воздействие на здоровье. В основных профессиональных группах, связанных с охраной железнодорожных объектов, грузов и транспорта, показана высокая категория профессионального риска для здоровья работников. Установлен высокий уровень заболеваемости с временной утратой трудоспособности у представителей производственного штата ведомственной охраны железнодорожного транспорта. Выявлены достоверные корреляции между потенциальными факторами риска и показателями заболеваемости с временной утратой трудоспособности. Идентифицированы приоритетные профессиональные и непрофессиональные факторы, оказывающие влияние на уровень заболеваемости. **Заключение.** Разработана, научно обоснована и внедрена система мероприятий по профилактике неблагоприятного влияния производственных факторов на состояние здоровья работников ведомственной охраны железнодорожного транспорта.

Ключевые слова: ведомственная охрана железнодорожного транспорта, условия труда, состояние здоровья, профилактика

К стратегическим задачам развития Российской Федерации на период до 2024 г. относятся: сохранение и укрепление здоровья населения, увеличение продолжительности жизни, продление трудоспособного возраста [8]. По данным Федеральной службы государственной статистики, каждый третий работник в России трудится в условиях, не отвечающих гигиеническим нормативам, а на объектах железнодорожного транспорта страны более чем четверть рабочих мест не соответствует санитарно-гигиеническим нормативам [7]. Эксплуатация технологического оборудования и подвижного состава, проведение ремонтных и путевых работ сопровождаются высоким пылеобразованием, выделением различных химических веществ, интенсивным шумом, вибрацией, наличием значительных физических и психоэмоциональных нагрузок, неблагоприятным микроклиматическим воздействием и др. [2–5]. Федеральное государственное предприятие «Ведомственная охрана железнодорожного транспорта» Российской Федерации, на котором трудятся более 60 тысяч человек, обеспечивает охрану железнодорожных объектов, пожарную профилактику на стационарных объектах и подвижном составе.

С целью разработки и реализации профилактических мероприятий, направленных на предупреждение изменений здоровья сотрудников ведомственной охраны железнодорожного транспорта, нами проведено

Анищенко Елена Борисовна – канд. мед. наук, доцент кафедры гигиены ТГМУ; e-mail: e-b-1979@mail.ru

комплексное изучение условий труда, опасных и вредных производственных факторов с анализом состояния здоровья работников, а также факторов риска увеличения заболеваемости.

Материал и методы

Работа выполнена на базе структурных подразделений Федерального государственного предприятия «Ведомственная охрана (ВОХР) железнодорожного транспорта Российской Федерации» на Дальневосточной железной дороге с общей численностью работников 1378. Проведены комплексное гигиеническое обследование на рабочих местах, исследования и оценка факторов рабочей среды и трудового процесса в соответствии с Р 2.2.2006–05 «Руководство по гигиенической оценке факторов рабочей среды и трудового процесса. Критерии и классификация условий труда».

Анализ состояния здоровья работников ВОХР осуществлялся по показателям заболеваемости с утратой трудоспособности по методике Н.В. Догле и А.Я. Юркевич [1], а также по результатам периодических медицинских осмотров. Анализировались листы временной нетрудоспособности за 2009–2011 гг., а также медицинские карты амбулаторного больного (форма 025/у–04). Проведен анализ динамики заболеваний с временной утратой трудоспособности с учетом возраста и стажа работы. Изучена структура заболеваемости работающих по расширенной номенклатуре «Международной

классификации болезней 10-го пересмотра» (МКБ-10). Выполнена оценка причинно-следственной связи нарушений здоровья и условий труда в соответствии с Р 2.2.1766–03 «Руководство по оценке профессионального риска для здоровья работников. Организационно-методические основы, принципы и критерии оценки».

Сформированы две группы наблюдения: основная и сравнения. Основную группу составили 1206 человек производственного и вспомогательного штата Владивостокского отряда ВОХР: стрелки и проводники служебных собак (76,9%), машинисты насосных установок и пожарные (23,1%). Группа сравнения состояла из 172 административно-управленческих работников.

Для изучения непрофессиональных потенциальных факторов риска нарушений здоровья была разработана «Анкета по изучению условий и факторов образа жизни». Анкета содержала вопросы, характеризующие особенности фактического питания, условий проживания, материального благополучия, семейного положения, уровня двигательной активности, вредных привычек, психологического климата в коллективе (всего 41 вопрос).

Статистическая обработка осуществлена с применением общепринятых параметрических и непараметрических методов. Вычислялись средние арифметические (M) и их средние ошибки (m). Значимость различий между показателями несвязанных групп определялась по t -критерию Стьюдента. Проведен корреляционный и дисперсионный анализ. Для установления производственной обусловленности нарушений состояния здоровья выполнена количественная оценка

относительного риска (RR) и этиологической доли профессионального риска (EF). Различия считались статистически значимыми при уровне $p \leq 0,05$ [6].

Результаты исследования

В итоге гигиенической оценки условий труда выявлен комплекс вредных производственных факторов. Для стрелков и проводников служебных собак таковыми оказались вредные вещества в воздухе рабочей зоны: оксид углерода – превышение предельно допустимой концентрации в 1,26 раза, оксидов азота (в пересчете на NO_2) – в 1,16 раза. Предельно допустимый уровень шума был превышен на 1–4 дБА, общей вибрации – на 3–5 дБ. Зарегистрированы неблагоприятные микроклиматические условия (низкая температура воздуха при работе на открытой территории в холодный период года), недостаточные уровни искусственной освещенности охраняемой территории, тяжесть (нахождение в позе стоя более 80% времени смены) и напряженность (обусловленная сенсорными, эмоциональными нагрузками, монотонностью, режимом работы) труда; для работников административно-управленческого штата – нервно-эмоциональное напряжение (табл. 1).

С учетом сочетанного воздействия производственных факторов у стрелков по охране грузов в парке станции, проводников служебных собак, стрелков по охране искусственных сооружений, стрелков по охране грузов в пути следования и водителей автомобилей условия труда охарактеризованы как вредные (3 класс)

Таблица 1

Общая гигиеническая оценка условий труда основных профессий ВОХР железнодорожного транспорта

Производственный фактор	Профессиональная группа ³							
	1	2	3	4	5	6	7	8
	Классы условий труда ⁴							
Химический	2	2	2	3.1	2	–	2	2
Шум	2/3.1	2/3.1	2	3.1	2	2	2	3.1
Вибрация общая	–	–	–	3.2	–	–	–	2
Вибрация локальная	–	–	–	–	–	–	–	–
НЭМП ¹ и излучения	–	–	–	–	–	2	2	–
Микроклимат	3.2	3.2	3.2	2	2	2	2	2
Световая среда	3.1	3.1	2	2	2	2/3.1	2/3.1	2
Тяжесть трудового процесса	3.2	3.2	3.2	2	2	2	2	3.2
Напряженность трудового процесса	3.2	3.2	3.2	3.2	3.1	3.2	3.1/3.2	3.2
Общая оценка условий труда	3.3	3.3	3.3	3.3	3.1	3.2	3.1/3.2	3.3
Категория проф. риска ²	В				М	С		В

¹ Неионизирующие электромагнитные поля.

² В – высокий (непереносимый), С – средний (существенный), М – малый (умеренный).

³ 1-я – стрелки по охране грузов в парке станции, 2-я – проводники служебных собак, 3-я – стрелки по охране искусственных сооружений, 4-я – стрелки по охране грузов в пути следования, 5-я – стрелки по охране объектов, 6-я – стрелки, осуществляющие наблюдение за экранами видеодисплейных терминалов, 7-я – административно-управленческие работники, 8-я – водители автомобилей.

⁴ Согласно Р 2.2.2006–05 «Руководство по гигиенической оценке факторов рабочей среды и трудового процесса. Критерии и классификация условий труда».

Таблица 2

Показатели заболеваемости с временной утратой трудоспособности (ЗВУТ) среди работников ВОХР железнодорожного транспорта ($M \pm m$)

Показатель	В целом	Уровень показателей ¹	Основная группа ²	Уровень показателей ¹	Группа сравнения	Уровень показателей ¹
Кол-во болевших, %	48,7±1,3	Ниже среднего	51,1±1,4	Средний	31,4±3,5	Очень низкий
Число ЗВУТ, на 100 человек	77,4±2,8	Ниже среднего	82,8±2,2	Средний	39,5±4,8	Очень низкий
Число дней ЗВУТ, на 100 человек	952,3±0,9	Средний	1005,4±0,9	Выше среднего	580,2±0,5	Низкий

¹ По шкале Е.Л. Ноткина.

² Разница с группой сравнения по всем показателям статистически значима ($p < 0,001$).

3-й степени, профессиональный риск – как высокий. У стрелков, осуществляющих наблюдение за экранами видеодисплейных терминалов, а также у начальника отряда и его заместителей условия труда определены как вредные (3 класс) 2-й степени, профессиональный риск – средний. У стрелков по охране объектов, начальников команд, начальников поездов, начальников отделений, начальников секторов и их заместителей условия труда также отнесены к вредным (3 класс) 1-й степени, профессиональный риск – малый.

При оценке состояния здоровья по временной утрате трудоспособности обнаружены достоверно более высокие уровни заболеваемости среди работников производства (стрелки, проводники служебных собак), чем среди работников административно-управленческого штата (табл. 2).

Кроме того, в группе работников производственного штата показатели «Общая средняя длительность временной нетрудоспособности болевшего лица», «Число случаев на одного болевшего», «Процент нетрудоспособности» были выше при более низком показателе «Средняя длительность одного случая временной нетрудоспособности по болезни», т.е. работники производственного штата имели более частые и менее длительные по продолжительности случаи временной нетрудоспособности, что может свидетельствовать о преобладании острых респираторных заболеваний.

Дисперсионный анализ выявил достоверное влияние профессиональной принадлежности и стажа работы на заболеваемость стрелков ($F_1=21,87$ и $F_2=14,87$, соответственно), а также влияние профессии и стажа работы на заболеваемость проводников служебных собак ($F_3=29,24$ и $F_4=35,82$, соответственно). В основной группе наибольший удельный вес (26,1 %) приходился на болезни органов дыхания (в основном, за счет острых респираторных инфекций, хронических болезней миндалин, аденоидов, острого и хронического бронхита и пневмоний). Вторую ранговую позицию занимали болезни системы кровообращения (21,9 %), среди которых преобладали гипертоническая болезнь, ишемические болезни сердца, цереброваскулярные болезни, хронические ревматические болезни сердца. На третьем месте находились болезни органов пищеварения (20,4 %), наибольшее распространение среди которых получили гастрит и дуоденит, язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки, холецистит.

Таблица 3

Оценка степени причинно-следственной связи нарушений здоровья с условиями работы

Группа	Класс МКБ-10	RR	EF, %	Степень профессиональной обусловленности
Основная	X	2,8	61,8	Высокая
Сравнения	IX	1,7	34,2	Средняя

В группе сравнения в структуре общей заболеваемости преобладали болезни системы кровообращения (36,4 %), болезни органов пищеварения (20,8 %), травмы, отравления и некоторые другие последствия воздействия внешних причин (16,1 %). Причем удельный вес болезней системы кровообращения в этой группе был значимо выше, чем в основной.

Высокую степень профессиональной обусловленности в основной группе имели болезни органов дыхания (класс X МКБ-10), что в полной мере согласуется с работой во вредных условиях, в том числе на открытой территории. В группе сравнения профессионально значимыми оказались болезни системы кровообращения (класс IX МКБ-10), которые были отнесены к средней степени профессиональной обусловленности (табл. 3).

В результате анкетного опроса были установлены потенциальные непрофессиональные факторы риска нарушения здоровья, характеризующие условия и образ жизни. Оценка долевого вклада выявленных факторов риска в заболеваемость с временной утратой трудоспособности продемонстрировала, что у стрелков по охране грузов в парке станции, проводников служебных собак, стрелков по сопровождению груза в пути следования преобладало воздействие факторов, связанных с профессией: профессиональная принадлежность, стаж работы, вредные условия труда по химическому фактору и уровню шума, неблагоприятные микроклиматические условия, тяжесть трудового процесса (суммарный долевого вклад от 15,7 до 23,2 %). У стрелков, работающих в производственном помещении, на постах, оборудованных видеотерминалами, и у стрелков по охране объектов, работающих в производственном помещении без использования оборудования, преобладали показатели образа жизни: уровень образования, прибытие из региона, расположенного за пределами Приморского края, семейное положение, употребление алкоголя, жилищно-бытовые условия, соблюдение режима

питания, материальное благополучие (суммарный долевого вклад от 20,1 до 24,6 %).

Обсуждение полученных данных

Комплексная гигиеническая оценка выявила вредные условия труда в основной группе наблюдения 3 класса 1–3-й степени, а на рабочих местах административно-управленческого штата – вредные условия труда 3 класса 1–2-й степени. Профессиональный риск здоровью работающих определяется степенью вредности условий труда и характеризуется как малый при условиях труда 3.1, как средний – при условиях труда 3.2 и как высокий – при условиях труда 3.3.

Уровни показателей заболеваемости с временной утратой трудоспособности у работников производственного штата ВОХР были средние и выше среднего, у административно-управленческих работников – средние и ниже среднего. Выявлена высокая степень профессиональной обусловленности болезней органов дыхания у стрелков и проводников служебных собак и средняя степень профессиональной обусловленности болезней системы кровообращения у административно-управленческих работников ВОХР. Определено, что удельный вес факторов риска зависит от условий трудовой деятельности, определяющих итоговую оценку условий труда, и составляет от 23,2 до 3,6 % для профессиональных, от 24,6 до 7,3 % – для непрофессиональных факторов риска.

Полученные данные позволили обосновать и разработать систему мероприятий, которая легла в основу «Программы улучшения условий труда и профилактики нарушений состояния здоровья работников Ведомственной охраны железнодорожного транспорта Российской Федерации», что дает возможность снизить уровень заболеваемости с временной утратой трудоспособности до 15 %.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература / References

1. Догле Н.В., Юркевич А.Я. Заболеваемость с временной утратой трудоспособности (методы изучения). М.: Медицина, 1984. 176 с.
Dogle N.V., Yurkevich A.Ya. Morbidity with temporary disability (study methods of study). Moscow: Medicine, 1984. 176 p.
2. Вильк М.Ф., Капцов В.А., Панкова В.Б. Профессиональный риск работников железнодорожного транспорта. М.: РЕИН-ФОР, 2008. 447 с.
Vilk M.F., Kaptsov V.A., Pankova V.B. Occupational risk of railway workers. Moscow: REINFOR, 2008. 447 p.
3. Измеров Н.Ф. Концепция долгосрочного социально-экономического развития Российской Федерации на период до 2020 г. (стратегия 2020) и сохранение здоровья работающего населения России // Медицина труда и промышленная экология. 2012. № 3. С. 1–9.
Izmerov N.F. The concept of long-term social and economic development of the Russian Federation for the period until 2020 (Strategy 2020) and the preservation of the health of the working population of Russia // Occupational Medicine and Industrial Ecology. 2012. No. 3. P. 1–9.

4. Овечкина Ж.В. Гигиена труда и профилактика производственного травматизма путей рабочих железнодорожного транспорта: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2006. 25 с.
Ovchikina Zh.V. Hygiene of labor and prevention of industrial injuries of railway workers of way: Dr. med. sci. abstr. Moscow, 2006. 25 p.
5. Панкова В.Б. Современные проблемы профессиональной заболеваемости на железнодорожном транспорте // Гигиена и санитария. 2006. № 3. С. 28–32.
Pankova V.B. Modern problems of occupational diseases in railway transport // Hygiene and Sanitation. 2006. No. 3. P. 28–32.
6. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: МедиаСфера, 2002. 312 с.
Rebrova O.Yu. Statistical analysis of medical data. Application of software package STATISTICA. Moscow: Media Sfera, 2002. 312 p.
7. Российский статистический ежегодник. 2018: стат. сб. М.: Росстат, 2018. 694 с.
Russian statistical yearbook. 2018: Stat. compilation. Moscow: RosStat, 2018. 694 p.
8. Указ Президента РФ от 7 мая 2018 г. № 204 «О национальных целях и стратегических задачах развития Российской Федерации на период до 2024 года». URL: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001201805070038> (дата обращения: 13.01.2019).
On the national goals and strategic objectives of the development of the Russian Federation for the period up to 2024: Decree of the President of the Russian Federation of 7 May 2018, No. 204. URL: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001201805070038> (date of access: 13.01.2019).

Поступила в редакцию 22.03.2019.

HYGIENIC ASPECTS OF LABOR ACTIVITY OF WORKERS OF THE RAILWAY DEPARTMENTAL SECURITY FORCES

E.B. Anishchenko, L.V. Trankovskaya, A.A. Vazhenina
Pacific State Medical University (2 Ostryakova Ave. Vladivostok 690002 Russian Federation)

Objective: to develop preventive activities to prevent changes in health of officers of departmental security service of railway transport.

Methods: We performed a comprehensive hygienic assessment of work conditions in work places of 1378 people. The state of health was assessed according to incidence rates with temporary disability according to N.V. Dogle and A.Ya. Yurkevich methodology, and according to the results of periodic medical examinations. Materials for the study of diseases with temporary disability were forms of temporary disability, medical records of outpatients. The study of non-professional potential risk factors for health disorders was carried out using the 'Questionnaire on the study of conditions and lifestyle factors'.

Results: We identified leading production factors that determine harmful working conditions and can have an adverse effect on health. The main occupational groups related to the protection of railway facilities, cargo and transport show a high category of occupational health risk for workers. A high level of morbidity with temporary disability among the representatives of the production staff of departmental security service of railway transport has been determined. We detected significant correlations between potential risk factors and incidence rates with temporary disability. We identified priority professional and non-professional factors that influence the incidence rate.

Conclusions: We developed, scientifically substantiated and implemented a system of measures to prevent the adverse influence of production factors on the health of departmental railway transport workers.

Keywords: railway departmental security service, working conditions, state of health, prevention

© Важенина А.А., Транковская Л.В., Анищенко Е.Б., Иванова И.Л., 2019

УДК 613.6:614.255.3

DOI: 10.17238/PmJ1609-1175.2019.3.46-51

Комплексная гигиеническая оценка условий труда специалистов лабораторий санитарно-гигиенического профиля

А.А. Важенина, Л.В. Транковская, Е.Б. Анищенко, И.Л. Иванова

Тихоокеанский государственный медицинский университет (690002, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2)

Цель: оценка условий труда работников испытательного лабораторного центра (ИЛЦ) учреждения Роспотребнадзора для научного обоснования профилактических мер по сохранению их здоровья. **Материал и методы.** Работа выполнена на 116 рабочих местах специалистов отдела санитарно-гигиенических лабораторных исследований (СГЛИ) ИЛЦ с применением гигиенических, лабораторно-инструментальных, социологических и статистических методов. Проведены измерения химических и физических факторов производственной среды. Гигиеническая оценка осуществлена в соответствии с требованиями «Руководства по гигиенической оценке факторов рабочей среды и трудового процесса. Критерии и классификация условий труда». **Результаты.** Определен комплекс вредных производственных факторов на рабочих местах и дана общая гигиеническая оценка условий труда основных профессиональных групп отдела СГЛИ. Установлен итоговый класс условий труда – вредный, 1-й степени (класс 3.1). **Заключение.** Условия труда на рабочих местах сотрудников отдела в зависимости от степени превышения гигиенических нормативов способны оказать неблагоприятное действие на организм и вызвать функциональные изменения, прекращающиеся при прерывании контакта с вредными факторами.

Ключевые слова: испытательный лабораторный центр, санитарно-гигиенические лабораторные исследования, класс условий труда, профилактика

Охрана и укрепление здоровья населения, увеличение продолжительности жизни, продление трудоспособного возраста входят в число стратегических направлений развития России [3, 8]. Известно, что нерациональные режимы труда и отдыха оказывают неблагоприятное влияние на состояние здоровья работающего населения и способствуют росту производственно обусловленной патологии, вносят вклад в показатели заболеваемости и смертности от общих (непрофессиональных) болезней [2, 7].

Деятельность испытательного лабораторного центра (ИЛЦ) Федерального бюджетного учреждения здравоохранения «Центр гигиены и эпидемиологии» направлена на обеспечение лабораторными исследованиями, испытаниями, измерениями управления Роспотребнадзора для осуществления его надзорных и контрольных функций [4]. Качественное выполнение исследований предполагает внедрение и использование современных технологий, методик, средств измерений и вспомогательного оборудования, рабочих инструментов, разнообразных веществ и материалов. Можно предположить, что при этом на сотрудников ИЛЦ воздействует комплекс разнообразных вредных факторов производственной среды и трудового процесса. Указанное обстоятельство требует изучения условий труда работников лабораторного звена. В доступных источниках информация о гигиенической оценке условий труда специалистов ИЛЦ учреждений Роспотребнадзора отсутствует [1].

Цель настоящего исследования заключалась в оценке условий труда работников одного из наиболее крупных подразделений ИЛЦ ФБУЗ «Центр гигиены

и эпидемиологии в Приморском крае» – отдела санитарно-гигиенических лабораторных исследований (СГЛИ), для научного обоснования профилактических мер по сохранению здоровья сотрудников.

Материал и методы

Проведено исследование уровней воздействия факторов производственной среды и трудового процесса и выполнена их комплексная гигиеническая оценка. Работа реализована с применением гигиенических, лабораторно-инструментальных, социологических и статистических методов.

Гигиенической оценке подлежали рабочие места в отделе СГЛИ, который состоит из нескольких структурных единиц, обеспечивающих санитарно-гигиенические, в том числе токсиколого-гигиенические, исследования: лаборатория исследований пищевых продуктов, лаборатория исследований воды, лаборатория физико-химических методов исследований, лаборатория исследований воздушной среды, лаборатория токсиколого-гигиенических исследований и экспертизы. Обследованы 116 рабочих мест врачей и специалистов с высшим образованием (врачей СГЛИ, биологов, химиков-экспертов, инженеров по охране окружающей среды, инженеров) и среднего медицинского персонала (фельдшеров-лаборантов). Предварительно осуществлена идентификация потенциально вредных факторов производственной среды и трудового процесса на рабочих местах. Изучены техническая документация на эксплуатируемое оборудование, технологическая документация и характеристики технологического процесса, должностные инструкции, характеристики используемых

материалов и сырья (химические реактивы), паспорта и сертификаты соответствия требованиям на средства измерений, испытательное и вспомогательное оборудование, стандартные образцы, результаты ранее проведенных исследований и измерений вредных и/или опасных факторов. Помимо этого, рабочие места обследованы путем осмотра и ознакомления с трудовыми операциями, фактически выполняемыми работниками в штатном режиме, и дополнительно – путем опроса сотрудников и их непосредственных руководителей.

Выполнены лабораторно-инструментальные исследования химических и физических факторов производственной среды. Определено содержание вредных химических веществ в воздухе рабочей зоны. При этом выбор приоритетных показателей сделан с учетом специфики производственных процессов. Исследованы максимально разовые концентрации кислот, гидрохлорида, едких щелочей, аммиака, хлора, формальдегида, гидроксibenзола, бензола, метилбензола, этоксиэтана, этанола, гексана, пропан-2-она. Измерены и рассчитаны среднесменные значения концентраций метилбензола, пропан-2-она, этанола, этоксиэтана, бензола, гексана, гидроксibenзола. Произведены расчеты комбинации веществ: ортофосфористой, серной, азотной, этановой (уксусной) кислот, гидрохлорида. Измерены уровни производственного шума, общей вибрации, параметров микроклимата, световой среды, неионизирующих электромагнитных полей и излучений. Кроме того, выполнен хронометраж рабочей смены. В последующем дана гигиеническая оценка производственных факторов, а также общая гигиеническая оценка условий труда в соответствии с Р.2.2.2006–05: «Руководство по гигиенической оценке факторов рабочей среды и трудового процесса. Критерии и классификация условий труда».

Для оценки влияния факторов рабочей среды и трудового процесса были использованы следующие нормативные документы: «Руководство по гигиенической оценке факторов рабочей среды и трудового процесса. Критерии и классификация условий труда» (Р.2.2.2006–05), ГОСТ 12.1.005–88 ССБТ «Общие санитарно-гигиенические требования к воздуху рабочей зоны» (с изменениями № 1 от 20.06.2000 г. № 159–ст), ГОСТ 12.1.014–84 ССБТ «Воздух рабочей зоны. Метод измерения концентрации вредных веществ индикаторными трубками» (с изменениями № 1 от 1990 г. – ИУС 7–90), МУК 4.1.2468–09 «Измерение массовых концентраций пыли в воздухе рабочей зоны предприятий горнорудной и нерудной промышленности», ГОСТ Р ИСО 9612–2013 «Акустика. Измерения шума для оценки его воздействия на человека. Метод измерений на рабочих местах», ГОСТ 12.1.012–2004 «Вибрационная безопасность. Общие требования», ГОСТ 24940–2016 «Здания и сооружения. Методы измерения освещенности», ГОСТ 33393–2015 «Здания и сооружения. Методы измерения коэффициента пульсации освещенности», ГОСТ 26824–2010 «Здания и сооружения. Методы измерения яркости»,

СП 131.13330 (2012), актуализированная редакция СНиП 23–01–99 «Строительная климатология», ГН 2.2.5.3532–18 «Предельно допустимые концентрации (ПДК) вредных веществ в воздухе рабочей зоны», СанПиН 2.2.4.3359–16 «Санитарно-эпидемиологические требования к физическим факторам на рабочих местах», СанПиН 2.2.2/2.4.1340–03 «Гигиенические требования к персональным электронно-вычислительным машинам и организации работ».

Обработка результатов исследований проведена методами статистического анализа данных [5]. Для проверки гипотезы о нормальном распределении использованы критерии Шапиро–Уилка и Колмогорова–Смирнова. Описание количественных признаков представлено в виде $M \pm m$, где M – среднее арифметическое, m – стандартная ошибка среднего арифметического. Статистическая обработка выполнена с помощью пакета прикладных программ Statistica 6, модулей «Основные статистики и таблицы», «Описательная статистика», а также MS Excel.

Результаты исследования

При изучении содержания вредных веществ в воздухе рабочей зоны установлено, что к числу факторов, воздействующих на работников лабораторий, относятся химические вещества и аэрозоли преимущественно фиброгенного действия. Это обусловлено использованием в технологическом процессе реактивов и реагентов 1–4-го классов опасности (кислоты, щелочи, соли металлов, органические соединения и т.д.), выделяющихся в воздух рабочей зоны. Во время следования на объект специалисты в кабине служебного автомобиля контактируют с источниками аэрозолей фиброгенного действия, алифатическими предельными углеводородами, оксидами углерода и оксида азота.

Фактические значения показателей загрязнения воздуха (комбинация кислот) на рабочих местах инженеров по охране окружающей среды в лаборатории исследований воздушной среды превышали гигиенические нормативы в 1,2 раза. В воздухе рабочей зоны химиков-экспертов и фельдшеров-лаборантов в лаборатории исследований воды, химиков-экспертов, биологов и врачей по санитарно-гигиеническим лабораторным исследованиям в лаборатории исследования пищевых продуктов содержание комбинации кислот превышало гигиенические нормативы в 1,2 и в 1,7 раза, соответственно (табл. 1).

Одновременно перечисленные профессиональные группы работников подвергались воздействию общей вибрации: 1-я категория (транспортная), широкополосная (по характеру спектра), колеблющаяся во времени (1,5 часа от времени рабочей смены). Измеренные эквивалентные скорректированные уровни виброускорения по осям X, Y и Z находились в пределах $103,0 \pm 2,2$, $102,0 \pm 2,2$ и $108,0 \pm 2,2$ дБ, соответственно (т.е., условия труда по фактору производственной вибрации оценены как допустимые – 2 класс).

Таблица 1

Содержание вредных веществ в воздухе рабочей зоны отдела СГЛИ

Рабочее место (место измерения)	Определяемое вещество	Норматив ^а , мг/м ³		Концентрация, мг/м ³		Класс условий труда
		ПДК	ОБУВ	макс.	средняя	
1	2	3	4	5	6	7
Инженер по охране окружающей среды (лаборатория исследований воздушной среды)	Аммиак	20,0	–	20,0	–	2
	Этановая кислота+; (уксусная кислота)	5,0	–	0,3	–	2
	Хлор	1,0	–	0,7	–	2
	Гидрохлорид (соляная кислота)	5,0	–	2,0	–	2
	Серная кислота	1,0	–	0,5	–	2
	Азотная кислота	2,0	–	0,5	–	2
	Серы диоксид	10,0	–	2,5	–	2
	Азота диоксид	2,0	–	1,5	–	2
	Щелочи едкие ^б	0,5	–	0,3	–	2
	Пропан-2-он (ацетон)	800,0	200,0	200,0	150,0	2
	Комбинация кислот ^в	1,0	–	1,2	–	3.1
	Углеводороды ^г	900,0	300,0	300,0	56,5	2
	Углерода оксид	20,0	–	<10,0	–	2
	Азота оксиды ^д	5,0	–	<2,0	–	
АПФД ^е	–	4,0	–	0,1	2	
Химик-эксперт (лаборатория исследований воды)	Азотная кислота	2,0	–	0,5	–	2
	Серная кислота	1,0	–	0,5	–	2
	Этановая кислота+; (уксусная кислота)	5,0	–	0,3	–	2
	Хлор	1,0	–	0,7	–	2
	Гидрохлорид	5,0	–	2,0	–	2
	Гексан	900,0	300,0	300,0	75,0	2
	Комбинация кислот ^в	1,0	–	1,2	–	3.1
Фельдшер-лаборант (лаборатория исследований воды)	Азотная кислота	2,0	–	0,5	–	2
	Серная кислота	1,0	–	0,5	–	2
	Этановая кислота+; (уксусная кислота)	5,0	–	0,3	–	2
	Хлор	1,0	–	0,7	–	2
	Гидрохлорид	5,0	–	2,0	–	2
	Гексан	900,0	300,0	300,0	75,0	2
	Комбинация кислот ^в	1,0	–	1,2	–	3.1
Биолог (лаборатория исследований воды)	Азотная кислота	2,0	–	0,5	–	2
	Серная кислота	1,0	–	0,5	–	2
	Гидрохлорид	5,0	–	0,5	–	2
	Этановая кислота+; (уксусная кислота)	5,0	–	0,3	–	2
	Хлор	1,0	–	0,7	–	2
	Щелочи едкие ^б	0,5	–	0,3	–	2
	Гидроксибензол (фенол)	1,0	0,3	0,3	0,1	2
	Углеводороды ^г	900,0	300,0	<150,0	<37,5	2
	Комбинация кислот ^в	1,0	–	0,9	–	2
Комбинация кислот ^в ; щелочи едкие ^б	1,0	–	1,5	–	3.1	

^а Предельно допустимые концентрации по ГН 2.2.5.3532–18 «Предельно допустимые концентрации (ПДК) вредных веществ в воздухе рабочей зоны», ОБУВ – ориентировочный безопасный уровень воздействия.

^б Растворы в пересчете на гидроксид натрия.

^в Этановая кислота+ (уксусная кислота), гидрохлорид, серная кислота, азотная кислота, ортофосфористая кислота и др.

^г Алифатические предельные C1–10 (в пересчете на углерод).

^д В пересчете на NO₂.

^е Аэрозоли преимущественно фиброгенного действия – кремния диоксид кристаллический, 4%.

Таблица 1 (окончание)

Содержание вредных веществ в воздухе рабочей зоны отдела СГЛИ

1	2	3	4	5	6	7
Химик-эксперт, биолог (лаборатория исследований пищевых продуктов)	Формальдегид	0,5	-	0,2	-	2
	Хлор	1,0	-	0,7	-	2
	Ортофосфорная кислота	0,4	-	0,2	-	2
	Азотная кислота	2,0	-	0,5	-	2
	Серная кислота	1,0	-	0,5	-	2
	Гидроксибензол (фенол)	1,0	0,3	0,3	0,1	2
	Щелочи едкие ^б	0,5	-	0,4	-	2
	Бензол	15,0	5,0	5,0	2,5	2
	Метилбензол (толуол)	150,0	50,0	<25,0	<12,5	2
	Этоксигетан (диэтиловый спирт)	900,0	300,0	100,0	50,0	2
	Этанол	2000,0	1000,0	300,0	150,0	2
	Гексан	900,0	300,0	<100,0	<50,0	2
	Пропан-2-он (ацетон)	800,0	200,0	150,0	75,0	2
	Гидрохлорид (соляная кислота)	5,0	-	2,0	-	2
	Этановая кислота+; (уксусная кислота)	5,0	-	0,3	-	2
	Аммиак	20,0	-	20,0	-	2
	Комбинация кислот ^в	1,0	-	1,71	-	3,1
Комбинация «формальдегид и гидроксибензол»	1,0	-	0,8	-	2	
Врач по СГЛИ (лаборатория исследований пищевых продуктов)	Формальдегид	0,5	-	0,25	-	2
	Хлор	1,0	-	0,7	-	2
	Ортофосфорная кислота	0,4	-	0,2	-	2
	Азотная кислота	2,0	-	0,5	-	2
	Серная кислота	1,0	-	0,5	-	2
	Гидроксибензол (фенол)	1,0	0,3	0,3	0,1	2
	Щелочи едкие ^б	0,5	-	0,4	-	2
	Бензол	15,0	5,0	5	2,5	2
	Метилбензол (толуол)	150,0	50,0	<25,0	<12,5	2
	Этоксигетан (диэтиловый спирт)	900,0	300,0	100,0	50,0	2
	Этанол	2000,0	1000,0	300,0	150,0	2
	Гексан	900,0	300,0	<100,0	<50,0	2
	Пропан-2-он (ацетон)	800,0	200,0	150,0	75,0	2
	Гидрохлорид	5,0	-	2,0	-	2
	Этановая кислота+; (уксусная кислота)	5,0	-	0,3	-	2
	Аммиак	20,0	-	20,0	-	2
	Комбинация кислот ^в	1,0	-	1,7	-	3,1
Комбинация «формальдегид и гидроксибензол»	1,0	-	0,8	-	2	
Инженеры, фельдшеры-лаборанты (кабина автомобиля)	Углеводороды ^г	900,0	300,0	300,0	56,2	2
	Углерода оксид	20,0	-	<10,0	-	2
	Азота оксиды ^д	5,0	-	<2,0	-	2
	АПФД ^е	-	4,0	-	0,1	2

^а Предельно допустимые концентрации по ГН 2.2.5.3532-18 «Предельно допустимые концентрации (ПДК) вредных веществ в воздухе рабочей зоны», ОБУВ – ориентировочный безопасный уровень воздействия.

^б Растворы в пересчете на гидроксид натрия.

^в Этановая кислота+ (уксусная кислота), гидрохлорид, серная кислота, азотная кислота, ортофосфористая кислота и др.

^г Алифатические предельные C1-10 (в пересчете на углерод).

^д В пересчете на NO₂.

^е Аэрозоли преимущественно фиброгенного действия – кремния диоксид кристаллический, 4%.

Таблица 2

Общая гигиеническая оценка условий труда
основных профессиональных групп отдела СГЛИ

Производственный фактор	Профессиональная группа ^а				
	1	2	3	4	5
	Классы условий труда ^б				
Химический	3.1	3.1	3.1	3.1	3.1
АПФД ^а	–	–	–	2	2
Шум	2	2	2	2	2
Вибрация общая	–	–	–	2	2
Неионизирующие излучения	2	2	2	2	2
Микроклимат	2	2	2	2	2
Световая среда	2	2	2	2	2
Тяжесть трудового процесса	2	2	2	2	2
Напряженность трудового процесса	2	2	2	2	2
Общая оценка:	3.1	3.1	3.1	3.1	3.1

^а 1 группа – врачи СГЛИ, 2 группа – химики-эксперты, 3 группа – биологи, 4 группа – инженеры (в т.ч. по охране окружающей среды), 5 группа – фельдшеры-лаборанты.

^б Согласно Р 2.2.2006–05 «Руководство по гигиенической оценке факторов рабочей среды и трудового процесса. Критерии и классификации условий труда».

^в Аэрозоли преимущественно фиброгенного действия.

В работе лабораторий отдела санитарно-гигиенических лабораторных исследований используются современные средства измерений (газовые и жидкостные хроматографы, спектрофотометры, атомно-абсорбционные спектрофотометры и пр.), испытательное и вспомогательное оборудование (холодильники, вытяжные шкафы, центрифуги, приборы для отбора проб и т.д.), которые служат источниками производственного шума и электромагнитных излучений. На рабочих местах химиков-экспертов и врачей по санитарно-гигиеническим лабораторным исследованиям при работающем вентиляционном оборудовании шум характеризовался как непостоянный, колеблющийся во времени, уровень от 56,5±3,7 до 63,00±4,1 дБА. На рабочих местах пользователей персональными компьютерами регистрировался постоянный шум до 47,0±2,3 дБА (т.е., условия оценены как допустимые – 2 класс).

Также при работе с компьютером на персонал лабораторий воздействуют неионизирующие электромагнитные поля и излучения. Установлено, что фактическая напряженность электростатического (6,50±0,33 кВ/м) и электрического (6,1±0,1 В/м в диапазоне до 2 кГц и 1,7±0,04 В/м в диапазоне 2–400 кГц) полей, а также напряженность магнитного поля (8,1±0,2 нТл в диапазоне до 2 кГц и 4,3±0,2 нТл в диапазоне 2–400 кГц) на рабочих местах соответствовали требованиям санитарного законодательства (2 класс).

Производственное освещение на рабочих местах сотрудников отдела санитарно-гигиенических лабораторных исследований – совмещенное: естествен-

ное – боковое, через световые проемы на наружных стенах зданий; искусственное – комбинированное (общее – газоразрядными люминесцентными лампами, местное – растровыми типами светильников). Оценка параметров освещения, выполненная с учетом плоскости нормирования освещенности и разряда зрительных работ, соответствовала гигиеническим нормативам (2 класс). Производственный микроклимат – температура, относительная влажность, скорость движения воздуха – как в теплый, так и в холодный период года соответствовали требованиям санитарных правил и нормативов (2 класс).

Тяжесть трудового процесса на рабочих местах отдела санитарно-гигиенических лабораторных исследований обусловлена выполнением операций в фиксированной рабочей позе до 2 часов (при проведении отдельных видов исследований, при работе на компьютере), в позе стоя – до 3–4 часов (отдельные виды исследований и измерений). Стереотипные рабочие движения при локальной нагрузке обусловлены проведением исследований, работой на компьютере, ведением рабочей документации. Кроме того, регистрировалась физическая динамическая нагрузка до 1500 кг·м, масса поднимаемого и перемещаемого груза при чередовании с другой работой (до 2 раз в час) – 10 кг. Величина статической нагрузки за смену доходила до до 3600 кг·с, частота наклонов корпуса (вынужденных, более 30°) – до 30. Перемещения в пространстве, обусловленные технологическим процессом, по горизонтали и вертикали оказались незначительными: до 2 и 0,2 км, соответственно. Напряженность работы химиков-экспертов и врачей по СГЛИ обусловлена интеллектуальными, сенсорными и эмоциональными нагрузками. При оценке тяжести и напряженности трудового процесса установлен 2 класс условий труда.

Таким образом, был выделен комплекс вредных производственных факторов, и дана общая гигиеническая оценка условий труда основных профессиональных групп отдела СГЛИ «Центра гигиены и эпидемиологии» в Приморском крае. Общая оценка: класс условий труда вредный, 1-й степени – класс 3.1 (табл. 2).

Обсуждение полученных данных

Комплексная гигиеническая оценка условий труда на рабочих местах специалистов отдела СГЛИ ИЛЦ выявила вредные условия труда 3-го класса 1-й степени. Известно, что вредные условия труда в зависимости от степени превышения гигиенических нормативов оказывают неблагоприятное действие на организм. Класс 3.1 подразумевает незначительные функциональные изменения, увеличивающие риск повреждения здоровья и прекращающиеся при прерывании контакта с вредными факторами [6].

Полученные результаты обосновывают необходимость систематического контроля за факторами производственной среды и трудового процесса на

рабочих местах сотрудников ИЛЦ. Данные гигиенической оценки необходимы для обоснования и разработки комплекса мероприятий, направленных на улучшение условий труда и сохранение здоровья работников санитарно-гигиенического профиля, в том числе применения продуктов переработки бурых морских водорослей для снижения негативного влияния вредных производственных факторов.

Выводы

1. Условия труда на рабочих местах сотрудников отдела СГЛИ определены как вредные: класс 3.1.
2. Полученные результаты станут основой для дальнейшего изучения нарушений в состоянии здоровья работников ИЛЦ учреждений Роспотребнадзора. Инструментом для реализации научных изысканий должны стать современные методы неинвазивной донозологической диагностики.
3. Накопленные знания послужат базисом для уточнения приоритетных направлений профилактики нарушений здоровья сотрудников лабораторного звена, а также разработки и внедрения в практическое здравоохранение комплекса мер по сохранению и повышению уровня их здоровья.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература / References

1. Вазенина А.А., Транковская Л.В., Анищенко Е.Б. [и др.]. Особенности условий труда и состояние здоровья специалистов Роспотребнадзора // Тихоокеанский медицинский журнал. 2018. № 2. С. 33–36.
Vazhenina A.A., Trankovskaya L.V., Anishchenko E.B. [et al.]. Peculiarities of working conditions and health of specialists of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing // Pacific Medical Journal. 2018. No. 2. P. 33–36.
2. Горский А.А., Почтарева Е.С., Пилищенко В.А. [и др.]. О состоянии условий труда и профессиональной заболеваемости работников в Российской Федерации // Здоровье населения и среда обитания. 2014. № 2. С. 8–11.
Gorsky A.A., Pochtareva E.S., Pilishenko V.A. [et al.]. On the labor conditions and occupational diseases workers in the Russian Federation // Population Health and Life Environment. 2014. No. 2. P. 8–11.
3. Измеров Н.Ф. Концепция долгосрочного социально-экономического развития Российской Федерации на период до 2020 г. («стратегия 2020») и сохранение здоровья работающего населения России // Медицина труда и промышленная экология. 2012. № 3. С. 1–9.
Izmerov N.F. The concept of long-term social and economic development of the Russian Federation for the period until 2020 («strategy 2020») and the preservation of the health of the working population of Russia // Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology. 2012. No. 3. P. 1–9.
4. Положение о Федеральной службе по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека: Постановление Правительства Российской Федерации от 30 июня 2004 г. № 322 (в редакции Постановления Правительства Российской Федерации от 21 мая 2013 г. № 428).
Regulations on the Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare. Resolution of the Government of the Russian Federation from June 30, 2004, No. 322 (as amended by Resolution of the Government of the Russian Federation from May 21, 2013, No. 428).
5. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica. М.: Медиа Сфера, 2002. 312 с.
Rebrova O.Yu. Statistical analysis of medical data. Application of software package Statistica. Moscow: Media Sphere, 2002. 312 p.
6. Руководство по гигиенической оценке факторов рабочей среды и трудового процесса. Критерии и классификация условий труда. Руководство Р 2.2.2006-05. Утв. главным государственным санитарным врачом РФ 29 июля 2005 г. // Бюллетень нормативных и методических документов Госсанэпиднадзора. 2005. № 3.
Guidance on the hygienic assessment of factors of the working environment and the labor process. Criteria and classification of working conditions. Guideline R 2.2.2006-05. Approved Chief State Sanitary Doctor of the Russian Federation from July 29, 2005 // Bulletin of regulatory and methodological documents of the State Sanitary and Epidemiological Surveillance. 2005. No. 3.
7. Симонова Н.И., Низяева И.В., Степанов Е.Г. Актуальные проблемы оценки и управления профессиональными рисками в непродовольственных видах экономической деятельности // Медицина труда и промышленная экология. 2015. № 9. С. 132.
Simonova N.I., Nizyaeva I.V., Stepanov E.G. Actual problems of assessment and management of occupational risks in the non-productive economic activities individual professional risk assessment // Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology. 2015. No. 9. P. 132.
8. Указ Президента РФ от 7 мая 2018 г. № 204 «О национальных целях и стратегических задачах развития Российской Федерации на период до 2024 года».
On the national goals and strategic objectives of the development of the Russian Federation for the period up to 2024: Decree of the President of the Russian Federation from May 7, 2018, No. 204.

Поступила в редакцию 04.04.2019.

COMPLEX HYGIENIC ASSESSMENT OF WORKING CONDITIONS OF SPECIALISTS OF THE DEPARTMENT OF SANITARY AND HYGIENIC LABORATORY INVESTIGATIONS OF THE TEST LABORATORY CENTER

A.A. Vazhenina, L.V. Trankovskaya, E.B. Anishchenko, I.L. Ivanova
Pacific State Medical University (2 Ostryakova Ave. Vladivostok 690002 Russian Federation)

Objective: assessment of working conditions of employees of test laboratory center (TLC) of Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing to scientifically justify preventive measures for their health maintenance.

Methods: The study was done at 116 working places of specialists of the department of sanitary and hygienic laboratory investigations (SHLI) of TLC using hygienic, laboratory, sociological and statistical methods. Measurement of chemical and physical factors of occupational environment was done. Hygienic assessment was done according the "Guidelines on hygienic assessment of occupational environment factors and working process. Criteria and classifications of working conditions".

Results: We have determined a complex of occupational harmful factors and have assessed working conditions of basic professional groups of the department of SHLI. We have established final class of working conditions - harmful, 1st degree (class 3.1).

Conclusions: Working conditions at work places of department employees, depending on the extent to which hygienic standards are exceeded, can have an adverse effect on the body and cause functional changes that stop when contact with harmful factors is interrupted.

Keywords: test laboratory center, sanitary and hygienic laboratory investigations, class of work conditions, prevention

© Каблуков Д.А., Крукович Е.В., Плехова Н.Г., Догадина Н.А., Кузнецова О.О., Чудиновских Е.В., Кузьмина Т.Н., Хмельницкая Е.А., 2019

УДК 616.1/4-02-084:614

DOI: 10.17238/PmJ1609-1175.2019.3.52-56

Персонафицированный подход к оценке и коррекции факторов риска неинфекционной заболеваемости

Д.А. Каблуков¹, Е.В. Крукович¹, Н.Г. Плехова¹, Н.А. Догадина¹, О.О. Кузнецова¹, Е.В. Чудиновских¹, Т.Н. Кузьмина¹, Е.А. Хмельницкая²

¹ Тихоокеанский государственный медицинский университет (690002, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2),

² Владивостокский клинико-диагностический центр (690091, г. Владивосток, ул. Уборевича 30/37).

Цель: на основе скрининговых методов оценить факторы риска формирования отклонений в состоянии здоровья человека и определить методы их профилактики. **Материал и методы.** Обследовано 38 мужчин и 60 женщин в возрасте от 21 года до 60 лет, обратившихся в ВКДЦ в 2014–2015 гг. Проведена оценка анамнеза и факторов риска развития различных заболеваний, физического развития, функционального состояния сердечно-сосудистой системы, функции внешнего дыхания, обменных процессов и лабораторных показателей. На основании результатов комплексного обследования оценивалось фактическое питание, функциональные и адаптивные резервы организма. Каждому пациенту составлялась индивидуальная программа оздоровления. **Результаты.** Не имели факторов риска заболеваний всего 3% обследованных. Отягощенную наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям и обменным нарушениям 34,2% мужчин и 60% женщин, отягощенный наследственный анамнез по онкологическим заболеваниям – 18,4% мужчин и 5% женщин. 79,6% мужчин и женщин относятся к числу некурящих. Малоактивный образ жизни вели 10,5% мужчин и 11,6% женщин, смешанный – 65,8% мужчин и 66,7% женщин и активный – 23,7 и 21,7% мужчин и женщин, соответственно. **Заключение.** Один фактор риска определен у 16 человек в возрасте 21–40 лет. У 25,5% респондентов выявлены по два фактора риска. Сочетание трех факторов зарегистрировано в 23,5% случаев. У 17,3% респондентов имелось сочетание четырех, у 11,2% – пяти, у 1% – шести факторов риска. Сочетание семи факторов риска определено в 2,1% наблюдений. Основными факторами риска неинфекционных заболеваний в возрасте 21–60 лет можно назвать: избыточный вес, нерациональное питание, недостаточную физическую активность, курение, употребление алкоголя, гиперхолестеринемия, наследственную отягощенность, артериальную гипертензию и ожирение. Более чем у 2/3 пациентов регистрировалось влияние на организм более трех факторов риска.

Ключевые слова: неинфекционная заболеваемость, фактор риска, комплекс профилактических мероприятий

Сохранение здоровья индивидуума – одна из самых сложных проблем клинической и фундаментальной медицины. Известно, что здоровье человека определяется сложным воздействием целого ряда факторов [9]. Трактовка и определение термина «фактор риска» многогранна и дискуссионна. В данной работе используется следующее: факторы риска – это потенциально опасные для здоровья воздействия, повышающие вероятность развития заболеваний, их прогрессирования и неблагоприятного исхода. Факторы риска принято объединять в группы: социально-экономические (условия труда, жилищные условия, материальное благосостояние), социально-биологические (возраст родителей, пол ребенка, течение перинатального периода), экологические и природно-климатические (загрязнение среды обитания, уровень солнечной радиации, среднегодовая температура) и организационные, или медицинские (уровень, качество и доступность медико-социальной помощи) [1–4].

Организм ребенка наиболее подвержен воздействию неблагоприятных факторов внешней среды [10, 11]. По данным Ю.П. Лисицына [3], средний удельный вес влияния отдельных факторов на состояние здоровья населения составляет: в 49–53% случаев – образ

жизни (курение, употребление алкоголя, наркотиков, злоупотребление лекарствами, характер питания, условия труда, гиподинамия, материально-бытовые условия, семейное положение и др.), 17–20% – воздействие окружающей среды (природно-климатические факторы, качество объектов окружающей среды) и только 8–10% – состояние здравоохранения (своевременность и качество медицинской помощи, эффективность профилактических мероприятий). На генетические и биологические факторы приходится от 18 до 22%.

На современном этапе не существует единого способа измерения риска или представления его оценки. О возникновении риска правомерно говорить, если, во-первых, установлена научно аргументированная связь между нарушением состояния здоровья и анализируемым фактором (т.е. когда исследуемый фактор обладает опасными свойствами), а во-вторых, если имеется воздействие данного фактора на чувствительный организм. Риска без воздействия не существует. В данной работе рассмотрены отдельные факторы риска из группы медицинских, такие как физиологические и социогенетические (культурные). При анализе физиологических рисков выделяются их нозологические и системные классы. Социогенетические (культурные) риски разделяются на нравственные и гигиенические [5, 6].

Концепция ВОЗ по борьбе с социально значимыми неинфекционными заболеваниями прежде всего основывается на своевременной реализации мер индивидуальной, групповой и популяционной первичной профилактики, раннем выявлении и устранении медико-биологических и социально-поведенческих факторов риска здоровью. Это и считается основной целью 502 центров здоровья для взрослых и 193 центров здоровья для детей, созданных на территории Российской Федерации. Технология профилактического скрининга активно развивается с 2009 г. в 83 административных субъектах страны в рамках реализации нового направления национального проекта «Здоровье» [6].

Владивостокский клинично-диагностический центр (главный врач – А.А. Кабиева), работающий с 2009 г., создан из расчета обслуживания 200 тыс. прикрепленного населения. Миссия ВКДЦ: выявление заболеваний на ранней стадии, информирование населения о вредных и опасных для здоровья факторах риска заболеваний, формирование у людей ответственного отношения к здоровью и предупреждение осложнений. В центре осуществляется динамическое наблюдение за пациентами с выявленными факторами риска, проводятся групповые занятия в школах здоровья, тренажерном зале, организуются массовые мероприятия, направленные на профилактику заболеваний и формирование у населения здорового образа жизни.

Цель работы: на основе скрининговых методов оценить факторы риска формирования отклонений в состоянии здоровья человека и определить методы их профилактики.

Материал и методы

Обследовано 38 мужчин и 60 женщин в возрасте от 21 года до 60 лет, обратившихся в ВКДЦ в 2014–2015 гг. Возрастная периодизация: 21–30 лет – 23 человека (23,5 %, 10 мужчин и 13 женщин), 31–40 лет – 26 человек (25,5 %, 9 мужчин и 16 женщин), 41–50 лет – 32 человека (32,6 %, 12 мужчин и 20 женщин) и 51–60 лет – 18 человек (18,4 %, 7 мужчин и 11 женщин). Программа обследования включала:

- ♦ оценку анамнеза и факторов риска развития заболеваний;
- ♦ анализ физического развития;
- ♦ исследование функционального состояния сердечно-сосудистой системы;
- ♦ оценку риска заболеваний артерий нижних конечностей;
- ♦ исследование функции внешнего дыхания и обменных процессов;
- ♦ анализ лабораторных показателей (уровни холестерина и глюкозы крови).

Полученные результаты фиксировались в «Карте центра здоровья» (учетная форма № 025-ЦЗ/у). На

основании результатов комплексного обследования оценивались фактическое питание, функциональные и адаптивные резервы организма, анализировались факторы риска неинфекционных заболеваний, определялся прогноз. Каждому пациенту составлялась индивидуальная программа оздоровления, проводились беседы о здоровом образе жизни.

Результаты исследования

Отягощенную наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям и обменным нарушениям (сахарный диабет и ожирение) продемонстрировали 13 мужчин (34,2 % от общего числа мужчин) и 36 женщин (60 % от общего числа женщин). Отягощенный наследственный анамнез по онкологическим заболеваниям выявлен у 10 человек (7 мужчин и 3 женщины).

Курение, как поведенческий фактор риска, чаще регистрировалось среди мужчин: на момент обследования курили 15 % женщин (9 человек) и 28,9 % мужчин (11 человек). 79,6 % респондентов (78 человек) не курили; различий по этому показателю между возрастными группами не определялось. Алкоголь употребляли 63 человека (24 мужчины и 39 женщин – 63,1 и 65 %, соответственно).

Малоподвижный образ жизни вели 11, смешанный – 65 и активный – 22 человека. Распространенность малоподвижного образа жизни среди мужчин и женщин в идентичных возрастных группах различалась: этот фактор риска чаще встречается среди женщин (рис.).

Нарушение режима питания – одна из основных составляющих нездорового образа жизни. Среди опрошенных только 30 человек (31,6 и 30 % мужчин и женщин, соответственно) отметили нерегулярность питания. 18 мужчин (47,4 %) и 35 женщин (58,3 %) имели нормальную массу тела, ее избыток зарегистрирован в 28,9 и 24,9 % случаев, соответственно. Ожирение I ст. выявлено у 10 человек (5 мужчин и 5 женщин), ожирение II ст. – у 5 человек (2 мужчин и 3 женщины) и ожирение III ст. – у 2 человек (1 мужчина и 1 женщина). И только в двух случаях (1 мужчина и 1 женщина) обнаружен недостаток массы тела. Фактический осмотр и оценка физического развития показали, что

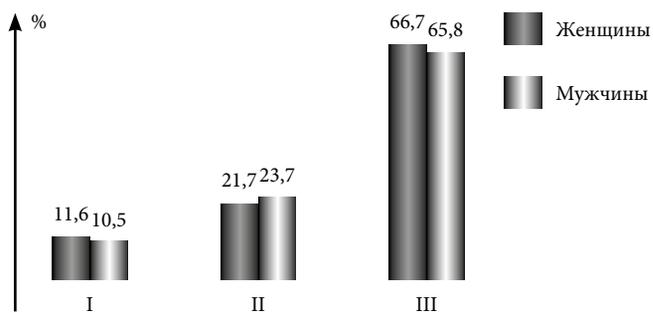


Рис. Сравнительный анализ поведенческого фактора: I – пассивный образ жизни, II – активный образ жизни, III – смешанный образ жизни.

избыточная масса тела и ожирение различной степени имелись у 50 и 40 % женщин. Как фактор риска избыточная масса тела у мужчин встречается чаще (2,6 %), чем у женщин (1,7 %).

Уровень артериального давления оценивали в соответствии с классификацией ВОЗ [3]. Повышенные цифры выявлены у 29,5 % обследованных (из них 21,1 % – мужчины). Артериальная гипертензия I ст. диагностирована у 9, артериальная гипертензия III ст. – у 2 человек. У 10 человек выявлена артериальная гипотензия (менее 100/80 мм рт. ст.). Мужчин с высоким нормальным артериальным давлением было на 12,8 % больше, чем женщин, но артериальная гипертензия на 1,2 % чаще регистрировалась среди женщин.

Гипергликемия натощак (>6,1 ммоль/л) обнаружена у двух женщин (3,3 %) и одного мужчины (2,6 %). Гиперхолестеринемия выявлена у 23 респондентов (49,9 %). В целом, в случайной выборке взрослой популяции гиперхолестеринемия диагностируется с одинаковой частотой как у мужчин, так и у женщин. С возрастом в популяции концентрация общего холестерина в крови пропорционально увеличивается [7]. На нашем материале у респондентов 21–30 лет средний показатель уровня общего холестерина равнялся 5,1 ммоль/л, то, а с 31–40 лет отмечалось его увеличение (причем эта тенденция была характерна и для мужчин, и для женщин).

Факторов риска возникновения различных заболеваний не имели всего 3 % обследованных. Суммируя вышесказанное, можно констатировать, что 11,2 % из общего числа пациентов вели малоподвижный образ жизни, а 30,6 % питались нерегулярно. У 11,2 % респондентов выявлена артериальная гипертензия, у 23,4 % – гиперхолестеринемия, у 3,1 % – гипергликемия. У 59 обследованных (60,2 %) была отягощена наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям и обменным нарушениям (сахарный диабет и ожирение), а также по онкопатологии. Избыточную массу тела имеют 26,5 % и ожирение – 17,4 % обследованных, курили – 20,4 % и употребляли алкоголь 64,3 % респондентов.

Обсуждение полученных данных

Один фактор риска (например, употребление алкоголя или наследственная отягощенность, или малоподвижный образ жизни, или нарушение режима питания) был определен в 16,3 % случаев (16 человек) в возрасте 21–40 лет. У 25,5 % обследованных выявлены два фактора риска: либо употребление алкоголя и нерегулярное питание, либо употребление алкоголя и наследственная отягощенность, либо курение и нерегулярное питание, либо курение и наследственная отягощенность, либо нерегулярное питание и избыток массы тела и другие комбинации. Сочетание трех факторов риска определено в 23,5 % случаев. В последней ситуации чаще встречались сочетание

отягощенной наследственности, употребления алкоголя и нерегулярного питания или избытка массы тела, или артериальной гипертензии, далее по частоте стояло сочетание курения, употребления алкоголя и нерационального питания или наследственной отягощенности, далее – гиперхолестеринемии, употребления алкоголя и малоподвижного образа жизни. В 17,3 % наблюдений выявлено сочетание четырех, в 11,2 % – пяти и в 1 % – шести факторов риска. Сочетание семи факторов найдено только у 2,1 % обследованных.

Таким образом, основными факторами риска развития неинфекционных заболеваний среди обследованных мужчин и женщин в возрасте 21–60 лет можно назвать избыточный вес, нерациональное питание, недостаточную физическую активность, курение, употребление алкоголя, гиперхолестеринемия, наследственную отягощенность, артериальную гипертензию и ожирение. Более чем у 2/3 пациентов регистрировалось влияние на организм более трех факторов риска.

С целью снижения влияния факторов риска использован персонифицированный подход, включавший изменение поведенческих паттернов, образа жизни, питания, физических нагрузок и др. Профилактический комплекс состоял из мероприятий, определенных величинами активного и реактивного сопротивления при биоимпедансометрии [4, 5, 7]. Компьютерная программа с помощью прогностических уравнений проводила анализ состава тела на основе четырехкомпонентной модели, включавшей оценку жировой массы и тощей массы, общей жидкости организма и активной клеточной массы. Именно эти показатели могут служить критериями адекватности питания при использовании различных вариантов диетотерапии. Редукция массы тела должна происходить преимущественно за счет снижения жировой массы, при этом активная клеточная масса не должна существенно изменяться, что достигается использованием сбалансированных по нутриентному составу базовых диет и разгрузок с адекватным содержанием белка в сочетании с соответствующим соматическому статусу режимом физической активности. Были использованы разработанные Н.С. Тумановой (2014) комплексы индивидуальных мероприятий [8].

Комплекс профилактических мероприятий № 1 для коррекции изменений на молекулярном уровне

Данный комплекс направлен на организацию питания, сбалансированного по белкам, липидам, витаминам и микроэлементам. Выявление причин изменения поведенческих реакций и их постепенная коррекция, формирование позитивной самооценки и мотивации на ведение здорового образа жизни включает:

♦ психотерапию (индивидуальные занятия с психологом);

- ♦ питание по схеме «светофор» (прием пищи 4–5 раз в день);
- ♦ способы кулинарной обработки (варка, тушение, запекание);
- ♦ коррекцию физической нагрузки;
- ♦ непрерывную ходьбу (40–60 мин. в среднем темпе ежедневно);
- ♦ оздоровительное плавание (два раза в неделю по 30–45 мин.);
- ♦ комплекс лечебной гимнастики (2–3 раза в неделю по 50–60 мин.).

Лечебная гимнастика направлена на улучшение деятельности дыхательной и сердечно-сосудистой систем, а также внутрибрюшных органов, на улучшение и нормализацию жирового и углеводного обмена, повышение физической работоспособности, обучение навыкам самостоятельных занятий лечебной физкультурой.

Дополнительно в данный комплекс вводятся витамины, так как усвоение некоторых микроэлементов без их участия затруднительно. Натуральные витамины, содержащиеся в продуктах питания, лучше усваиваются и медленнее выводятся, чем синтетические. Трех–четырёхразовый прием пищи позволяет поддерживать их содержание в организме на необходимом уровне. Распределить прием витаминов и других добавок необходимо максимально равномерно в течение суток. Длительность коррекции на данном уровне составляет два курса (весной и осенью), продолжающихся в среднем от 30 до 60 дней в зависимости от состава препарата.

Комплекс профилактических мероприятий № 2 для коррекции изменений на клеточном уровне

Комплекс направлен на улучшение водно-солевого обмена и устранение дисбаланса жидкостей в организме. Выявление причин изменения поведенческих реакций и их постепенная коррекция, формирование позитивной самооценки и мотивации на ведение здорового образа жизни включает:

- ♦ психотерапию (индивидуальные занятия с психологом);
- ♦ питание по схеме «светофор» (прием пищи 4 раза в день);
- ♦ способы кулинарной обработки (варка, тушение, запекание) с потреблением не более 5 г натрия в сутки;
- ♦ коррекцию физической нагрузки;
- ♦ непрерывную ходьбу (40–50 мин. в среднем темпе ежедневно);
- ♦ оздоровительное плавание (два раза в неделю по 30–45 мин.);
- ♦ комплекс лечебной гимнастики (2–3 раза в неделю по 40–50 мин.).

Лечебная гимнастика направлена на улучшение обмена веществ, расширение адаптационных возможностей кардиореспираторной и центральной нервной систем, повышение толерантности к различным видам

стресса, улучшение физической и психической работоспособности.

Комплекс профилактических мероприятий № 3 для коррекции изменений на тканевом уровне

Данный комплекс направлен на нормализацию состава тела: жировую и активную клеточные массы, выявление причин изменения поведенческих реакций и их постепенную коррекцию, формирование позитивной самооценки и мотивации на ведение здорового образа жизни. В данном комплексе предусмотрено питание по схеме «светофор». Выделено два варианта коррекции питания: а) питание в зависимости от дисбаланса в сторону увеличения основных показателей; б) питание в зависимости от дисбаланса в сторону уменьшения основных показателей. Комплекс также включает:

- ♦ психотерапию (индивидуальные занятия с психологом);
- ♦ коррекцию физической нагрузки;
- ♦ непрерывную ходьбу (30 мин. в среднем темпе ежедневно);
- ♦ оздоровительное плавание (два-три раза в неделю по 25–30 мин.);
- ♦ комплекс лечебной гимнастики (3–4 раза в неделю по 30 мин.).

Задачами лечебной гимнастики, входящей в состав этого комплекса, служат: усиление обмена веществ для создания энергетического баланса, нормализация жирового и углеводного обмена, улучшение состояния опорно-двигательного аппарата (в том числе укрепление мускулатуры брюшного пресса и спины), нормализация массы тела, усиление сократительной способности миокарда, улучшение психосоциальной адаптации. Ядром лечебного воздействия на организм пациента с увеличенной жировой массой считаются аэробные упражнения, которые развивают выносливость: дозированная ходьба, бег, плавание, танцы и гимнастика, работа на велоэргометре, бег на тредмиле и т.п.

Комплекс профилактических мероприятий № 4 для коррекции изменений на организменном уровне

Комплекс сконцентрирован на формировании мотивации к ведению здорового образа жизни. В нем предусмотрена не диетотерапия, а организация рационального питания и также питание по схеме «светофор».

Потребность в суточном количестве калорий зависит от возраста. Режим питания: прием пищи четыре раза в день. Способы кулинарной обработки: согласно возрастной группе. В комплекс включены:

- ♦ психотерапия (индивидуальные занятия с психологом);
- ♦ коррекция физической нагрузки;
- ♦ непрерывная ходьба (40–60 мин. в среднем темпе ежедневно);

- ♦ оздоровительное плавание (два раза в неделю по 30–45 мин.);
- ♦ посещение различных спортивных секций с целью расширения адаптационных возможностей организма и повышения толерантности к различным видам стресса.

Данные проведенного анализа подтверждают необходимость введения динамических исследований показателей здоровья в социально-гигиеническом мониторинге населения в качестве обязательного элемента.

Сегодня оценить индивидуальные риски развития различных заболеваний непосредственно невозможно. Это связано с тем, что степень индивидуальной подверженности к воздействию различных факторов колеблется от облигатной восприимчивости до полной устойчивости. Степень подверженности определяется индивидуальным состоянием систем защиты здоровья человека, а состояние систем защиты зависит от генетической и социогенетической гармоничности индивида и уровня знаний его врача.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература / References

1. Веремчук Л.В., Косолапов А.Б., Кики П.Ф. Природно-экологические условия жизнедеятельности населения Приморского края. Владивосток: Изд-во ДВГАЭУ, 2000. 158 с. Natural and ecological conditions of vital activity of the population of Primorsky Krai. Vladivostok: DVGAEU, 1998. 158 p.
2. Кочеткова Е.А., Бубнов О.Ю., Васильева Т.Г., Бельх О.А. Генетические аспекты остеопороза // Тихоокеанский медицинский журнал. 2005. № 2. С. 14–17. Kochetkova E.A., Bubnov O.Yu., Vasilieva T.G., Belykh O.A. Genetic aspects of osteoporosis // Pacific Medical Journal. 2005. No. 2. P. 14–17.
3. Лисицин Ю.П. Общественное здоровье и здравоохранение: учебник. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 512 с. Lisitsyn Yu.P. Obschestvennoe zdorovye I zdavoohranenie. Moscow: GEOTAR-Media, 2010. 512 p.
4. Николаев Д.В., Смирнов А.В., Бобринская И.Г., Руднев С.Г. Биоимпедансный анализ состава тела человека. М.: Наука, 2009. 392 с. Nikolaev D.V., Smirnov A.V., Bobrinskaja I.G., Rudnev S.G. Bioimpedance analysis of human body composition. Moscow: Nauka, 2009. 392 p.
5. Петри А., Сэбин К. Наглядная медицинская статистика / пер. с англ. под ред. В. П. Леонова. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 168 с. Petri A., Sjebin K. Visible medical statistics / ed. by V.P. Leonova. Moscow: GEOTAR-Media, 2009. 168 p.
6. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 10.06.2009 г. № 302н «О мерах по реализации постановления Правительства РФ от 18.05.2009 г. № 413». URL: <http://www.consultant.ru> (дата обращения: 05.03.2016). Order of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation of 10.06.2009 No. 302n «On measures to implement the RF Government Resolution No. 413 of May 18, 2009». URL: <http://www.consultant.ru>. (date of accessed: 03.05.2016).
7. Ростовцев В.Н., Улащик В.С. Физиологический полиморфизм и физиологические риски // Новости медико-биологических наук. 2011. Т. 3, № 2. С. 213–220. Rostovcev V.N., Ulashchik V.S. Physiological polymorphism and physiological risks // News of Medicobiological Sciences. 2011. Vol. 3, No. 2. P. 213–220.
8. Туманова Н.С. Оценка риска нарушений здоровья детей школьного возраста в зависимости от показателей липидного профиля: дис. ... канд. мед. наук. Владивосток, 2014. 174 с. Tumanova N.S. Assessment of the risk of violations of the health of school-age children, depending on the lipid profile: Edging. diss. Vladivostok, 2014, 174 p.
9. Abouelhoda M., Faquih T., El-Kalioby M., Alkuraya F. S. Re-visiting the morbid genome of Mendelian disorders // Genome Biology. 2016. Vol. 17. P. 235.
10. Wang Q., Iuliano-Burns S., Ghasem-Zadeh A. [et al.]. Rapid growth produces transient cortical weakness: a risk factor for metaphyseal fractures during puberty // J. Bone Miner. Res. 2010. Vol. 25, No. 7. P. 1521–1526.
11. Williams J.M., Currie C. Self-esteem and physical development in early adolescence: Pubertal timing and body image // J. Early Adolescence. 2000. Vol. 20. P. 129–149.

Поступила в редакцию 16.10.2018.

PERSONIFIED APPROACH TO ASSESSMENT AND CORRECTION OF RISK FACTORS OF NON-COMMUNICABLE DISEASES

D.A. Kablukov¹, E.V. Krukovich¹, N.G. Plehova¹, N.A. Dogadina¹, O.O. Kuznetsova¹, E.V. Chudinovskikh¹, T.N. Kuzmina¹, E.A. Khmel'nitskaya²

¹ Pacific State Medical University (2 Ostryakova Ave. Vladivostok 690002 Russian Federation), ² Vladivostok Clinical Diagnostic Center (30/37 Uborevicha St. Vladivostok 690091 Russian Federation)

Objective: assess risk factors and for the formation of deviations in human health and determine methods for their prevention using screening methods.

Methods: We examined 38 men and 60 women aged from 21 to 60 y.o., applied to Vladivostok Clinical Diagnostic Center for 2014–2015. We assessed the medical history and risk factors for the development of various diseases, physical development, the functional state of the cardiovascular system, respiratory function, metabolic processes and laboratory parameters. Based on the results of a comprehensive survey, the actual nutrition, functional and adaptive reserves of the body were evaluated. An individual program of recovery was drawn up for each patient.

Results: Only 3 % of patients did not have risk factors. 34.2 % of men and 60 % of women were hereditary tainted with cardiovascular diseases and metabolic disorders; 18.4 % of men and 5 % of women were hereditary tainted with oncological diseases. 79.6 % of men and women are non-smokers. 10.5 % of men and 11.6 % of women had sedentary lifestyle; 65.8 of men and 66.7 % had mixed lifestyle; and 23.7 % and 21.7 % of men and women, respectively, had active lifestyle.

Conclusions: One risk factor was determined in 16 people aged from 21 to 40 y.o. Two risk factors were determined in 25.5 % respondents. A combination of three factors was recorded in 23.5 % of cases. 17.3 % of respondents had a combination of four, 11.2 % had five, and 1 % had six risk factors. A combination of seven risk factors is defined in 2.1 % of cases. The main risk factors for non-communicable diseases at the age of 21–60 years old include: overweight, poor nutrition, physical inactivity, smoking, drinking alcohol, hypercholesterolemia, hereditary burden, hypertension and obesity. More than 2/3 of the patients had an impact on the body of more than three risk factors.

Keywords: non-communicable diseases, risk factors, complex of preventive measures

Pacific Medical Journal, 2019, No. 3, p. 52–56.

© Полежайева Г.Ц., Скурихина Ю.Е., Дзюба Г.Т., Терещенко О.О., Решетняк Е.А., 2019

УДК 616.936-036.22(571.63)

DOI: 10.17238/PmJ1609-1175.2019.3.57-59

Малярия. Эпидемиологические особенности в Приморском крае

Г.Ц. Полежайева¹, Ю.Е. Скурихина¹, Г.Т. Дзюба¹, О.О. Терещенко¹, Е.А. Решетняк²

¹ Тихоокеанский государственный медицинский университет (690002, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2),

² Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Приморскому краю (690950, г. Владивосток, ул. Сельская, 3)

Цель: систематизировать данные по распространению малярии в мире и Приморском крае и особенностям эпидемиологического процесса на фоне программы элиминации малярии и успехов региональной инициативы по предупреждению завоза и становления территориальных эпидемических очагов. **Материал и методы.** Работа выполнена на основе эпидемиологических методов исследования. Используются данные эпидемиологического наблюдения, результаты эпидемиологического обследования очагов по материалам карт эпидемиологического обследования, материалы докладов ВОЗ и партнеров о новом плане действий по активизации борьбы с малярией. **Результаты.** Завозные случаи малярии среди жителей Приморья стали регистрироваться ежегодно, начиная с 1997 г. Всего с 1996 по 2016 гг. зафиксировано 52 случая малярии, в том числе 20 случаев ее тропической разновидности и 32 случая трехдневной малярии. Наиболее высокие уровни заболеваемости отмечены в 1997, 1999, 2000 и 2002 гг. Эпидемиологическую значимость в формировании эндемических очагов в крае имеют комары *Anopheles hyrcanus*, заселенность водоемов личинками которых в луговых биотопах Приморья составляет 27,3%. **Заключение.** Усилия, направленные на элиминацию малярии в мире, требуют постоянной оценки маляриогенного потенциала отдельных регионов Приморского края, совершенствования эпидемиологического надзора и оперативности в реализации профилактических и противоэпидемических мероприятий на местном уровне.

Ключевые слова: малярия, заболеваемость, ретроспективный эпидемиологический анализ

Несмотря на значительный прогресс, достигнутый в борьбе с малярией, она остается острой проблемой во многих регионах мира. В 2017 г. зарегистрировано 219 млн случаев этого заболевания в 87 странах (преимущественно в Африке, Азии и Южной Америке), приведших к 435 тыс. смертей, в основном детей в возрасте до пяти лет в африканских странах, расположенных южнее Сахары [2]. В России за 2017 г. зарегистрировано около 100 завозных случаев малярии. В январе–феврале 2017 г. сообщалось о трех летальных исходах от этой инфекции в Свердловской, Самарской и Ульяновской областях (после туристических поездок в Индию, штат Гоа) [4].

Несмотря на достигнутые успехи по борьбе с малярией во всем мире за последние два года снижение заболеваемости этой инфекцией практически остановилось. Эпидемиологическая ситуация требует новых подходов к активизации мер для выхода на прежние темпы сокращения числа случаев заражения и смерти.

ВОЗ объявила инициативу, позволяющую силами самих стран расширить масштабы профилактики и лечения на территориях, неблагополучных по малярии, повысить объем финансирования, необходимого для борьбы с этой инфекцией. Стагнация снижения заболеваемости малярией требует конкретизации организационных, профилактических и противоэпидемических мероприятий в каждой отдельной стране. Глобальная техническая стратегия в отношении малярии, принятая в 2015 г. ВОЗ, определила дорожную карту борьбы с нею во всех эндемических странах, где наряду с мероприятиями по сокращению заболеваемости

и смертности внимание уделено и профилактике малярии на освобожденных от нее территориях. Девиз Всемирного дня борьбы с малярией 2018 г.: «Готовность победить малярию» [1].

Напряженная эпидемиологическая ситуация по малярии наблюдается также в странах Азиатско-Тихоокеанского региона, где Приморский край имеет статус важнейшей транспортной развязки. Туристические и товарные потоки через порты Приморья постоянно растут, что повышает риск завоза малярии. Актуальность этой проблемы для нашего региона определяется уровнем заболеваемости в мире и факторами, определяющими распространение этой инфекции.

Цель исследования: систематизировать данные по распространению малярии в мире и Приморском крае и особенностям эпидемиологического процесса на фоне программы элиминации малярии и успехов региональной инициативы по предупреждению завоза и становления территориальных эпидемических очагов.

Материал и методы

Использованы данные эпидемиологического наблюдения, результаты эпидемиологического обследования очагов по материалам карт эпидемиологического обследования, материалы докладов ВОЗ и партнеров о новом плане действий по активизации борьбы с малярией.

Результаты исследования

Завозные случаи малярии среди жителей Приморья стали регистрироваться ежегодно, начиная с 1997 г.

При этом наблюдались периоды высокой и низкой заболеваемости, которые были обусловлены активизацией заражаемости в эндемичных очагах на фоне нарушения или полного отсутствия химиопрофилактики среди лиц определенных профессиональных категорий – работников морского и воздушного транспорта, командированных в неблагополучные по малярии страны.

Анализ заболеваемости малярией населения Приморского края показал, что до 2016 г. сохранялась умеренно выраженная тенденция к ее снижению. Всего с 1996 по 2016 гг. зарегистрировано 52 случая малярии, в том числе 20 – ее тропической разновидности и 32 случая трехдневной малярии. Все эти инфекции были завозными. Наиболее высокий уровень заболеваемости отмечен в 1999 и 2000 гг. (11 случаев), и в 1997 и 2002 гг. (по 7 случаев). С 2003 по 2016 гг. ежегодно регистрировалось от одного до трех случаев тропической малярии (тип очагов – псевдоочаг). Наибольшее число случаев пришлось на заражения в Нигерии (27%), Индонезии (9,6%), Папуа–Новой Гвинее (7,7%), Индии (7,7%) и Корейской Народно-Демократической Республике (7,7%). Из стран ближнего зарубежья можно упомянуть Азербайджан (11,5%) и Таджикистан (7,7%) [3].

В эпидемический процесс вовлечены были работники морского и воздушного транспорта, командированные в неблагополучные по малярии страны, а также мигранты, прибывающие из-за рубежа. При этом 90% из заболевших составили граждане России, мужчины в возрасте от 20 до 45 лет, работники отечественных и иностранных судоходных компаний. Основной причиной инфицирования стало нарушение схемы химиопрофилактики и несоблюдение профилактических мер по разрыву путей передачи инвазии [5].

Анализ работы отделения паразитологических исследований ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Приморском крае», проведенный с целью контроля уровня лабораторной диагностики малярии, указывает на увеличение числа лиц, подлежащих обследованию, и положительных находок у больных с диагнозом «лихорадка неясной этиологии». Так, ежегодно в медицинских организациях Приморского края выявляется около 200 больных, подлежащих обследованию на малярию. Из них 21–23% – лица, прибывшие из эндемичных по малярии территорий или посетившие эндемичные страны в течение последних трех лет. Около 77–79% обращений приходится на лиц с неустановленным диагнозом, но с периодическими подъемами температуры. Группу риска формируют городские жители старше 15 лет.

Эндемичные очаги и местные случаи заражения на территории Приморского края не зарегистрированы, однако уровень восприимчивости и уязвимости отдельных районов неодинаков. К зоне повышенного риска по передаче малярии отнесены северные и центральные континентальные территории края,

где количество дней со среднесуточной температурой выше 16 °С составляет 90–120, и сезон возможной передачи инвазии длится 70–90 дней.

Наличие лекарственно устойчивых вариантов возбудителя и невосприимчивых к инсектицидам переносчиков в Юго-Восточной Азии могут создавать дополнительные сложности биологического характера: способствовать возникновению местных очагов малярии в районах выплода малярийных комаров. Кроме того, уязвимость территории Приморья увеличивается с прибытием мигрантов из Средней Азии, Китая, Кореи и других стран, где малярия эндемична.

Исследование по изучению состояния популяции кровососущих комаров в 36 природных биотопах на восьми административных территориях Приморского края и эпидемиологический анализ основных фенологических фаз развития кровососущих насекомых подтверждают, что в структурном составе фоновых видов комаров существенных изменений не произошло. Видовой состав комаров в сборах последних пяти лет представлен 11 видами, относящимися к четырем родам: *Aedes*, *Culex*, *Anopheles*, *Culiseta*. Учет насекомых в контрольных точках и открытых водоемах свидетельствует о наиболее высокой численности личинок в открытых водоемах острова Русский (102 экз./м²), Хасанского (58,9 экз./м²) и Черниговского (34,2 экз./м²) районов. Самый низкий показатель численности личинок комаров (20,2 экз./м²) зарегистрирован в Хорольском районе. Эпидемиологическую значимость в формировании эндемичных очагов в крае имеют комары *Anopheles hyrconus*, заселенность водоемов личинками которых в луговых биотопах Приморья составляет 27,3%.

Обсуждение полученных данных

Постоянный мониторинг глобальной маляриологической ситуации свидетельствует о сформировавшейся новой эпидемиологической обстановке в мире в связи с широкомасштабным распространением лекарственно-устойчивых возбудителей заболевания. В условиях массовой миграции населения проблема завоза малярии сохраняется и может иметь как клинические, так и эпидемиологические последствия. Несмотря на стагнацию заболеваемости малярией в мире отмечается ее рост на африканском континенте и в Индии. Глобальная техническая стратегия ВОЗ по борьбе с малярией на 2016–2020 гг. обеспечивает руководство и оказывает поддержку странам, эндемичным по малярии, в их стремлении бороться с болезнью, отводя значительную роль использованию сил самих стран в расширении программ профилактики. Приморье относится к территориям повышенного риска по вероятности завоза и распространения малярии. Это обусловлено геополитическим положением края, характеризующимся интенсивными международными транспортными связями со многими странами мира,

в том числе со странами Азиатско-Тихоокеанского экономического сотрудничества.

Анализ результатов исследования показал умеренную тенденцию к снижению количества случаев завозной малярии. Но при этом увеличилось число случаев завоза ее тропической разновидности из регионов с лекарственно-устойчивыми возбудителями. Среди групп риска преобладают работники морского и воздушного транспорта, выезжающие по роду своей деятельности в эндемичные по малярии страны: Сенегал, Камерун, Нигерию, Индию, Южную Корею, КНР и страны Африканского континента. Анализ районирования территории края по уязвимости и возможности формирования местных очагов малярии позволил отнести северные и центральные районы к зоне повышенного риска с учетом быстрого накопления среднесуточных температур, необходимых для становления сезона заражения и распространения инфекции.

Таким образом, усилия, направленные на элиминацию малярии в мире, требуют постоянной оценки маляриогенного потенциала отдельных регионов Приморского края, совершенствования эпидемиологического надзора и оперативности в реализации профилактических и противоэпидемических мероприятий на местном уровне.

Выводы

1. Малярия продолжает оставаться одной из эпидемиологически значимых проблем Приморского края. Это обусловлено возможностью завоза малярии из стран АТР, на которые приходится 10 % случаев заболеваемости малярией и 2 % случаев смерти, при быстром развитии и распространении устойчивости комаров к инсектицидам и резистентности возбудителя малярии к лекарственным препаратам, а также ежегодной регистрацией завозных случаев малярии на территорию края, отсутствием лимитирующих факторов для развития плазмодия в комарах и возможностью формирования эндемичных очагов.
2. В целях улучшения эпидемиологической обстановки по малярии необходимо обеспечить должный контроль над реализацией мер по предупреждению ее завоза из эндемичных стран и распространения на территории края в соответствии с СП 3.2.3215-14 «Профилактика паразитарных болезней на территории Российской Федерации». Следует активизировать мероприятия по предупреждению заражения малярией в организациях, командирующих сотрудников в страны тропического и субтропического пояса, и направляющих туристов в страны, эндемичные по малярии.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература / References

1. Всемирная организация здравоохранения. Глобальная техническая стратегия борьбы с малярией на 2016–2030 гг. URL: <https://www.who.int/malaria/publications/atoz/9789241564991/ru> (дата обращения: 12.02.2019).

World Health Organization. Global Technical Strategy for Malaria Control 2016–2030. URL: <https://www.who.int/malaria/publications/atoz/9789241564991/ru> (Accessed Feb. 12, 2019).

2. Всемирная организация здравоохранения. Малярия. Информационный бюллетень, 19.11.2018 г. URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/malaria> (дата обращения: 12.02.2019).
3. Ежегодный государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Приморском крае». Сайт Роспотребнадзора по Приморскому краю. URL: <http://25.rospotrebnadzor.ru/document> (дата обращения: 12.02.2019).
4. Ежегодный государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации». Сайт Роспотребнадзора. URL: <https://www.rospotrebnadzor.ru/documents> (дата обращения: 12.02.2019).
5. Попов А.Ф., Сергиев В.П., Иванис Е.А. Современное лечение малярии // Тихоокеанский медицинский журнал. 2003. № 4. С. 17–20.
Popov A.F., Sergiev V.P., Ivanis E.A. Modern treatment of malaria // Pacific Medical Journal. 2003. No. 4. P. 17–20.

Поступила в редакцию 12.04.2019.

MALARIA. EPIDEMIOLOGICAL FEATURES IN PRIMORSKY TERRITORY

G.Ts. Polezhaieva¹, Yu.E. Skurikhina¹, G.T. Dzyuba¹, O.O. Tereshchenko¹, E.A. Reshetnyak²

¹ Pacific State Medical University (2 Ostryakova Ave. Vladivostok 690002 Russian Federation), ² Office of the Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare in the Primorsky Territory (3 Selskaya St. Vladivostok 690950 Russian Federation)

Objective is to organize data on malaria incidence in the world and in Primorsky Territory and on characteristics of epidemiological process within the program of malaria elimination and success of regional initiative on control of imported and territorial epidemiological blocks.

Methods: The study has been done on the basis of epidemiological research methods. We used data of the epidemiological survey, results of epidemiological examination of blocks using materials of epidemiological records, materials of WHO reports on a new plan to control malaria.

Results: Imported malaria cases among the population of Primorsky Territory have been registered annually since 1997. 52 cases of malaria were registered in total from 1996 to 2016 including 20 cases of tropical malaria and 32 cases tertian malaria. The highest incidence rate was registered in 1997, 1999, 2000 and 2002. Mosquitos *Anopheles hyrcanus* have an epidemiological value in formation of endemic foci in Primorsky territory the population of water bodies whose larvae in the meadow biotopes of Primorye is 27.3%.

Conclusions: Effort to eliminate malaria in the world requires constant assessment of malaria potential of different regions of Primorsky Territory, improvement of epidemiological control and efficiency in implementing preventive and anti-epidemic measures at a local level.

Keywords: malaria, incidence, retrospective epidemiological analysis

© Трофимова Т.Н., Бакулина Е.Г., Рассохин В.В., Азовцева О.В., Беляков Н.А., 2019

УДК 616.98:578.828.6-06:616.831-073.756.8

DOI: 10.17238/PmJ1609-1175.2019.3.60-66

Лучевая семиотика поражений головного мозга при ВИЧ-инфекции с учетом иммунного статуса и антиретровирусной терапии

Т.Н. Трофимова¹⁻³, Е.Г. Бакулина^{1,2}, В.В. Рассохин^{1,3}, О.В. Азовцева⁴, Н.А. Беляков^{1,3}

¹ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова (197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8), ² Институт мозга человека им. Н.П. Бехтеревой (197376, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 9), ³ Институт экспериментальной медицины (197376, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 12), ⁴ Новгородский государственный университет им. Ярослава Мудрого (173003, г. Великий Новгород, ул. Б. Санкт-Петербургская, 41)

Цель: описать лучевую семиотику поражений головного мозга в зависимости от степени иммуносупрессии, обусловленной ВИЧ-инфекцией, и активности репликации вируса иммунодефицита человека. **Материал и методы.** Проанализированы результаты комплексного клиничко-лучевого обследования 300 ВИЧ-инфицированных взрослых пациентов, которым была выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга. Все пациенты были разделены на группы в зависимости от статуса антиретровирусной терапии (АРВТ), количества CD4-лимфоцитов в крови, а также от выявленных поражений головного мозга. В отдельную группу вошли пациенты с синдромом восстановления иммунной системы (СВИС). **Результаты.** Признаки ВИЧ-энцефалопатии обнаружены более чем у половины пациентов. Выявлен широкий спектр сопутствующих инфекций и оппортунистических заболеваний с поражением головного мозга. При нарастании иммуносупрессии отмечалось увеличение количества очаговых и диффузных изменений центральной нервной системы. При СВИС в мозге появлялись новые и увеличивались размеры старых очагов поражения, регистрировался сливной паттерн изменений вплоть до генерализации. СВИС был связан либо с началом АРВТ, либо с возобновлением ее после перерыва, при этом достоверно чаще визуализировались признаки атипичной прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии. **Заключение.** У большинства пациентов с ВИЧ-инфекцией выявлялись атрофические изменения, очаговые и диффузные поражения головного мозга. В случаях без АРВТ чаще встречались крупные очаги, определялись перифокальный отек и накопление контрастного препарата в зоне изменений центральной нервной системы, изменения нарастали при прогрессировании иммуносупрессии. Основным отличительным лучевым признаком поражения головного мозга при СВИС была острая воспалительная демиелинизация. Целесообразно расширение показаний и условий для проведения радиологических исследований головного мозга при подозрении на вовлечение его в патологический процесс или при первых признаках когнитивных или психоневрологических расстройств у пациентов с ВИЧ-инфекцией.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, центральная нервная система, синдром восстановления иммунной системы, магнитно-резонансная томография

Широкое внедрение антиретровирусной терапии (АРВТ) в клиническую практику существенным образом повлияло на течение ВИЧ-инфекции. Так, кардинально изменилась эпидемиология оппортунистических инфекционных поражений головного мозга, при этом лидирующие позиции стали занимать туберкулез и микст-инфекции. Такие заболевания, как церебральный токсоплазмоз, первичная лимфома центральной нервной системы (ЦНС) и прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия на сегодняшний день считаются проявлениями поздних стадий ВИЧ-инфекции, одновременно с этим отмечается снижение частоты летальных исходов от данной патологии [8].

Благодаря улучшению системной терапии и профилактике оппортунистической патологии возрастает продолжительность жизни пациентов с ВИЧ-инфекцией, что ведет к увеличению у них частоты соматических заболеваний [6]. ВИЧ-ассоциированные

нейрокогнитивные расстройства остаются распространенными проявлениями нарушений высшей нервной деятельности, но при успешной терапии характеризуются более мягким течением и прогрессируют чаще при неуспешной АРВТ или ее прерывании. Оппортунистические поражения головного мозга остаются одними из лидирующих причин неблагоприятных исходов ВИЧ-инфекции на фоне АРВТ [1].

В литературе до настоящего времени обсуждается способность проникновения в ЦНС через гематоэнцефалический барьер отдельных антиретровирусных препаратов и возможность ее использования с целью повышения эффективности лечения, а также при выборе схемы АРВТ [9, 13]. Наряду с работами, подтверждающими эффективность препаратов с высокой степенью проникновения через гематоэнцефалический барьер в отношении когнитивных нарушений [11], существуют исследования с прямо противоположными выводами [9].

Внимание специалистов также привлекает синдром восстановления иммунной системы (СВИС) на фоне АРВТ, который расценивается как парадоксальное ухудшение течения заболевания и развивается

Рассохин Вадим Владимирович – д-р мед. наук, профессор кафедры социально-значимых инфекций СПбГМУ, зав. лабораторией хронических вирусных инфекций отдела экологической физиологии ИЭМ; e-mail: ras-doc@mail.ru

в период от нескольких дней до нескольких месяцев от начала лечения [3]. Критерии диагностики СВИС: начало АРВТ или ее возобновление, выраженная иммуносупрессия в анамнезе (количество CD4-лимфоцитов менее 50 кл./мкл), повышение уровня CD4-лимфоцитов после начала/возобновления АРВТ, высокая вирусная нагрузка до начала лечения и быстрое ее снижение в ответ на терапию, необъяснимое ухудшение неврологического статуса и отрицательная динамика лучевой картины [14]. При вовлечении ЦНС в СВИС возникают поражения, выявляемые нейрорадиологическими методами и отличные от характерных симптомов того или иного сопутствующего заболевания или оппортунистической инфекции [7]. Специфические же лучевые симптомы вовлечения ЦНС в СВИС практически отсутствуют. В большинстве случаев в литературе рассматриваются магнитно-резонансные признаки отдельных оппортунистических инфекций ЦНС, на фоне которых разворачиваются структурные изменения при активации иммунитета [13, 14].

Цель исследования: описать лучевую семиотику поражений головного мозга в зависимости от степени иммуносупрессии, обусловленной ВИЧ-инфекцией, и активности репликации вируса иммунодефицита человека.

Материал и методы

Проанализированы данные комплексного клинко-лучевого обследования 300 ВИЧ-инфицированных взрослых (171 мужчина и 129 женщин), которым в 2012–2018 гг. была выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга. Больные находились на лечении в Центре по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями и в Клинической инфекционной больнице им. С.П. Боткина. У 192 человек (64 %) анамнез был отягощен употреблением инъекционных наркотиков.

Обследование также включало в себя сбор анамнеза, привлечение специалистов для детализации соматического, психиатрического и неврологического статусов, оценку тяжести основного и сопутствующих заболеваний. Всем пациентам проводились лабораторные исследования, включавшие определение уровня CD4-лимфоцитов и РНК вируса иммунодефицита человека. Диагноз был подтвержден иммуноферментным анализом с определением антител к вирусу иммунодефицита и иммуноблотингом. Оценка тяжести и стадирование заболевания осуществлялись на основании клинических проявлений, степени иммуносупрессии и активности репликации вируса [3]. Полученные данные анализировались с учетом АРВТ. При оценке степени проникновения антиретровирусных препаратов через гематоэнцефалический барьер использовалась шкала способности проникновения: от одного (минимальная) до четырех (максимальная) баллов [12].

МРТ выполнялась на томографах с величиной индукции магнитного поля 1,5 и 3 Тл. Стандартное

сканирование во всех случаях дополнялось внутривенным контрастным усилением. Обязательными были такие импульсные последовательности МРТ, как T2 FSE, T2 FLAIR, T1 SE, T1 FLAIR, DWI. В ряде случаев дополнительно применяли импульсные последовательности GRE и SWAN/SWI [7].

Дизайн исследования включал разделение общей группы на подгруппы в зависимости от приема АРВТ, выраженности иммуносупрессии, а также от наличия оппортунистических поражений головного мозга, в т.ч. неясной этиологии. В отдельную группу вошли пациенты со СВИС и с поражением ЦНС при СВИС. Поскольку томографических критериев данного состояния не существует, за основу при постановке диагноза принимали клинические признаки, сформулированные в ряде работ [7]. Выраженность иммуносупрессии оценивалась на основании уровня CD4-лимфоцитов в крови на момент радиологического обследования.

Анализ полученных данных проводился с использованием программного пакета Microsoft Excel. При статистической обработке вариационных рядов вычислялись средняя арифметическая, среднее квадратичное отклонение и стандартная ошибка. Достоверность различий оценивалась по критерию Стьюдента. Сравнение совокупностей по качественным признакам проводилась с использованием критерия χ^2 для анализа четырехпольных таблиц, при небольших выборках – χ^2 с поправкой Йейтса, с поправкой на правдоподобие и с точным критерием Фишера.

Результаты исследования

Средний возраст пациентов равнялся 38 ± 8 лет. Среди обследованных были лица как с недавно выявленной ВИЧ-инфекцией, так и с длительным стажем инфицирования. У большинства пациентов (70 %), направленных на МРТ головного мозга, имелись клинические признаки 4В стадии ВИЧ-инфекции (по российской клинической классификация). Количество CD4-лимфоцитов в крови в среднем составило 260 кл./мкл, вирусная нагрузка – $1g 5,5$ копий/мл. В зависимости от режима АРВТ пациенты были разделены на четыре группы (табл. 1).

Таблица 1

Режим АРВТ в группах исследования

Группа	Кол-во пациентов	
	абс.	%
Не получали АРВТ	72	24
Прервали лечение	50	17
АРВТ менее 6 мес. ^а	81	27
Регулярная АРВТ ^б	97	32
<i>Всего:</i>	300	100

^а В т.ч. 57 пациентов (70 % группы) не меняли схему и не прерывали АРВТ.

^б В т.ч. 51 пациент (53 % группы) не менял схему и не прерывал АРВТ.

Таблица 2
Поражение головного мозга у пациентов с ВИЧ-инфекцией по данным МРТ

Диагноз по МРТ	Кол-во наблюдений	
	абс.	% ^а
Изолированная ВИЧ-энцефалопатия ^б	65	22
ВИЧ-энцефалопатия с поражением БВ ^в	120	40
Оппортунистическая инфекция мозга	91	30

^а От общего числа наблюдений (n=300).

^б С диффузной атрофией вещества головного мозга.

^в С поражением белого вещества (БВ) или в сочетании с другим поражением головного мозга.

В 70 % случаев в схему АРВТ входили препараты с высокой проникающей способностью и 3–4-балльной активностью в спинно-мозговой жидкости. Среди лиц, менявших схему терапии, однократное назначение препаратов указанной категории позволяло включить их в эту группу. В 18 случаях (6 %) использовались препараты с низким коэффициентом проникновения через гематоэнцефалический барьер (1–2 балла).

Также были выделены три подгруппы пациентов в зависимости от количества CD4-лимфоцитов в крови: 1) более 350 кл./мкл – 78 человек (26 %), 2) от 100 до 350 кл./мкл – 98 человек (33 %), 3) менее 100 кл./мкл – 124 человека (41 %). Для 13 пациентов с подозрением на СВИС уровни CD4-лимфоцитов и вирусной нагрузки рассматривались в динамике для подтверждения или исключения диагноза.

При комплексном обследовании (неврологическое, люмбальная пункция с верификацией возбудителей, МРТ головного мозга) у 161 пациента был выявлен широкий спектр инфекционных поражений. Чаще диагностировались токсоплазмоз (46 человек, 15,3 %) и прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (16 человек, 5,3 %). Далее следовали криптококкоз (14 человек, 4,6 %), поражение вирусом Эпштейна-Барра (14 человек, 4,6 %), лимфомы (8 человек, 2,6 %), туберкулез (7 человек, 2,3 %) и микст-инфекции, что соответствует данным литературы [7]. Так как исследование спинно-мозговой жидкости выполнялось не во всех случаях, большую группу (46 человек, 15,3 %) сформировали нейроинфекции неясной этиологии. По результатам МРТ головного мозга признаки ВИЧ-энцефалопатии были выявлены в 185 случаях, она в 40 % этих наблюдений проявлялась не только расширением наружных и внутренних ликворных пространств, но и вовлечением в патологический процесс белого вещества головного мозга (табл. 2). Томографические признаки инфекционного поражения обнаруживались у 91 пациента (30 % от общего числа наблюдений), что свидетельствует о высокой частоте вовлеченности ЦНС в патологический процесс при ВИЧ-инфекции.

У 171 пациента с расширенными внутренними ликворными пространствами количество CD4-лимфоцитов в крови (232 ± 17 кл./мкл) статистически значимо отличалось от такового у 110 пациентов, где

изменения ликворных пространств отсутствовали (304 ± 30 кл./мкл). То есть атрофические изменения головного мозга усиливались по мере снижения уровня иммунокомпетентных клеток. При очаговых поражениях ЦНС (n = 136) концентрация CD4-лимфоцитов в крови (214 ± 19 кл./мкл) была достоверно меньше, чем при их отсутствии (n = 145; 303 ± 23 кл./мкл). У 47 человек с диффузными изменениями томографического сигнала от белого вещества головного мозга относительное количество CD4-лимфоцитов ($12 \pm 1,2$ %) оказалось значимо меньше, чем у остальных представителей общей группы ($15 \pm 0,8$ %).

Достоверной оказалась и разница в уровнях CD4-лимфоцитов в крови у пациентов с разным количеством очаговых изменений в головном мозге: чем глубже была иммуносупрессия, тем больше очагов определялось при МРТ. Так, при количестве очагов меньше пяти (110 случаев) уровень CD4-лимфоцитов составил 292 ± 27 кл./мкл, а их относительное количество – $16 \pm 1,1$ %, в случаях же с пятью и более очагами (112 наблюдений) – 212 ± 20 кл./мкл и $13 \pm 1,1$ %, соответственно (p < 0,05). Аналогичная связь прослеживалась между размером очагов и количеством CD4-лимфоцитов: большему размеру соответствовало меньшее содержание иммунокомпетентных клеток. Максимальное различие обнаруживалось при размерах очагов 2–3 см и более. Интересно отметить и некоторые анатомические особенности поражения головного мозга при усилении иммуносупрессии. Так, поражения внутренней и наружной капсул, таламуса, а также субтенториальные поражения (включая мозжечок), как правило, возникали при более низком уровне иммунокомпетентных клеток в крови (рис. 1).

В группе «Не получали АРВТ» очаги размером более 3 см регистрировались достоверно чаще, чем в группе «Регулярная АРВТ»: 28 и 8 % наблюдений, соответственно (p < 0,05, отношение шансов – 0,234,

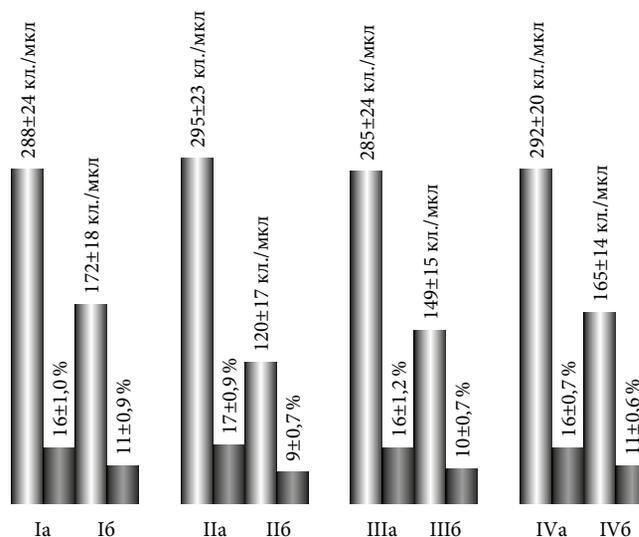


Рис. 1. Уровень CD4-лимфоцитов в крови при разной локализации очаговых изменений в головном мозге:

I – внутренняя и наружная капсулы, II – таламус, III – субтенториально, IV – мозжечок; а – без поражения, б – с поражением.

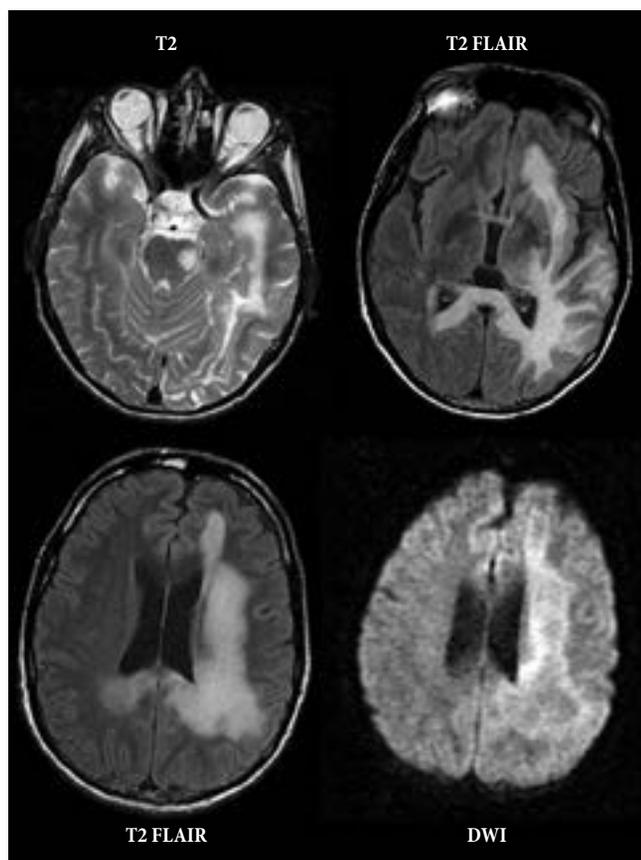


Рис. 2. Признаки инфекционного поражения ЦНС при СВИС: сливная зона изменений с краевым снижением диффузии вокруг нее в левом полушарии головного мозга у пациента 36 лет с уровнем CD4-лимфоцитов 4 кл./мкл, не получавшего АРВТ, за несколько недель до смерти. МРТ.

95 % доверительный интервал – 0,096–0,568). При МРТ здесь определялось краевое снижение диффузии вокруг зоны изменений вещества головного мозга (рис. 2), что считается одним из признаков поражения ЦНС при СВИС [14]. Также была установлена более высокая частота перифокального отека вокруг зоны изменений мозга у лиц, не получавших АРВТ, где отек был обнаружен у 18 из 72 человек (25 %), а в группе «Регулярная АРВТ» – у 9 из 97 (9 %): $p = 0,006$, отношение шансов – 0,307, 95 % доверительный интервал – 0,129–0,732. Учитывая, что перифокальный отек наиболее выражен при токсоплазмозе, можно предположить, что на фоне АРВТ токсоплазменная нейроинфекция встречается чаще.

В группе «Не получали АРВТ» патологическое накопление контрастного препарата оболочками и веществом головного мозга встречалось почти в два раза чаще: в 30 % против 17,5 % случаев в группе «Регулярная АРВТ»: $p < 0,05$, отношение шансов – 0,483, 95 % доверительный интервал – 0,234–0,997 (рис. 3). У пациентов, сообщивших о регулярном приеме АРВТ, на томограммах чаще встречались кисты и псевдокисты головного мозга, чем у ВИЧ-инфицированных, никогда не получавших АРВТ: 20 и 4 %, соответственно ($p = 0,003$, отношение шансов – 5,887, 95 % доверительный интервал – 1,676–20,685). На наш взгляд,

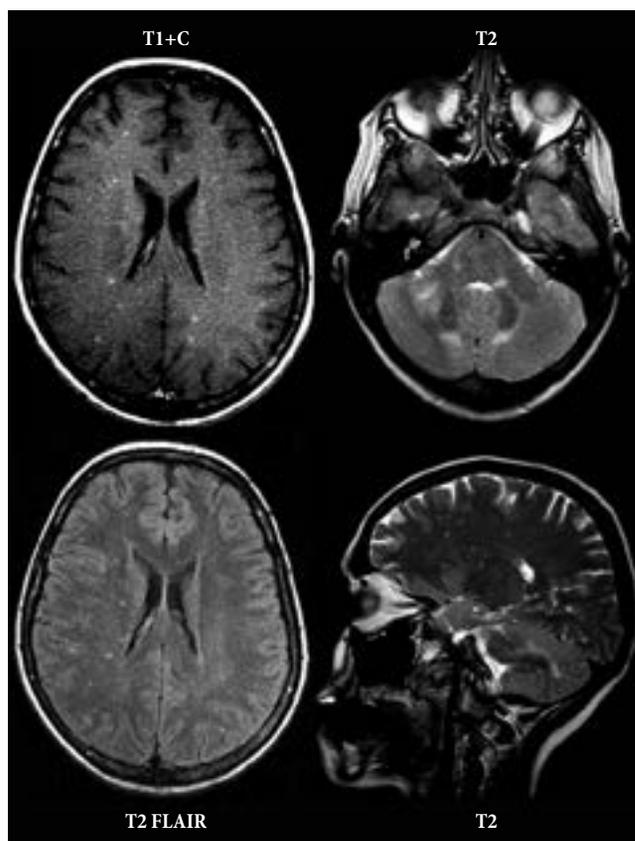


Рис. 3. Генерализованная цитомегаловирусная инфекция с поражением головного мозга:

появление очагов, накапливающих контраст через три месяца от начала АРВТ (отрицательная динамика клинико-лучевой картины сопровождалась снижением уровня CD4-лимфоцитов со 100 до 70 кл./мкл, что стало основанием для исключения СВИС). МРТ.

формирование псевдокист указывало на криптококкоз: так называемые «желатинозные псевдокисты», они образуются в результате слияния расширенных периваскулярных пространств, по которым распространяется возбудитель.

На основании обследования из всего контингента были выделены 13 пациентов с подозрением на СВИС, но только у 7 из них диагноз полностью соответствовал критериям этого синдрома [2]. Это были преимущественно мужчины (5 человек), двое из семи пациентов возобновили АРВТ после длительного перерыва, у остальных длительность специфической терапии не превышала шести месяцев. Во всех случаях наблюдалось ухудшение неврологического статуса, сопровождавшееся отрицательной динамикой МРТ-картины, которая в большинстве случаев указывала на прогрессирующую мультифокальную лейкоэнцефалопатию с увеличением размеров и числа очагов, интенсивным их контрастированием и признаками отека мозга [15].

Обсуждение полученных данных

Показаниями для радиологического исследования головного мозга у ВИЧ-инфицированных считаются клинические проявления и жалобы, связанные с признаками поражения центральной нервной системы.

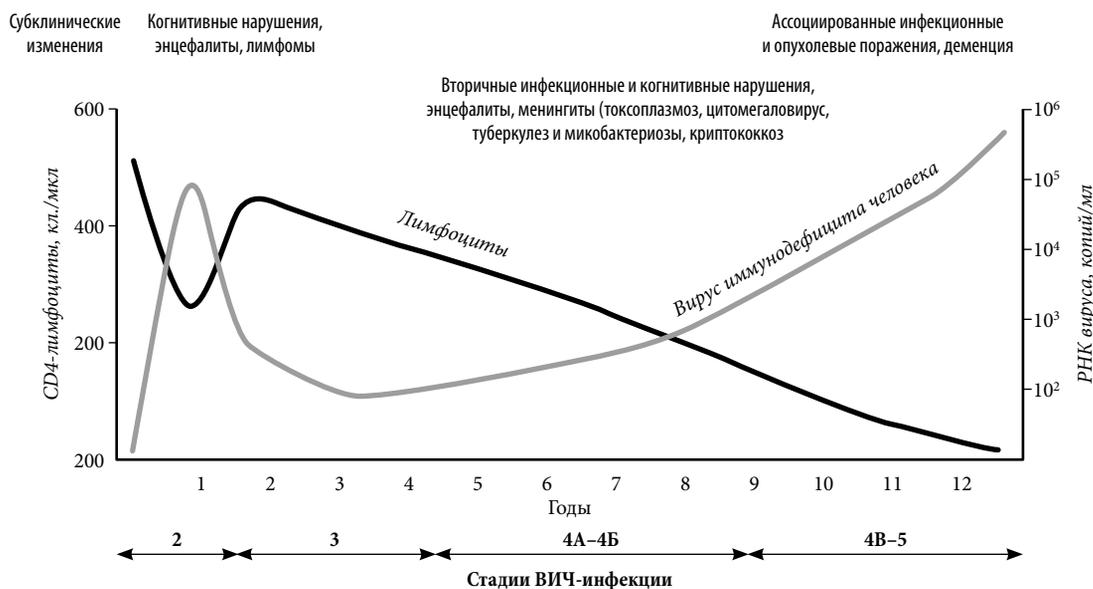


Рис. 4. Характер поражения головного мозга при ВИЧ-инфекции в зависимости от уровня иммуносупрессии.

Интенсивность этих проявлений пропорциональна иммуносупрессии и, как правило, сводится к СПИД-индикаторным заболеваниям. В ряде исследований продемонстрировано, что радиологические признаки при позитронно-эмиссионной томографии и магнитно-резонансной спектроскопии появляются уже в первые месяцы или годы после инфицирования вирусом иммунодефицита человека, свидетельствуя о развитии метаболических и структурных нарушений в различных отделах головного мозга [7, 10].

Результаты нашего исследования показывают, что магнитно-резонансное сканирование дает возможность выявлять очаговые и диффузные изменения в головном мозге, отражающие структурное повреждение его вещества, которое нарастает по мере декомпенсации заболевания. Прогрессирование иммуносупрессии и этих изменений (атрофии и очаговых повреждений) идет параллельно, имея, вероятно, общие патофизиологические предпосылки. Современные методы волюметрического анализа позволяют раньше МРТ обнаруживать существенное уменьшение объема головного мозга, сопровождающее иммуносупрессию при ВИЧ-инфекции [4]. АРВТ замедляет, но не останавливает полностью этот процесс, поскольку в качестве основных причин описанных изменений можно рассматривать не только иммуносупрессию и активную репликацию вируса, но и хроническое воспаление, инфекционные, токсические, аутоиммунные и другие факторы. АРВТ помогает уменьшить площадь повреждения тканей мозга, а значит, может применяться и с профилактической целью для снижения степени и выраженности поражения ЦНС. Также АРВТ может снижать проницаемость гематоэнцефалического барьера, предотвращая тем самым оппортунистическое инфицирование [5].

Количество патологических очагов, как и их размеры по результатам структурной МРТ, дает представление о степени повреждения ЦНС. Полученные данные

свидетельствуют об усугублении этого повреждения по мере снижения количества CD4-лимфоцитов в крови. Аналогичные результаты были получены в исследовании CHARTER, где они связывались с предшествующим воздействием вируса иммунодефицита человека на белое и серое вещество головного мозга [11]. Анализируя характер и выраженность этих повреждений в процессе болезни, можно обнаружить их зависимость от состояния иммунной системы (рис. 4). Уменьшение содержания CD4-лимфоцитов в крови повышает риск развития СПИД-индикаторных заболеваний, появления ассоциированных инфекций с локализацией в головном мозге. Этому способствует и формирование популяции резистентных штаммов вирусов, включая их изоляты в ЦНС [6]. В этой связи мониторинг уровня CD4-лимфоцитов и вирусной нагрузки, а также чувствительности вируса к антиретровирусным препаратам могут служить способом раннего определения опасности вторичных и сопутствующих заболеваний [3, 7, 10], а появление первых когнитивных или психоневрологических симптомов – прямым показанием для углубленного обследования с использованием радиологических методов.

В основе своевременного распознавания иммунной реконституции с вовлечением ЦНС, постановки диагноза СВИС и назначения терапии лежит взаимодействие лечащего врача и нейрорадиолога. По видимому, подобные пациенты не во всех случаях попадают на радиологические исследования, о чем свидетельствует высокая летальность в первые месяцы после назначения АРВТ от СПИД-ассоциированных заболеваний, в первую очередь от микобактериальной инфекции [1]. Ранее нами был разработан и предложен для клинического использования алгоритм обследования больных ВИЧ-инфекцией с применением различных радиологических, клинических и лабораторных методов [7] (рис. 5). Инициаторами радиологических исследований в подобных

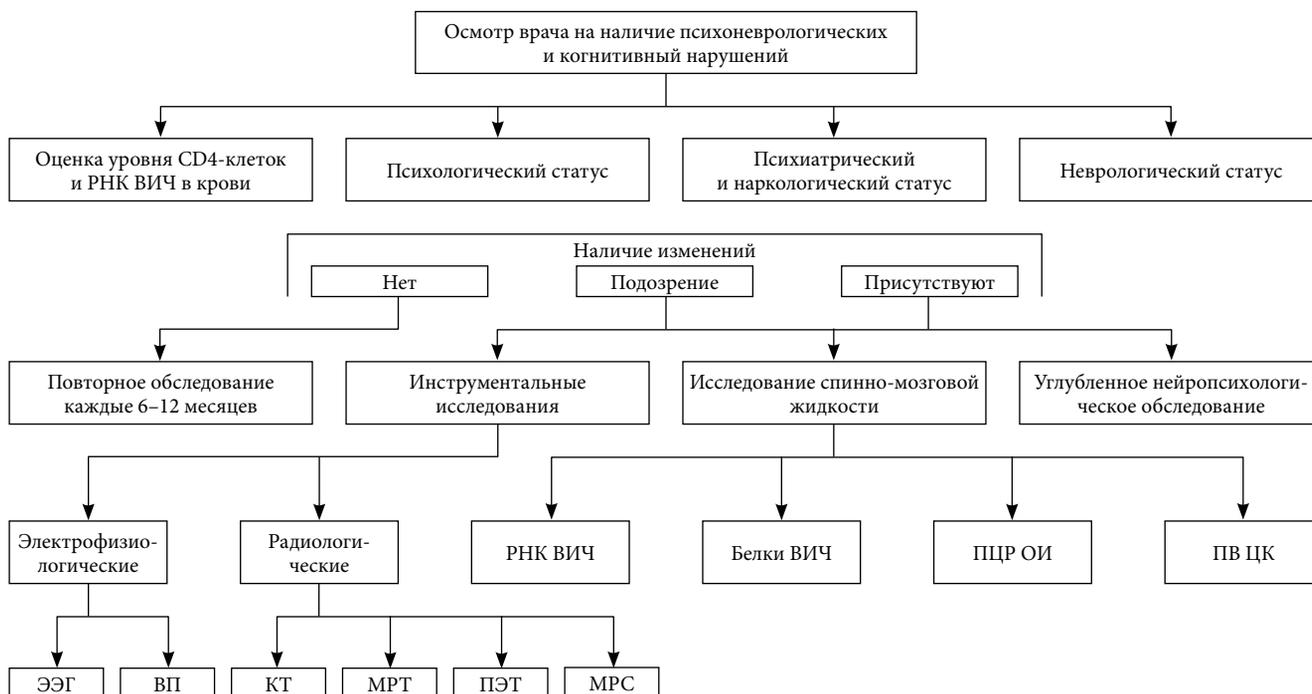


Рис. 5. Алгоритм диагностики и ведения больных с поражениями головного мозга на фоне ВИЧ-инфекции:

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека, ВП – вызванные потенциалы P300, КТ – компьютерная томография, МРС – магнитно-резонансная спектроскопия, МРТ – магнитно-резонансная томография, ПВ ЦК – провоспалительные цитокины, ПЦР ОИ – полимеразная цепная реакция на оппортунистические инфекции, ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография, ЭЭГ – электроэнцефалография.

случаях, как правило, становятся врачи-инфекционисты, а также консультанты – неврологи, психиатры, онкологи и др. Однако промежуток между назначением и реализацией радиологических исследований может определяться: а) пониманием врачом их необходимости, б) наличием доступной аппаратуры и подготовленных специалистов, в) финансовыми гарантиями медицинского страхования или иных источников финансирования и др. По этим и иным причинам количество радиологических исследований у больных с ВИЧ-инфекцией даже в городах с развитой инфраструктурой составляет, по оценке наших экспертов, не более 1/10 от реальной потребности. На других территориях на первое место среди причин запоздалой диагностики выходят организационные аспекты, включая сложность направления больного на МРТ, удаленность лечебных учреждений и др. В результате радиологические исследования в подобной ситуации выполняются крайне редко.

Заключение

Таким образом, у преобладающего большинства обследованных с ВИЧ-инфекцией выявлены изменения со стороны головного мозга, которые преимущественно были представлены атрофическими изменениями, а также очаговыми и диффузными поражениями, которые сопровождалась оппортунистическими и коинфекциями. В группе пациентов, не получавших АРВТ, чаще встречались крупные очаги, выявлялись перифокальный отек и накопление контрастного препарата в зоне изменений головного мозга. При

нарастании иммуносупрессии отмечалось увеличение площади очаговых и диффузных поражений, а также более частое вовлечение таламуса, внутренней и наружной капсулы и субтенториальных структур. Характерным признаком вовлечения ЦНС в СВИС было появление новых и увеличение размеров старых очагов, сливной паттерн преобразований вплоть до генерализации, более частая регистрация признаков атипичной прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии. Также отмечено возникновение или изменение модели постконтрастного усиления в виде периваскулярной, периферической, узловой, лептоменингеальной и маргинальной рестрикции диффузии. Основным отличительным лучевым признаком поражения ЦНС при СВИС была острая воспалительная демиелинизация.

Важно подчеркнуть, что синдром восстановления иммунной системы, по-видимому, диагностируется значительно реже, чем встречается на самом деле. Как правило, он связан либо с началом АРВТ, либо с возобновлением ее после перерыва. Эта точка зрения подтверждается ростом числа летальных исходов на фоне АРВТ на поздних стадиях ВИЧ-инфекции, что регистрируется в последние годы в нашей стране по мере эволюции эпидемии. В связи с этим целесообразно расширение показаний и создание условий для проведения радиологических исследований головного мозга при подозрении на вовлечение его в патологический процесс или при первых признаках когнитивных и психоневрологических расстройств у пациентов с ВИЧ-инфекцией.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература / References

1. Азовцева О.В., Богачева Т.Е., Вебер В.Р., Архипов Г.С. Анализ основных причин летальных исходов у ВИЧ-инфицированных больных // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2018. Т. 10, № 1. С. 84–91.
Azovtzeva O.V., Bogacheva T.E., Veber V.R., Arkhipov G.S. Analysis of the main causes of lethal outcomes in HIV-infected patients // HIV infection and immunosuppression. 2018. Vol. 10, No. 1. P. 84–91.
2. Беляков Н.А., Рассохин В.В. Коморбидные состояния при ВИЧ-инфекции. Часть 2. СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2019. 252 с.
Belyakov N.A. Rassokhin V.V. Comorbid conditions in HIV infection. Part 2. St. Petersburg: Baltic medical educational center, 2019. 252 p.
3. Вирус иммунодефицита человека – медицина / под ред. Н.А. Белякова и А.Г. Рахмановой. СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2010. 752 с.
The human immunodeficiency virus – medicine / N.A. Belyakov and A.G. Rakhmanova, eds. St. Petersburg: Baltic Medical Educational Center, 2010. 752 p.
4. Магонов Е.П., Прахова Л.Н., Ильвес А.Г. [и др.]. Автоматическая сегментация МРТ-изображений головного мозга: методы и программное обеспечение // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2014. Т. 6, № 3. С. 73–77.
Magonov E.P., Prakhova L.N., Ilves A.G. [et al.]. Automatic segmentation of MRI images of the brain: methods and software // HIV infection and immunosuppression. 2014. Vol. 6, No. 3. P. 73–77.
5. Рассохин В.В., Бузунова С.А. Клинико-иммунологические причины ранней инвалидизации у пациентов с ВИЧ-инфекцией // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2016. Т. 8, № 4. С. 90–91.
Rassokhin V.V., Buzunova S.A. Clinical-immunologic causes of early disability in patients with HIV infection // HIV Infection and Immunosuppression. 2016. Vol. 8, No. 4. P. 90–91.
6. Степанова Е.В., Леонова О.Н., Шеломов А.С. [и др.]. Клиническое значение парного определения ВИЧ-1 у больных в крови и цереброспинальной жидкости // Журнал инфектологии. 2013. Т. 5, № 1. С. 55–62.
Stepanova E.V., Leonova O.N., Shelomov A.S. [et al.]. Clinical significance of paired determination of HIV-1 in patients with blood and cerebrospinal fluid // Journal of Infectology. 2013. Vol. 5, No. 1. P. 55–62.
7. Трофимова Т.Н., Беляков Н.А., Рассохин В.В. Радиология и ВИЧ-инфекция. СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2017. 352 с.
Trofimova T.N., Belyakov N.A. Rassokhin V.V. Radiology and HIV infection. St. Petersburg: Baltic Medical Educational Center, 2017. 352 p.
8. Arendt G., Hahn K., Husstedt I.W. [et al.]. HIV-1-associated neurocognitive disorder: Epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment // J. Neurol. 2017. Vol. 264, No. 8. P. 1715–1727.
9. Baker L.M., Pual R.H., Heaps-Woodruff J.M. [et al.]. The effect of central nervous system penetration effectiveness of highly active antiretroviral therapy on neuropsychological performance and neuroimaging in HIV infected individuals // J. Neuroimmune Pharmacol. 2015. Vol. 10. P. 487–492.
10. Caruana G., Vidili G., Serra P.A. [et al.]. The burden of HIV-associated neurocognitive disorder (HAND) in post-HAART era: a multidisciplinary review of the literature // European Review for Medical and Pharmacological Sciences. 2017. Vol. 21. P. 2290–2301.
11. Jernigan T.L.1, Archibald S.L., Fennema-Notestine C. [et al.]. Clinical factors related to brain structure in HIV: The CHARTER study // J. Neurovirol. 2011. Vol. 17, No. 3. P. 248–257.
12. Letendre S., Marquie-Beck J., Capparelli E. [et al.]. Validation of the CNS Penetration-Effectiveness rank for quantifying antiretroviral penetration into the central nervous system // Arch. Neurol. 2008. Vol. 65, No. 1. P. 65–70.
13. Marais S., Meintjes G., Pepper D.J. [et al.]. Frequency, severity, and prediction of tuberculous meningitis immune reconstitution inflammatory syndrome // Clin. Infect. Dis. 2013. Vol. 56. P. 450–460.
14. Narvid J., Rehani B., Talbott J.F. Diagnostic performance of brain MRI in immune reconstitution inflammatory syndrome // J. Neuroimaging. 2016. Vol. 26. P. 303–308.
15. Post M.J.D., Thurnher M.M., Clifford D.B. [et al.]. CNS-immune reconstitution inflammatory syndrome in the setting of HIV infection, part 1: Overview and discussion of progressive multifocal leukoencephalopathy-immune reconstitution inflammatory syndrome and cryptococcal-immune reconstitution inflammatory syndrome // Am. J. Neuroradiol. 2013. Vol. 34. P. 1297–1307.

Поступила в редакцию: 14.04.2019.

RADIATION SEMIOTICS OF BRAIN LESIONS IN HIV-INFECTION WITH REGARD TO IMMUNE STATUS AND ANTIRETROVIRAL THERAPY

T.N. Trofimova¹⁻³, E.G. Bakulina^{1,2}, V.V. Rassokhin^{1,3}, O.V. Azovtseva⁴, N.A. Belyakov^{1,3}

¹ Pavlov First Saint Petersburg State Medical University (6–8 Lva Tolstogo St. Saint Petersburg 197022 Russian Federation), ² Behtereva Human Brain Institute (9 Akademika Pavlova St. Saint Petersburg 197376 Russian Federation), ³ Institute of Experimental Medicine (12 Akademika Pavlova St. Saint Petersburg 197376 Russian Federation), ⁴ Yaroslav-the-Wise Novgorod State University (41 Bolshaya Sankt-Penheburgskaya St. Velikiy Novgorod 173003 Russian Federation)

Objective is to describe a radiation semiotics of brain lesions depending on immunosuppression state caused by HIV-infection and HIV replication activity.

Methods: We analyzed results of a complex X-Ray examination of 300 HIV-infected adult patients who underwent magnetic resonance imaging (MRI) of the brain. All patients were divided into groups depending on status of antiretroviral therapy (ARVT), amount of CD4-lymphocytes in the blood, and on detected brain lesions. Patients with the immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS) were placed in a separate group.

Results: Symptoms of HIV-encephalopathy were detected in more than a half of patients. We identified a wide range of coinfections and opportunistic diseases with brain damage. With development of immunosuppression we recorded the increase in number of focal and diffuse central nervous system. At IRIS new lesions appeared and old lesions increased in size in the brain; the confluent pattern of changes was recorded up to generalization. IRIS was associated either with beginning of ARVT or with its resumption after a break, and symptoms of abnormal progressive multifocal leukoencephalopathy were significantly more frequently visualized.

Conclusions: Atrophic changes, focal and diffuse brain lesions were detected in most patients with HIV-infection. Large foci were more common in cases without ARVT, perifocal edema and contrast uptake in the area of changes of central nervous system were detected, changes increased with the progression of immunosuppression. The main distinguishing radiation symptom of brain damage in IRIS was acute inflammatory demyelination. It is rationale to expand indications and conditions to conduct radiological examination of the brain in cases of suspected pathological process or in primary symptoms of cognitive or neuropsychological disorders in patients with HIV-infection.

Keywords: HIV-infection, central nervous system, immune reconstitution inflammatory syndrome, magnetic resonance imaging

© Хасанова Г.Р., Аглиуллина С.Т., Мухарьямова Л.М., Хаева Р.Ф., 2019

УДК 616.98:578.828.6-036.22:616.89-008.441.33(470.41)

DOI: 10.17238/PmJ1609-1175.2019.3.67-71

Роль эпидемии наркомании в распространении ВИЧ-инфекции среди женщин Республики Татарстан

Г.Р. Хасанова^{1,2}, С.Т. Аглиуллина¹, Л.М. Мухарьямова¹, Р.Ф. Хаева³

¹ Казанский государственный медицинский университет (420012, г. Казань, ул. Бутлерова, 49), ² Республиканский центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями МЗ Республики Татарстан (420061, г. Казань, ул. Николая Ершова, 65), ³ Республиканский наркологический диспансер МЗ Республики Татарстан (420082, г. Казань, ул. Сеченова, 6)

Цель: оценить влияние эпидемии наркомании на заболеваемость женщин ВИЧ-инфекцией на примере Республики Татарстан. **Материал и методы.** Проанализированы характеристики эпидемий ВИЧ-инфекции и наркомании в Республике Татарстан с 1987 по 2018 гг. Для выявления факторов риска заражения проведено анонимное анкетирование 208 ВИЧ-инфицированных женщин. **Результаты.** В 1987–2006 гг. выявлена прямая связь показателей инцидентности ВИЧ-инфекции и наркомании на территории республики ($r=0,73$), для 2006–2018 гг. – обратная ($r=-0,8$). С 1996 по 2018 гг. заболеваемость ВИЧ-инфекцией женщин увеличилась в 7,6 раза. До 2002 г. доминировал гемоконтактный путь заражения, с 2003 г. – половой. Продемонстрирован рост частоты гетеросексуальной передачи инфекции с 23,7% в 2001 г. до 82,8% в 2016 г. Как показало анкетирование, большинство женщин (76,9%) заразилось при гетеросексуальных контактах, тем не менее в 49% случаев ВИЧ-инфекция стала прямым или косвенным следствием эпидемии наркомании. При этом количество женщин, заразившихся при половых контактах с потребителями инъекционных наркотиков, превышало число таковых, заразившихся при употреблении наркотиков. Заражению женщин могли способствовать эпизоды физического насилия, ассоциированные с наркоманией партнера. **Заключение.** До 2002 г. большая часть женщин в Республике Татарстан заражалась ВИЧ-инфекцией при употреблении наркотиков. На современном этапе доминирует половой путь, однако в качестве источника заражения женщин часто выступают мужчины, употреблявшие инъекционные наркотики.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, наркомания, эпидемиология, женщины

Эпидемия наркомании сыграла решающую роль в развитии пандемии ВИЧ-инфекции. Во многих регионах земного шара отмечен лавинообразный рост числа инфицированных в популяции вскоре после попадания вируса в среду наркопотребителей, что связано с чрезвычайно высоким риском заражения при использовании общего инъекционного оборудования. В начале третьего тысячелетия в отдельных странах за несколько лет и даже месяцев распространенность ВИЧ-инфекции среди потребителей инъекционных наркотиков возросла с 1 до 70% [4, 5, 7].

По данным L. Degenhardt et al. [3], в мире оценочное число лиц в возрасте 15–64 лет, употребляющих внутривенные наркотики, достигает 15,6 млн человек, 3,2 млн из которых женщины. Гендерная структура наркопотребления имеет свои особенности в разных регионах: к примеру, в Северной Америке женщины составляют 30%, в Австралии – 33,4%, а в Южной Азии – 3,1% потребителей инъекционных наркотиков. В связи с тем, что в большинстве стран, включая Россию, среди наркопотребителей преобладают мужчины. На европейском и американском континентах именно они составляли большую часть заболевших на «концентрированной» стадии эпидемии ВИЧ-инфекции. Однако в последние годы ситуация изменилась. Женщины все больше вовлекаются в эпидемию, что может быть связано с доминирова-

нием на современном этапе полового пути передачи инфекции и большим в сравнении с мужчинами риском заражения женщин при половых контактах [1]. Данная тенденция крайне неблагоприятна и в связи с тем, что увеличение доли ВИЧ-инфицированных женщин актуализирует проблему перинатального инфицирования детей. В связи с этим исследование закономерностей распространения эпидемии ВИЧ-инфекции среди женского населения представляется нам актуальным и необходимым.

Цель исследования – оценить влияние эпидемии наркомании на заболеваемость женщин ВИЧ-инфекцией на примере Республики Татарстан.

Материал и методы

Использованы эпидемиологический и социометрический методы исследования. Проанализированы официальные данные по заболеваемости ВИЧ-инфекцией и наркоманией населения Татарстана с 1987 г. (регистрация первого случая ВИЧ-инфекции на территории республики) по 2018 г. Рассчитаны показатели их распространенности по отдельным районам республики на конец 2016 г. Проведен корреляционный анализ с использованием метода Пирсона для оценки связи показателей территориального распределения распространенности ВИЧ-инфекции и наркомании. Выполнен ретроспективный эпидемиологический анализ заболеваемости ВИЧ-инфекцией женского населения

республики за 1987–2018 гг., анализ структуры заболеваемости по путям передачи инфекции среди женщин и мужчин за 2001–2016 гг.

Для оценки факторов риска заражения проведено анонимное анкетирование ВИЧ-инфицированных женщин с января 2016 г. по август 2017 г. Анкеты предлагались врачом-исследователем всем женщинам, пришедшим на прием в Республиканский центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями Министерства здравоохранения Республики Татарстан и соответствующим критериям включения в исследование: 1) диагноз ВИЧ-инфекции, подтвержденный в реакции иммуноблотинга; 2) время, прошедшее от момента выявления ВИЧ-инфекции не более 3 лет; 3) возраст на момент проведения опроса – 18 лет и старше. Из 263 женщин 55 отказались от заполнения анкеты. В результате были проанализированы данные 208 женщин, давших добровольное информированное согласие. Анкета содержала 45 вопросов с возможностью выбора одного или нескольких предложенных ответов или своего варианта.

Характеристика группы: медиана возраста на момент диагностики ВИЧ-инфекции – 28 лет; большая часть опрошенных имела уровень образования выше среднего (156 человек) и постоянную работу (126 человек); оценили свое материальное положение как среднее или выше среднего 186 человек; 124 человека исповедовали христианство, 62 – ислам; 117 женщин состояли в официальном или в гражданском браке (причем 106 женщин имели стабильные отношения с одним мужчиной в течение последних трех лет и более).

В работе использовались данные электронной базы AIDSNET центра СПИД, формы № 37 «Сведения о пациентах, больных алкоголизмом, наркоманиями, токсикоманиями» федерального статистического наблюдения, официальные данные территориального органа Федеральной службы государственной статистики по Республике Татарстан.

Статистическая обработка данных проведена с помощью программ Microsoft Office Excel 2010 и R-Studio. Кроме коэффициента корреляции Пирсона (r), для показателей с нормальным распределением вычислялись средние арифметические и их стандартные ошибки. Сравнение показателей несвязанных групп проводилось по t -критерию Стьюдента. Статистическая значимость различий между непараметрическими данными оценивалась при помощи критерия согласия χ^2 . Результаты считались статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты исследования

До 2000 г. заболеваемость населения республики наркоманией превышала заболеваемость ВИЧ-инфекцией. С 2005 г. регистрировалась разнонаправленная динамика кривых заболеваемости с ростом показателей ВИЧ-инфекции и снижением – наркомании. В 1987–2006 гг. выявлена прямая связь показателей заболеваемости ВИЧ-инфекцией и наркоманией на

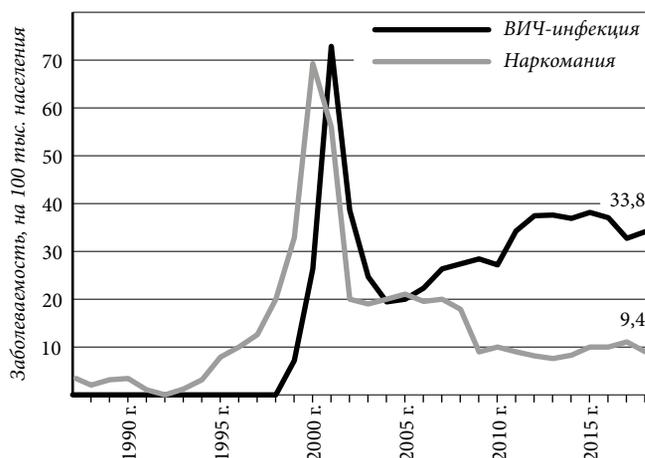


Рис. 1. Динамика заболеваемости ВИЧ-инфекцией и наркоманией в Республике Татарстан в 1987–2018 гг.

территории республики: $r=0,73$ при $p=0,0003$, а в 2006–2018 гг. – обратная: $r=-0,8$ при $p=0,004$ (рис. 1).

Характерно крайне неравномерное распределение заболеваемости ВИЧ-инфекцией и ее распространенности по разным территориям республики. Наибольшее разрастание, по данным 2016 г., отмечено в юго-восточных районах Татарстана (Бугульминский – 774,4, Альметьевский – 541,9, Лениногорский – 468 на 100 тыс. населения) и в Казани (381,6 на 100 тыс. населения) при среднереспубликанском показателе 315 на 100 тыс. населения. В то же время в трех из этих административных образований – Бугульминский, Альметьевский районы и Казань – пораженность населения наркоманией превышала среднереспубликанский уровень (241,5 на 100 тыс. населения): 472,6, 330,7 и 319,8 на 100 тыс., соответственно. Выявлена прямая связь между распространенностью ВИЧ-инфекции и распространенностью наркомании на разных административных территориях: $r=0,82$ ($p=0,001$).

Первый случай ВИЧ-инфекции у женщины в Республике Татарстан, как сказано выше, зарегистрирован в 1987 г. В 1988–1995 гг. случаи ВИЧ-инфекции среди женщин не выявлялись. С 1996 по 2018 гг. этот диагноз был поставлен 7734 женщинам с увеличением показателя заболеваемости с 0,1 до 27,8 на 100 тыс. женского населения (рис. 2). Для динамики годовых показателей заболеваемости ВИЧ-инфекцией женщин республики в 1996–2018 гг. была характерна статистически значимая тенденция к росту с темпом прироста 9,6%. Заболеваемость ВИЧ-инфекцией женщин увеличилась за этот период в 7,6 раза: с 4,7 до 35,7 на 100 тыс. женского населения (рис. 2).

Развитие эпидемического процесса ВИЧ-инфекции наряду с увеличением числа инфицированных характеризовалось изменением структуры путей передачи. Мужчины в течение всего периода эпидемии в республике, за исключением 2014 и 2016 гг., заражались преимущественно при инъекционном употреблении наркотиков. У женщин гемоконтактный путь превалировал лишь до 2002 г., а с 2003 г. в большинстве случаев заражение происходило при половых контактах (рис. 3). В общей сложности за 1996–2016 гг. у 72%

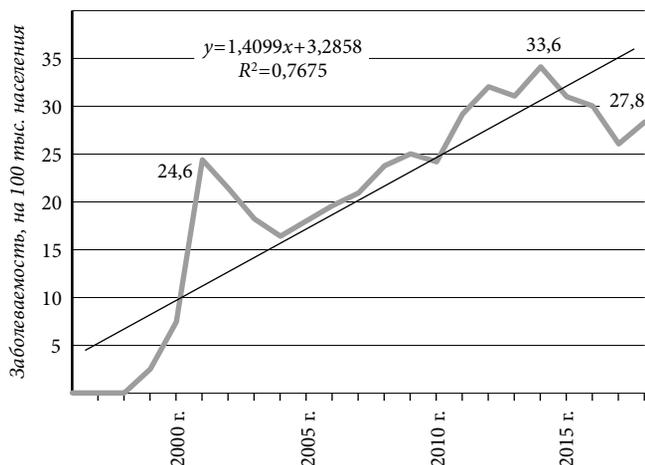


Рис. 2 Динамика заболеваемости женщин ВИЧ-инфекцией (на 100 тыс. женского населения старше 18 лет) в Республике Татарстан в 1996–2018 гг.

ВИЧ-инфицированных женщин при эпидемиологическом обследовании был установлен половой гетеросексуальный путь заражения. У мужчин на данный путь передачи пришлось 29,6 % наблюдений.

Сравнительный анализ структуры заболеваемости женщин по путям передачи за 2001 и 2016 гг. показал статистически значимый рост доли полового гетеросексуального пути с 23,7±2,2 % в 2001 г. до 82,8±1,7 % в 2016 г. и снижение частоты инъекционного пути инфицирования с 74,2±2,2 % в 2001 г. до 17±1,7 % в 2016 г. У мужчин также отмечается статистически значимый рост частоты гетеросексуального (с 5,6±0,5 до 52,2±1,7 %) и гомосексуального (с 0,5±0,2 до 1,8±0,5 %) путей заражения и снижение доли зараженных при инъекционном употреблении наркотиков (с 93,0±0,5 до 45,9±1,7 %). На территориях с высоким уровнем распространенности наркомании преимущественным путем заражения мужчин ВИЧ-инфекцией был внутривенный, а на территориях с низким уровнем – половой. Женщины же чаще заражались половым путем, даже на территориях, где наркомания была наиболее распространена.

По данным анкетирования, 60 женщин (28,9 %) употребляли инъекционные наркотики в прошлом или настоящем, при этом 6 человек (2,9 %) признались,

что продолжали употреблять их и на момент опроса. 86,7 % женщин из числа когда-либо употреблявших наркотики (52 человека) использовали нестерильные шприцы или емкости в процессе введения или приготовления наркотика (6 человек – только емкости), что, вероятнее всего, и послужило причиной их заражения. Только 8 женщин, признавших употребление наркотиков (13,3 %), отрицали использование чужого инъекционного оборудования.

На наличие сексуального опыта указали все респондентки. Большая часть женщин – 158 человек (76 %) – имела постоянного полового партнера в течение года, предшествовавшего заражению. 20 женщин (9,6 %) не отрицали оказание сексуальных услуг за подарки или деньги, а 80 женщин (38,5 %) имели половые контакты с потребителями инъекционных наркотиков (в прошлом или настоящем).

На вопрос: «Как вы думаете, как вы заразились ВИЧ-инфекцией?» большая часть опрошенных (118 человек – 56,7 %) ответили, что их заразил настоящий или бывший муж, или гражданский муж, или жених. 28 респонденток (13,4 %) полагали, что заразились при случайных половых контактах, а 40 (19,2 %) были уверены в том, что заразились при употреблении инъекционных наркотиков. Еще две женщины считали, что были инфицированы при нанесении татуировок и пирсинге, и две женщины – при посещении стоматолога. 18 человек (8,7 %) заявили, что не знают, каким образом произошло инфицирование.

Согласно картам эпидемиологического расследования этих случаев ВИЧ-инфекции, 48 женщин из 208 заразились гемоконтактным путем, остальные 160 (76,9 %) – при половых контактах. Интересно то, что в 54 случаях их постоянные половые партнеры заразились при употреблении инъекционных наркотиков, т.е. в итоге у 102 женщин (49 %) заражение стало прямым или опосредованным следствием эпидемии наркомании. Инфицирование половым путем «социально-благополучной» женщины, не употребляющей наркотики, от мужа – бывшего потребителя инъекционных наркотиков, скрывшего от нее свой диагноз, можно считать довольно типичной ситуацией.

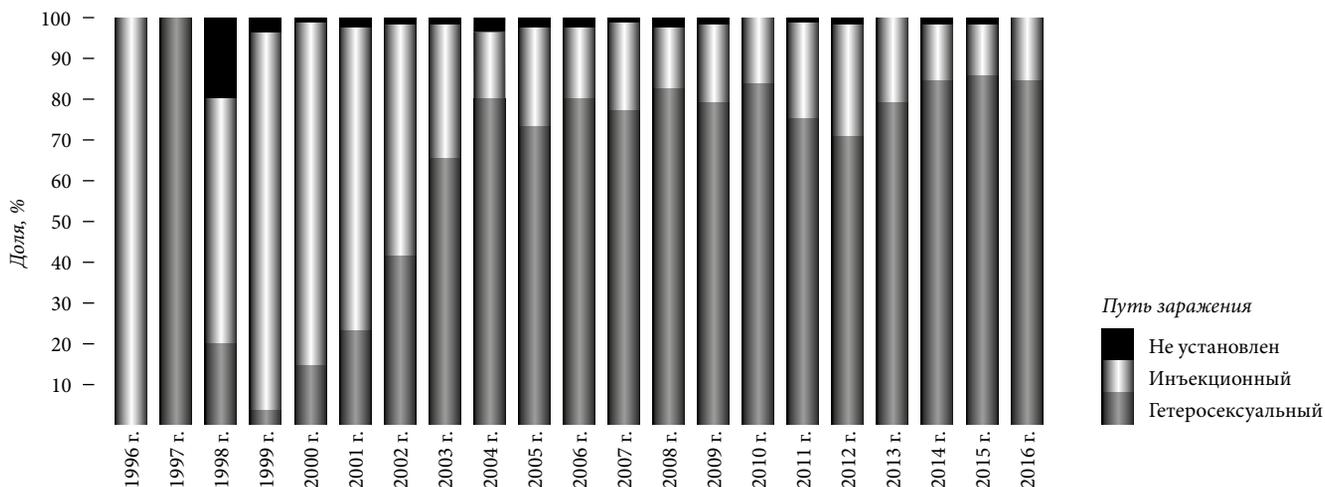


Рис. 3 Структура заболеваемости женщин ВИЧ-инфекцией по путям заражения в Республике Татарстан в 1996–2016 гг.

Из опрошенных 36 респонденток (17,3 %) отметили, что ощущали психологическое давление со стороны полового партнера. По отношению к 44 женщинам (21,2 %) зарегистрированы эпизоды физического насилия (положительный ответ на вопрос анкеты: «Поднимал ли когда-либо ваш половой партнер/супруг на вас руку?»). Кроме этого, 22 женщины (10,6 %) заявили, что не пользовались презервативом, так как против этого возражал их половой партнер. При этом в 10 случаях из этих 22, согласно данным электронной базы центра СПИД, партнер был инфицирован, знал о своем диагнозе и был предупрежден об уголовной ответственности в соответствии со статьей 122 УК РФ. Доля наблюдений, где партнер был против использования презерватива, оказалась значимо больше в группе женщин, подвергшихся физическому насилию: $22,7 \pm 6,3$ % (против $7,6 \pm 2,1$ % в группе женщин без эпизодов физического насилия; $\chi^2=6,636$, $df=1$, $p=0,01$). Параллельно с этим среди женщин, имевших сексуальные отношения с потребителями инъекционных наркотиков на момент опроса или в прошлом, доля лиц, подвергшихся физическому насилию, была значимо больше, чем в группе женщин, указавших, что их половые партнеры не употребляли наркотики: $30,0 \pm 5,1$ и $11,7 \pm 2,9$ %, соответственно ($\chi^2=9,326$, $df=1$, $p=0,002$).

Обсуждение полученных данных

Эпидемия наркомании, начавшись раньше эпидемии ВИЧ-инфекции, создала возможность масштабной реализации заражения населения республики инъекционным путем, для которого характерна чрезвычайно высокая вероятность инфицирования. Это способствовало «взрывному» росту заболеваемости на рубеже тысячелетий. Наибольшая распространенность ВИЧ-инфекции в различных административных образованиях Татарстана коррелирует с распространенностью наркомании. Максимальные показатели распространенности обоих заболеваний отмечены на юго-востоке республики и в Казани. Разрастанию наркомании на данных территориях способствовали, по-видимому, наличие крупных железнодорожных узлов (соответственно, близость к вероятным маршрутам наркотрафика) и относительно высокий уровень доходов населения. Большая часть инфицированных мужчин получили ВИЧ-инфекцию именно в результате употребления инъекционных наркотиков, хотя в последние годы и среди мужского населения отмечено преобладание полового пути заражения. Значительное число лиц, инфицированных в результате употребления наркотиков, на современном этапе служат источником заражения других членов популяции. При этом риску подвержены не только потребители инъекционных наркотиков, но и лица, никогда наркотики не употреблявшие. Наибольший риск заражения при половых контактах в силу физиологических особенностей характерен именно для женщин.

При анализе структуры заболеваемости по путям передачи ВИЧ-инфекции среди лиц старше 18 лет за

1987–2016 гг. было выявлено, что на административных территориях с наиболее высокой распространенностью наркомании преобладающим путем заражения мужчин был внутривенный. В то же время женщины заражались преимущественно половым путем, даже на территориях, где наркомания наиболее распространена. Таким образом, правомочен вывод о том, что значительная часть женщин заражается от настоящих или бывших потребителей инъекционных наркотиков. Определенную роль в распространении ВИЧ-инфекции могли сыграть коммерческие секс-работницы, поскольку сексуальные услуги оплачиваются наркотиками или оказываются для приобретения наркотиков [6].

При оценке распространенности факторов риска заражения вирусом иммунодефицита женщин показано, что наиболее частым источником инфицирования становился постоянный половой партнер. Тем не менее практически у половины женщин ВИЧ-инфекция стала прямым или косвенным следствием эпидемии наркомании. При этом количество женщин, заразившихся при половых контактах от настоящих или бывших потребителей инъекционных наркотиков, превышает количество таковых, заразившихся при инъекционном употреблении наркотиков.

Данное исследование позволило обнажить проблемы сокрытия диагноза партнером, а также физического и психологического насилия в семье. Отчасти это может быть связано с тем, что мужчины, склонные к насилию и агрессивному поведению в отношении полового партнера, имеют большую вероятность быть инфицированными вирусом иммунодефицита. Часто такое поведение мужчин ассоциировано с алкогольной или наркотической зависимостью [2], что было подтверждено и в нашем исследовании. Уровень распространенности данного явления требует подробного изучения при разработке стратегий профилактики ВИЧ-инфекции [8].

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература / References

1. Ладная Н.Н., Покровский В.В., Дементьева Л.А. [и др.]. Развитие эпидемии ВИЧ-инфекции в Российской Федерации в 2017 г. // Актуальные вопросы ВИЧ-инфекции. Охрана здоровья детей с ВИЧ-инфекцией: материалы Международной научно-практической конференции. СПб.: Человек и его здоровье, 2018. С. 3–9.
Ladnaya N.N., Pokrovsky V.V., Dementieva L.A. [et al.]. The development of the HIV epidemic in the Russian Federation in 2017 // Aktualnyye voprosy VICH-infektsii. Okhrana zdorov'ya detey s VICH-infektsiyey: materialy Mezhdunarodnoy nauchno-prakticheskoy konferentsii. Sant Petersburg: Man and his health, 2018. P. 3–9.
2. Decker M.R., Seage G.R. 3rd, Hemenway D. [et al.]. Intimate partner violence functions as both a risk marker and risk factor for women's HIV infection: findings from Indian husband-wife dyads // J. Acquir. Immune. Defic. Syndr. 2009. Vol. 51, No. 5. P. 593–600.
3. Degenhardt L., Peacock A., Colledge S. [et al.]. Global prevalence of injecting drug use and sociodemographic characteristics and prevalence of HIV, HBV, and HCV in people who inject drugs: a multistage systematic review // The Lancet. Global health. 2017. Vol. 5, No. 12. P. E1192–E1207.

4. De la Fuente L., Bravo M.J., Barrio G. [et al.]. Lessons from the history of the HIV/AIDS epidemic among Spanish drug injectors // *Clinical Infectious Diseases*. 2003. Vol. 37, Suppl. 5. P. S410–S415.
5. Grassly N.C., Lowndes C.M., Rhodes T. [et al.]. Modelling emerging HIV epidemics: the role of injecting drug use and sexual transmission in the Russian Federation, China and India // *International Journal of Drug Policy*. 2003. Vol. 14. P. 25–43.
6. Patterson T.L., Volkman T., Gallardo M. [et al.]. Identifying the HIV transmission bridge: Which men are having unsafe sex with female sex workers and with their own wives or steady partners? // *J. Acquir. Immune. Defic. Syndr*. 2012. Vol. 60, No. 4. P. 414–420.
7. Schneider M., Moodie M. The destabilizing impact of HIV/AIDS. First wave hits Eastern and Southern Africa; Second wave threatens India, China, Russia, Ethiopia, Nigeria. Washington D.C.: Center for Strategic and International Studies, 2002. P. 9–10.
8. Women out loud: How women living with HIV will help the world end AIDS // UNAIDS, JC2416E, 2012. 100 p. URL: http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/20121211_Women_Out_Loud_en_1.pdf (Accessed Febr. 28, 2019).

Поступила в редакцию: 19.04.2019.

THE ROLE OF THE DRUG ADDICTION EPIDEMIC IN THE SPREAD OF HIV AMONG WOMEN IN TATARSTAN REPUBLIC

G.R. Khasanova^{1,2}, S.T. Agliullina¹, L.M. Mukharyamova¹, R.F. Haeva³

¹ Kazan State Medical University (49 Butlerova St. Kazan 420012 Russian Federation), ² Tatarstan Republican Centre for the Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases (65 Nikolaya Ershova St. Kazan 420061 Russian Federation), ³ Tatarstan Republic

Narcological Health Centre (6 Sechenova St. Kazan 420082 Russian Federation)

Objective: to assess drug addiction epidemic influence on the incidence of HIV-infection among women in Tatarstan Republic.

Methods: We analyzed characteristics of HIV-infection epidemic and drug addiction in Tatarstan Republic from 1987 to 2018. To identify risk factors of contamination we did an anonymous survey of 208 HIV-infected women.

Results: Direct correlation of incidence rates of HIV-infection and drug addiction was established in 1987–2006 within the Republic ($r=0,73$), reverse correlation for 2006–2018 ($r=-0,8$). From 1996 to 2018 incidence rate of HIV-infection among women increased by 7.6 times. Till 2002 blood-borne route of infection prevailed, from 2003 – through sexual contact. We presented increase in heterosexual transmission of infection from 23.7% in 2001 to 82.8% in 2016. According to the survey most women (76.9%) were infected through heterosexual contacts, nevertheless 49% of cases HIV-infection was direct or indirect consequence of drug addiction epidemic. Moreover, the number of women infected through sexual contacts with injection drug users exceeded the number of those who were infected using drugs. Cases of physical assault associated with partner's drug addiction contributed to contamination.

Conclusions: Till 2002 the most part of women in Tatarstan Republic were infected with HIV-infection using drugs. Nowadays sexual transmission prevails; however, the source of infection are men who are injection drug users.

Keywords: *Hiv-infection, drug addiction, epidemiology, women*

Pacific Medical Journal, 2019, No. 3, p. 67–71.

© Елисеева В.С., Кругляк С.П., Коваленко Г.В., Коротких Л.А., 2019

УДК 616.98:578.828.6-085:615.015.5/.6(571.63)

DOI: 10.17238/PmJ1609-1175.2019.3.71-75

Характеристика мутаций лекарственной устойчивости вируса иммунодефицита человека 1-го типа на территории Приморского края

В.С. Елисеева¹, С.П. Кругляк¹, Г.В. Коваленко¹, Л.А. Коротких²

¹ Краевая клиническая больница № 2 (690011 г. Владивосток, ул. Борисенко, 50),

² Тихоокеанский государственный медицинский университет (690002, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2)

Цель: анализ распространенности генетических вариантов вируса иммунодефицита человека 1-го типа и мутаций резистентности к ингибиторам протеазы (ИП), нуклеозидным и нунуклеозидным ингибиторам обратной транскриптазы (НИОТ и ННИОТ) в Приморском крае. **Материал и методы.** Представлены результаты исследования 124 проб пациентов с ВИЧ-инфекцией, проживавших на территории Приморского края и наблюдавшихся в краевом Центре по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями в 2013–2019 гг. Материалом для молекулярно-генетических исследований послужила плазма крови, взятая в период терапии. Для выделения нуклеиновых кислот, реакции обратной транскрипции, полимеразной цепной реакции и реакции циклического секвенирования была использована тест-система ViroSeq "HIV-1 Genotyping System" v. 2.0 (Celera Diagnostics, Abbott, США). Исследованию был подвергнут ген, кодирующий протеазу возбудителя (1–99 кодоны) и две трети гена, кодирующего обратную транскриптазу (1–335 кодоны). Для определения последовательностей методом капиллярного электрофореза использован генетический анализатор АВ 3500 (Applied Biosystems, США). **Результаты.** Наиболее часто регистрировалась резистентность одновременно к НИОТ и ННИОТ (23,4%). При этом лекарственная устойчивость к препаратам одной из групп ингибиторов обратной транскриптазы встречалась достаточно часто (9,7%). У значительного количества пациентов лекарственная устойчивость была обусловлена мутациями резистентности к НИОТ и ННИОТ (54,9%), как изолированно, так и в сочетании с мутациями к ИП. Уровень резистентности к ИП оказался невысоким (4,8%). Лекарственная резистентность к препаратам трех групп выявлена в 10 случаях (8,1%). **Заключение.** Среди обследованных с вирусологической и иммунологической неэффективностью антиретровирусной терапии, проживающих на территории Приморского края, наиболее распространен субтип В вируса иммунодефицита человека 1-го типа. Более чем в половине случаев возбудитель имел мутации лекарственной резистентности. Это создает неблагоприятную ситуацию при распространении мутаций в популяции и формировании первичной резистентности. Безусловно, методы молекулярно-генетического анализа имеют большое значение как в изучении эпидемиологического распространения вариантов вируса иммунодефицита человека 1-го типа, так и при подборе и коррекции антиретровирусной терапии в случаях ее неэффективности.

Ключевые слова: *ВИЧ-инфекция, резистентность, секвенирование, субтипы вируса иммунодефицита человека*

Рекомендации по диспансерному наблюдению и лечению больных ВИЧ-инфекцией регламентируют проведение исследований лекарственной резистентности вируса иммунодефицита человека при неудаче антиретровирусной терапии (АРВТ) при отсутствии иных явных причин ее неэффективности [11]. При этом факторы, приводящие к неэффективности лечения, весьма многообразны: нарушение режима приема лекарственного препарата, ухудшение его всасывания, сопутствующие или перенесенные инфекционные заболевания, недавняя вакцинация. С другой стороны, возникновение резистентных вариантов вируса – одна из основных причин отсутствия эффекта от АРВТ [4]. Формирующиеся в условиях лечения устойчивые варианты начинают преобладать в популяции возбудителя и в свою очередь вызывают прогрессирование ВИЧ-инфекции до терминальной стадии. Выявление лекарственной резистентности вируса иммунодефицита человека позволяет не только корректировать АРВТ и назначать наиболее эффективные схемы, но и отвечает задачам молекулярно-эпидемиологического мониторинга распространения вариантов возбудителя, устойчивых к терапии, что, в свою очередь, позволяет получить сведения о территориальных особенностях циркуляции подтипов вируса иммунодефицита человека 1-го типа, включая и резистентные [9].

Целью данного исследования послужил анализ распространенности генетических вариантов вируса иммунодефицита человека 1-го типа и мутаций резистентности к ингибиторам протеазы (ИП), нуклеозидным и нуклеозидным ингибиторам обратной транскриптазы (НИОТ и ННИОТ) в Приморском крае.

Материал и методы

Исследованы пробы 124 пациентов (67 мужчин и 57 женщин, средний возраст 37,5 года) с ВИЧ-инфекцией, проживавших на территории Приморского края и наблюдавшихся в Центре по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями в 2013–2019 гг. Давность анамнеза ВИЧ-инфекции варьировала от 9 месяцев до 14 лет. Наибольшее число случаев (68,8 %) было выявлено на поздних стадиях заболевания – 4А, 4Б, 4В. Преобладающим путем заражения был половой (70 случаев – 56,5 %), при употреблении инъекционных наркотиков были инфицированы 54 пациента. Продолжительность АРВТ варьировала от 4 месяцев до 8 лет. Длительный опыт ее применения среди обследованных сочетался с вирусологической и иммунологической неэффективностью АРВТ, что в совокупности могло стать причиной мутаций лекарственной устойчивости и способствовало распространению резистентных вариантов вируса иммунодефицита человека 1-го типа в популяции [12, 15]. При оценке уровня приверженности к лечению было установлено, что у 73 больных (58,9 %) она была низкой, а у 26 пациентов (21 %) – среднего уровня. На факт самостоятельного прерывания терапии на различные промежутки времени указали 98 человек.

Показаниями к исследованию мутаций резистентности послужили вирусологическая и/или иммунологическая неэффективность лечения. Клинико-лабораторный мониторинг эффективности АРВТ включал оценку показателей иммунного статуса с использованием проточной цитометрии, определение вирусной нагрузки методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. Материалом для молекулярно-генетических исследований послужила плазма крови, взятая во время АРВТ. Для выделения нуклеиновых кислот, реакции обратной транскрипции, полимеразной цепной реакции и реакции циклического секвенирования была использована тест-система ViroSeq “HIV-1 Genotyping System” v. 2.0 (Celera Diagnostics, Abbott, США). Изучались ген, кодирующий протеазу вируса (1–99-й кодоны), и две трети гена, кодирующего обратную транскриптазу (1–335-й кодоны). Для определения последовательностей методом капиллярного электрофореза использован генетический анализатор АВ 3500 (Applied Biosystems, США). Исследование полученных хроматограмм проводилось с помощью компьютерной программы Sequencing Analysis v. 5.4. Для выявления и анализа мутаций лекарственной резистентности применялись программы ViroSeq v. 2.8 и SeqScape v. 2.7. Полученные консенсусные последовательности сравнивались с референсными посредством базы данных Стенфордского университета, находящейся в свободном доступе.

Результаты исследования

Уровни вирусной нагрузки в биологических пробах составили 615–800 000 копий РНК/мл. Среди схем АРВТ первого ряда преобладала схема «2 НИОТ + ННИОТ» (54,4 %), на схемы «2 НИОТ + ИП» пришлось до 45,6 % наблюдений. Среди препаратов из группы НИОТ чаще всего назначались зидовудин и ламивудин (43 %), и абакавир и ламивудин (22 %). В качестве третьего компонента ННИОТ использовались эфавиренц (41,2 %) и невирапин (13,2 %). В том случае, если третьим компонентом выступал ингибитор протеазы, чаще всего это были бустированные «Ритонавиром» лопинавир, (45 %) и атазанавир (32 %).

Среди генетических вариантов вируса преобладал субтип В (68 пациентов – 54,8 %). Субтипы А1 и С составили существенно меньшую долю исследованных образцов – 22,6 и 16,9 %, соответственно. Среди прочих генетических вариантов были выявлены по одному образцу CRF01_AE/A, CRF03_AB, В/А1, С/А1, CRF 63_02A1 и два образца CRF02_AG.

Мутации резистентности к ИП обнаружены в 36 случаях (29 %), при этом только в пяти наблюдениях отмечены главные из них: G48V, M46I, V82F, I54V, I84V. Среди наиболее часто встречающихся минорных мутаций здесь можно было выделить A71V, L10I, L33I, L10V. Для развития резистентности, как известно, необходимо сочетание главных и минорных мутаций. Среди обследованных резистентность возбудителя высокого уровня была выявлена в единичных случаях – к саквинавиру

Таблица
*Структура резистентности
к антиретровирусным препаратам*

Резистентность	Кол-во наблюдений	
	абс.	%
ИП	6	4,8
ИП+НИОТ	5	4,0
ИП+НИОТ+ННИОТ	10	8,1
НИОТ	12	9,7
ННИОТ	12	9,7
НИОТ+ННИОТ	29	23,4
Отсутствие резистентности	50	40,3

(1,6%), а также атазанавиру, фосампренавиру, индинавиру и нелфинавиру (по 0,8%, соответственно). Резистентность среднего, низкого и потенциально низкого уровней наблюдалась у небольшого числа пациентов. В большинстве случаев устойчивости к ингибиторам протеазы не обнаруживалось.

Отмечен высокий уровень резистентности вируса к НИОТ. Чаще всего резистентность высокого уровня формировалась к ламивудину и эмтрицитабину (по 41,9%), реже – к абакавиру (20,9%) и диданозину (17,7%). Устойчивость к зидовудину и ставудину определена в 11,3% случаев. Чаще всего (40,3% наблюдений) неэффективность НИОТ обеспечивалась мутацией M184V, приводящей к резистентности высокой степени в отношении ламивудина. С другой стороны, эта мутация повышает чувствительность возбудителя к тенофовиру, ставудину и зидовудину, что позволяет сохранить препарат в действующей терапевтической схеме при условии наличия в ней указанных ингибиторов обратной транскриптазы [3]. Также регистрировались такие распространенные мутации как K70R (12,9%), D67N (11,3%) и L74V (10,5%).

Для ННИОТ резистентность высокой степени чаще формировалась к невирапину (37,9%) и эфавирензу (32,3%), резистентность средней степени – к этравирину (15,3%) и рилпивирину (14,5%). Самой частой здесь оказалась мутация K103N (12,9%), обеспечивающая устойчивость высокого уровня к невирапину и эфавирензу. Среди других мутаций резистентности к ННИОТ следует отметить G190S (8,9%), K101E (8,0%), E138A и G190A (по 5,6% каждая).

У обследованных наиболее часто регистрировалась устойчивость возбудителя одновременно к препаратам групп НИОТ и ННИОТ. При этом лекарственная устойчивость к препаратам одной из групп ингибиторов обратной транскриптазы встречалась достаточно часто. Чрезвычайно большим оказалось количество пациентов, у которых лекарственная устойчивость вируса была обусловлена мутациями резистентности к НИОТ и ННИОТ, как изолированно, так и в сочетании с мутациями к ИП. Уровень резистентности к ИП был невысоким. Лекарственная устойчивость к препаратам всех трех групп выявлена в 10 случаях

(табл.). Для этих пациентов выбор антиретровирусных препаратов чрезвычайно мал, что создает большие трудности при их медицинском сопровождении.

Обсуждение полученных данных

Приморский край относится к территориям с высокими показателями заболеваемости и пораженности населения ВИЧ-инфекцией. В последние годы в крае, как и в целом по стране, наблюдается увеличение числа новых случаев этого заболевания. На конец 2018 г. в Приморье проживало 16 924 ВИЧ-инфицированных. В 2018 г. показатель заболеваемости составил 61,8, а показатель пораженности – 541 на 100 тыс. населения. Таким образом, проблема формирования и дальнейшего распространения резистентных вариантов вируса приобретает огромную значимость на фоне неблагоприятной эпидемической ситуации. Распространение мутаций лекарственной резистентности возбудителя у пациентов, ранее не получавших АРВТ (первичная резистентность), способствует увеличению числа случаев неудачного лечения и сужению диапазона лекарственных схем, которые могут быть рекомендованы в качестве стартовой терапии.

Биологические особенности вируса создают основу для постоянно протекающего мутационного процесса – как в естественных условиях, так и при АРВТ. Вирус иммунодефицита человека – РНК-содержащий возбудитель, и большинство его мутаций связаны с работой обратной транскриптазы [6]. Обратная транскрипция практически не подкреплена механизмом исправления ошибок. Это означает, что любая спонтанно возникшая в ходе этого процесса мутация имеет большие шансы закрепиться в потомстве. Для вируса иммунодефицита человека 1-го типа характерен очень быстрый репликативный цикл, в результате которого в организме зараженного образуется от 10^9 до 10^{10} новых вирусных частиц ежедневно, при этом частота мутаций составляет 3×10^5 на один нуклеотид/один цикл [14]. Таким образом, в день формируется до миллиона вирусных частиц, содержащих хотя бы одну мутацию. Результатом значительной скорости репликации и повышенной частоты мутаций становится накопление множества близких вариантов вируса (квазивидов) в организме одного хозяина. Большое количество вариантов возбудителя формирует основу для его быстрой эволюции при АРВТ и ухода из-под лекарственного контроля.

Молекулярно-генетические исследования, проведенные в отдельных регионах и крупных городах России, выявили значительное разнообразие в профиле циркулирующих генетических вариантов вируса иммунодефицита человека 1-го типа. Среди территориально близких Приморскому краю регионов большой интерес вызывают данные о распространении генетических вариантов этого возбудителя в Хабаровском крае, где, наряду с вариантом вируса иммунодефицита человека 1-го типа IDU-A, были выделены подтипы В, С, а также

рекомбинантные формы CRF02_AG и CRF63_02A1 [8]. В Сахалинской области обнаружены единичные случаи инфицирования рекомбинантной формой CRF11_crx и уникальной рекомбинантной формой UR02_AG [10]. На территории Еврейской автономной области выделены субтип А6 и широко распространенная циркулирующая рекомбинантная форма CRF63_02A1, которая была впервые описана в 2012 г. в Сибирском федеральном округе [9].

Выявленное нами в ходе исследований с 2013 г. преобладание субтипа В вируса иммунодефицита человека 1-го типа совпадает с ранее опубликованными данными [5, 7]. В целом в Российской Федерации наиболее распространен субтип А1, так называемый IDU-A (injecting drug users – потребители инъекционных наркотиков). В разных регионах России он ответственен за 89–100 % случаев инфицирования [1].

Изучение биологических характеристик циркулирующих и новых разновидностей вируса иммунодефицита человека 1-го типа представляется крайне актуальным в связи с тем, что его генетические варианты могут различаться по биологическим свойствам (скорости эволюции и прогрессирования заболевания), механизмам лекарственной устойчивости и потенциалу резистентности, а также по ответу на АРВТ, иметь преимущества при определенных путях трансмиссии [13].

При оценке распространения мутаций лекарственной резистентности отмечается невысокий уровень мутаций к ИП. Известно, что препараты группы ингибиторов протеазы вошли в схемы АРВТ значительно позже, чем НИОТ и ННИОТ. Ингибиторы протеазы характеризуются высоким генетическим барьером: присутствие в схеме лечения бустированных ритонавиром форм для усиления их действия позволяет стабилизировать внутриклеточные концентрации лекарств, поэтому погрешности в их приеме в виде однократных пропусков не приводят к формированию резистентности [2]. Для ингибиторов обратной транскриптазы, напротив, характерен низкий генетический барьер. Достаточно небольших погрешностей в их приеме, чтобы снизить внутриклеточную концентрацию лекарственного препарата до субоптимальной. Небольшого ослабления лекарственного пресса вирусу бывает достаточно, чтобы преодолеть низкий генетический барьер. Наиболее опасна промежуточная приверженность к лечению, на уровне 70–95 %, потому что для отбора и преобладания резистентных вариантов возбудителя присутствие лекарственного препарата в субоптимальной дозе необходимо. Большинство пациентов, на материале которых было проведено исследование лекарственной устойчивости, имело недостаточный уровень приверженности, с периодическими самостоятельными эпизодами прерывания терапии. В этих условиях мутации лекарственной резистентности к НИОТ и ННИОТ возникают быстрее и легче, чем к ИП.

У части обследованных нами пациентов резистентности возбудителя к антиретровирусным препаратам обнаружено не было (табл.). При объяснении

этого факта следует обратиться к заявленным особенностям используемой в исследовании тест-системы для генетического анализа. Любая тест-система имеет установленный диапазон чувствительности с границами, в пределах которых получаемый результат считается достоверным. Генотипирование вируса иммунодефицита человека с помощью коммерческих тест-систем также имеет свои ограничения. В данном случае при использовании комплекта ViroSeq “HIV-1 Genotyping System” v. 2.0 выявление мутаций возможно только при достижении 20 %-ного уровня вирусов, несущих искомые мутации. Если общее количество мутантных вариантов ниже этого порога, результат генетического исследования может быть отрицательным, то есть клинически незначимым. По достижении уровня 20 % от вирусной популяции мутации резистентности могут оказывать влияние на формирование вирусологического ответа. Тем не менее отрицательный результат генотипирования не исключает возможности появления мутаций резистентности, которые будут выявлены в будущем при их накоплении. С другой стороны, отсутствие детектируемых мутаций при сохранении вирусной нагрузки позволяет предполагать и преобладание дикого варианта вируса иммунодефицита человека 1-го типа на фоне низкой приверженности высокоактивной АРВТ, что было характерно для исследуемой группы. Минорные мутации резистентности к ИП выявлены у трети больных, при этом только у 5 % из них отмечены основные мутации, приводящие к формированию лекарственной устойчивости. У большей части обследованных чувствительность к препаратам этого класса была сохранена.

Заключение

Среди пациентов с ВИЧ-инфекцией с вирусологической и иммунологической неэффективностью АРВТ, проживающих на территории Приморского края, наиболее распространен субтип В вируса иммунодефицита человека 1-го типа. Более половины обследованных имели мутации лекарственной резистентности возбудителя к какому-либо препарату для АРВТ. Это создает неблагоприятную ситуацию при распространении мутаций в популяции и формировании первичной резистентности. Безусловно, методы молекулярно-генетического анализа имеют большое значение, как в изучении эпидемиологического распространения вариантов вируса иммунодефицита человека 1-го типа, так и при подборе и коррекции АРВТ в случаях ее неэффективности.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература / References

1. Беляков Н.А., Розенталь В.В., Дементьева Н.Е. [и др.]. Моделирование и общие закономерности циркуляции субтипов и рекомбинантных форм ВИЧ // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2012. Т. 4, № 2. С. 7–18.
Belyakov N.A., Rozental V.V., Dementeva N.E. [et al.]. Math-

- emational modelling and general trends of circulation of HIV subtypes and recombinant forms // *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2012. Vol. 4, No. 2. P. 7–18.
2. Бобкова М.Р. Лекарственная устойчивость ВИЧ. М.: Человек, 2014. 288 с.
Bobkova M.R. HIV drug resistance. Moscow: Chelovek, 2014. 288 p.
 3. Вирус иммунодефицита человека – медицина; под ред. Н.А. Белякова и А.Г. Рахмановой. СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2010. 752 с.
Human Immunodeficiency Virus: Medicine; Ed. by: N.A. Belyakov, A.G. Rakhmanova. Saint Petersburg: Baltic Medical Educational Center, 2010. 752 p.
 4. Гашникова Н.М., Богачев В.В., Барышев П.Б. [и др.]. Распространенность мутаций, ответственных за резистентность к антиретровирусным препаратам, среди вариантов ВИЧ-1, циркулирующих в Новосибирской области // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2012. № 6. С. 56–60.
Gashnikova N.M., Bogachev V.V., Baryshev P.B. [et al.]. Prevalence of mutations responsible for resistance to antiretroviral preparations among HIV-1 variants circulating in Novosibirsk region. // *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*. 2012. No. 6. P. 56–60.
 5. Елисеева В.С., Кругляк С.П., Скляр Л.Ф., Махно Е.С. Распространенность мутаций резистентности ВИЧ-1 к препаратам АРВТ в Приморском крае // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2015. Т. 7, № 2. С. 49–54.
Eliseeva V.S., Kruglyak S.P., Sklyar L.F., Mahno E.S. Prevalence of HIV-1 drug resistance mutations in Primorsky region // *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2015. Vol. 7, No. 2. P. 49–54.
 6. Зуев В.А. Медленные инфекции человека и животных // *Вопросы вирусологии*. 2014. № 5. С. 5–12.
Zuev V.A. Slow infections of humans and animals // *Problems of Virology*. 2014. No. 5. P. 5–12.
 7. Казеннова Е.В., Нешумаев Д.А., Лага В.Ю. [и др.]. Молекулярно-эпидемиологическая характеристика эпидемии ВИЧ-инфекции в регионах Сибири и Дальнего Востока России // *Сборник трудов VIII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием*. М., 2014. Т. 1. С. 45–46.
Kazennova E.V., Neshumaev D.A., Laga V.Y. [et al.]. Molecular epidemiological characteristics of the HIV epidemic in the regions of Siberia and the Far East of Russia // *Proceedings of the VIII all-Russian scientific and practical conference with international participation*. Moscow, 2014. Vol. 1. P. 45–46.
 8. Казеннова Е.В., Нешумаев Д.А., Рукавицын Д.В. [и др.]. Молекулярно-эпидемиологический анализ эпидемии ВИЧ-инфекции в Благовещенске и Хабаровске (Дальний Восток России) // *Вопросы вирусологии*. 2014. Т. 59, № 4. С. 31–36.
Kazennova E.V., Neshumaev D.A., Rukavitsyn D.V. [et al.]. Molecular epidemiological analysis of the HIV infection in the Blagoveshchensk and Khabarovsk Area (Russian Far East) // *Problems of Virology*. 2014. Vol. 59, No. 4. P. 31–36.
 9. Котова В.О., Троценко О.Е., Балахонцева Л.А. [и др.]. Молекулярно-эпидемиологическая характеристика вариантов ВИЧ-1, циркулирующих на территории Еврейской автономной области // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2018. Т. 10, № 4. С. 90–99.
Kotova V.O., Trotsenko O.E., Balakhontseva L.A. [et al.]. Molecular-epidemiological characteristics of HIV-1 variants circulating in the Jewish Autonomous region territory // *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2018. Vol. 10, No. 4. P. 90–99.
 10. Туманов А.С., Казеннова Е.В., Громов К.В. [и др.]. Молекулярно-эпидемиологический анализ ВИЧ-инфекции в Сахалинской области // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2017. Т. 9, № 3. С. 113–120.
Tumanov A.S., Kazennova E.V., Gromov K.V. [et al.]. The molecular epidemiological analysis of HIV infection in Sakhalin region, Russia // *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2017. Vol. 9, No. 3. P. 113–120.
 11. Покровский В.В., Юрин О.Г., Кравченко А.В. [и др.]. Национальные рекомендации по диспансерному наблюдению и лечению больных ВИЧ-инфекцией // *Эпидемиология и инфекционные болезни*. Актуальные вопросы. 2017. № 6. С. 1–80.
Pokrovsky V.V., Yurin O.G., Kravchenko A.V. [et al.]. National recommendations on dispensary monitoring and treatment of HIV patients // *Epidemiology and Infectious Diseases*. Current Items. 2017. No. 6. P. 1–80.
 12. Context-based modeling for expeditious typing. URL: <https://comet.luh.lu> (Accessed 24 March, 2019).
 13. Easterbrook P. J., Smith M., Mullen J. [et al.]. Impact of HIV-1 viral subtype on disease progression and response to antiretroviral therapy // *J. Int. AIDS Soc.* 2010. Vol. 13 (Published online 3 Feb., 2010).
 14. Yaseen M.M., Abuharfeil N.M., Alqudah M.A. Mechanisms and factors that drive extensive human immunodeficiency virus type-1 hypervariability: An overview // *Viral. Immunol.* 2017. Vol. 30, No. 10. P. 708–726.
 15. Youn B., Shireman T.I., Lee Y. [et al.]. Ten-year trends in antiretroviral therapy persistence among US Medicaid beneficiaries // *AIDS*. 2017. Vol. 31, No. 12. P. 1697–1707.

Поступила в редакцию: 24.04.2019.

CHARACTERIZATION OF THE MUTATIONS OF RESISTANCE OF HIV-1 ON THE TERRITORY OF PRIMORSKIY TERRITORY

V.S. Eliseeva¹, S.P. Kruglyak¹, G.V. Kovalenko², L.A. Korotkich²
¹ Regional clinical hospital No. 2 (50 Borisenko St. Vladivostok 690011 Russian Federation), ² Pacific State Medical University (2 Ostryakova Ave. Vladivostok 690002 Russian Federation)

Objective: to analyze incidence rate of genetic variations of human immunodeficiency virus 1 and mutation of resistance to protease inhibitors (PI), to Nucleoside and Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors (NRTI and NNRTI) in Primorskiy Territory. **Methods:** We presented results of examinations of 124 batches of patients with HIV-infection having lived in Primorskiy Territory and having observed in Regional Center for Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases in 2013–2019. Blood plasma taken during the period of therapy served as the material for molecular genetic studies. To isolate nucleic acids, the reverse transcription reaction, the polymerase chain reaction, and the cyclic sequencing reaction, the HIV-1 Genotyping System v. 2.0 test system was used (Celera Diagnostics, Abbott, USA). The gene encoding the protease of the pathogen (1–99 codons) and two thirds of the gene encoding the reverse transcriptase (1–335 codons) were subjected to investigation. The AB 3500 genetic analyzer (Applied Biosystems, USA) was used to determine the sequences by capillary electrophoresis method.

Results: The most frequently registered resistance simultaneously to NRTIs and NNRTIs (23.4%). At the same time, drug resistance to drugs of one of the groups of reverse transcriptase inhibitors was quite common (9.7%). The number of patients in whom drug resistance was caused by mutations of resistance to NRTI and NNRTI (54.9%), both in isolation and in combination with PI mutations, turned out to be large. The level of resistance to PI was low (4.8%). Drug resistance to drugs of the three groups was detected in 10 cases (8.1%).

Conclusions: Among examined patients with virological and immunological failure of antiretroviral therapy residing in the territory of Primorskiy Territory, the subtype B of human immunodeficiency virus type 1 is the most common. The pathogen had mutations of drug resistance in more than half of the cases. It creates an unfavorable situation with the spread of mutations in the population and the formation of primary resistance. Of course, methods of molecular genetic analysis are of great importance both in studying the epidemiological distribution of variants of human immunodeficiency virus type 1, and in the selection and correction of antiretroviral therapy in cases of its ineffectiveness.

Keywords: HIV Infection, resistance, sequencing, subtype

© Евдокимова Е.Ю., Чеснокова О.В., Мухина И.Л., Андреева Т.В., Москаленко А.С., Сайк О.В., Белова Н.А., 2019

УДК [616.344-002-031.84:616.348-002]-085.2:602.6

DOI: 10.17238/PmJ1609-1175.2019.3.76-79

Сложные вопросы лечения воспалительных заболеваний кишечника в реальной клинической практике

Е.Ю. Евдокимова¹, О.В. Чеснокова², И.Л. Мухина², Т.В. Андреева², А.С. Москаленко², О.В. Сайк², Н.А. Белова²

¹ Тихоокеанский государственный медицинский университет (690002, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2),

² Приморская краевая клиническая больница № 1 (690090, г. Владивосток, ул. Алеутская, 57а)

Цель: анализ эффективности терапии с применением генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) у пациентов со средне-тяжелыми и тяжелыми формами язвенного колита (ЯК) и болезни Крона (БК). **Материал и методы.** Работа проведена на базе гастроэнтерологического отделения ПККБ № 1. Эффективность лечения оценивалась путем ретроспективного анализа 29 историй болезни. Тяжесть заболевания определялась по индексам Мейо и Харви-Бредшоу. Из препаратов биологической терапии применялись ингибиторы фактора некроза опухоли-альфа (ФНО α) и блокатор интегрин «Ведолизумаб». Учитывались клинический ответ и эндоскопическая динамика. Данные обрабатывались с помощью программы Statistica 10. **Результаты.** БК диагностирован у 20, ЯК – у 9 человек. Средний возраст пациентов – 37,2 года. Исходно все пациенты получали традиционную иммуномодулирующую терапию. Показанием к ГИБП стало развитие стероидрезистентности и стероидозависимости и неэффективность иммуносупрессоров. Положительный клинический ответ наблюдался уже после первой инфузии у 24 человек. Через 10–14 недель лечения положительный клинический ответ отмечен в 58,6% случаев. Через 24–28 недель лечения у 24,1% пациентов получена клиническая ремиссия и улучшение эндоскопической картины, а у 17,2% достигнута полная клинико-эндоскопическая ремиссия. Оптимизация терапии потребовалась в 17,2% наблюдений. **Заключение.** Применение ГИБП имеет преимущества в достижении клинической и эндоскопической ремиссии при лечении пациентов с рефрактерными формами ЯК и БК.

Ключевые слова: болезнь Крона, язвенный колит, генно-инженерные биологические препараты, блокатор интегрин $\alpha_4\beta_7$

По данным ЕССО, более 2,2 млн людей в Европе и более 5 млн людей в мире страдают воспалительными заболеваниями кишечника. Результаты масштабных эпидемиологических исследований свидетельствуют о постоянном росте заболеваемости во всех странах, в том числе и в России. При этом ежегодный прирост составляет от 5 до 20 случаев воспалительных заболеваний кишечника на 100 тыс. населения. Этот показатель продолжает увеличиваться – за последние 10 лет он вырос примерно в шесть раз [4, 8, 13].

Россия занимает 10-е место по заболеваемости язвенным колитом (ЯК) и болезнью Крона (БК) в Европе. В среднем заболеваемость воспалительными заболеваниями кишечника в нашей стране составляет 5,1 на 100 тыс. населения. Прирост заболеваемости ЯК с 2012 по 2015 гг. составил 31,7%, а БК – 20,4% [4]. Однако анализ распространенности и заболеваемости воспалительными заболеваниями кишечника в Российской Федерации проводился на малочисленных выборках и на ограниченной территории.

Воспалительные заболевания кишечника относятся к нозологиям, своевременное выявление которых нередко вызывает трудности у врачей, что приводит к поздней диагностике, увеличению удельного веса тяжелых и осложненных форм, ранней инвалидности [10, 14]. Пациенты с ЯК и БК нуждаются в многолетней дорогостоящей терапии и пожизненном врачебном мониторинге с целью раннего выявления и предотвращения осложнений. Приоритетным направлением лечения

здесь остается консервативная терапия – применение препаратов 5-аминосалициловой кислоты, иммунодепрессантов, системных и топических кортикостероидов и современной биологической терапии [2, 3]. Цель базисного лечения – достижение клинической и эндоскопической ремиссии [6, 15]. Примерно у трети пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением этих заболеваний традиционная терапия, уменьшая клинические проявления, не влияет на сам воспалительный процесс [1, 7, 9]. Внедрение в схемы лечения генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) позволяет значительно увеличить долю пациентов, достигающих стабильной ремиссии, контролировать воспалительный процесс, предотвращать осложнения [6, 9, 11].

К 2017 г. в России зарегистрированы пять ГИБП. Наибольший опыт применения накоплен в отношении ингибиторов фактора некроза опухоли-альфа (ФНО α), к которым относятся «Инфликсимаб», «Адалimumаб», «Голimumаб» и «Цертолизумаб пэгол». В 2016 г. был зарегистрирован и с 2018 г. в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов вошел «Ведолизумаб» – селективный блокатор $\alpha_4\beta_7$ -интегрин [12].

Целью настоящего исследования стал анализ эффективности терапии с применением ГИБП у пациентов со средне-тяжелыми и тяжелыми формами ЯК и БК.

Материал и методы

Работа проведена на базе гастроэнтерологического отделения Приморской краевой клинической больницы № 1. С 2011 г. в этом отделении лечатся пациенты с ЯК и БК.

Регистр насчитывает 450 человек с воспалительными заболеваниями кишечника, из них 29 получают ГИБП.

Эффективность лечения оценивалась путем ретроспективного анализа историй болезни. Учитывались фенотип, тяжесть атаки, распространенность воспалительного процесса, внекишечные симптомы и оперативные вмешательства. Тяжесть ЯК определялась по индексу клинко-эндоскопической активности Мейо, тяжесть БК – по индексу Харви–Брэдшоу [3, 4]. Основанием для назначения ГИБП служила неэффективность иммуносупрессоров, развитие у пациентов стероидорезистентности или стероидозависимости [1, 5, 11].

Во всех случаях до начала терапии и через каждые шесть месяцев лечения проводилось обследование, включавшее рентгенографию органов грудной клетки и оценку реакции на «Диаскинтест». Из препаратов биологической терапии использовались ингибиторы ФНО α , такие как «Инфликсимаб», «Голimumаб», «Адалimumаб», и антиинтегриновый препарат «Ведолизумаб». В качестве фоновой терапии допускалось применение препаратов 5-аминосалициловой кислоты, азатиоприна и глюкокортикоидов (с последующей попыткой их отмены). Эффективность ГИБП оценивали по клиническому ответу и эндоскопической динамике через 10–14 и 24–28 недель. При БК клиническим ответом считалось уменьшение болевого синдрома и частоты дефекаций, улучшение гематологических показателей, при ЯК – уменьшение частоты дефекаций и императивных позывов, уменьшение содержания или исчезновение крови в кале. Клиническая ремиссия для воспалительных заболеваний кишечника диагностировалась по нормализации стула, полному исчезновению крови в кале и болевого синдрома.

Все выборки можно охарактеризовать как зависимые. Результаты обрабатывались с помощью программы Statistica 10. Распределение проверялось графически и с использованием критерия Шапиро–Уилка. Полученные данные, кроме показателей активности воспалительных заболеваний кишечника, подчинялись закону нормального распределения, поэтому их значения представлены как средняя арифметическая и ее стандартное отклонение. Показатели активности не подчинялись закону нормального распределения, были связанными и поэтому выражены как медиана и 25–75-й перцентили. Анализ для связанных выборок проводился с применением критерия Фридмана. Различия при $p < 0,05$ считались статистически значимыми.

Результаты исследования

Среди пациентов, получающих ГИБП, насчитывалось 15 мужчин и 14 женщин в возрасте от 25 до 60 лет. Больные ЯК были старше больных БК в среднем на 6 лет. Анамнез воспалительных заболеваний кишечника колебался от 2 до 26 лет: при ЯК длительность заболевания была больше, чем при БК примерно на 2,5 года (табл. 1).

Среди лиц с ЯК левостороннее поражение диагностировано в 22,2 % и тотальное – в 77,8 % случаев. У пациентов с БК панколит встречался в 35 %, сегментарный колит – в 20 %, илеоколит – в 35 %, а изолированное поражение тонкой кишки – в 10 % случаев. У 80 % больных БК сопровождался формированием стриктур, свищей и инфильтратов, у 15 % больных осложнился острой кишечной непроходимостью, а у 10 % – абсцессами в брюшной полости. Оперативное лечение до назначения биологической терапии потребовалось 55 % пациентов с БК. Во всех случаях наблюдалось средне-тяжелое и тяжелое течение воспалительных заболеваний кишечника с высокой клинко-эндоскопической активностью (табл. 1). Более одного внекишечного проявления зарегистрировано у 13,8 % пациентов: преобладали поражения опорно-двигательного аппарата в виде сакроилеита, спондилита и периферического суставного синдрома. В одном случае с БК был диагностирован первичный склерозирующий холангит.

Длительность наблюдения на фоне приема ГИБП составляла от 1,5 месяцев до 7 лет. Показанием к назначению биологической терапии в 48,3 % случаев стала стероидорезистентность, в 13,8 % – стероидозависимость, в 17,2 % – неэффективность иммуносупрессоров, в 13,8 % – стероидорезистентность в сочетании с неэффективностью иммуносупрессоров, в 3,4 % – тяжесть состояния. В 3,4 % наблюдений туберкулезная инфекция в анамнезе послужила противопоказанием для назначения ингибиторов ФНО α , в связи с чем применялся «Ведолизумаб».

Уменьшение интенсивности клинических проявлений после первой инфузии ГИБП отмечены у 24 человек. Через 10–14 недель от начала лечения два пациента (6,9 %) продемонстрировали клинический ответ, в 23 случаях (79,3 %) была достигнута клиническая, в двух (6,9 %) – клинко-эндоскопическая ремиссия. 26 пациентам (89,6 % из всех наблюдавшихся) к этому времени удалось полностью отменить глюкокортикоиды. Двое

Таблица 1

Общая характеристика больных с воспалительными заболеваниями кишечника до назначения ГИБП

Нозология	Возраст, лет ^a	Длительность болезни, лет ^a	Пол				Активность, баллы ^b		Внекишечные проявления	
			муж.		жен.		Me ^b	P ₂₅₋₇₅ ^c	абс.	%
			абс.	%	абс.	%				
БК (n=20)	35,1±7,3	8,8±6,3	12	60,0	8	40,0	9	8–10	8	40,0
ЯК (n=9)	41,8±11,6	11,3±8,3	3	33,3	6	66,7	6	6–8	3	33,3
<i>Всего:</i>	<i>37,2±9,2</i>	<i>9,6±6,9</i>	<i>15</i>	<i>51,7</i>	<i>14</i>	<i>48,3</i>	<i>–</i>	<i>–</i>	<i>11</i>	<i>37,9</i>

^a M±SD – средняя арифметическая и ее стандартная ошибка

^b Для БК – по индексу Мэйо, для ЯК – по индексу Харви–Брэдшоу.

^c Медиана.

^d 25–75-й перцентили.

Таблица 2

Динамика клинко-эндоскопических показателей воспалительных заболеваний кишечника на фоне приема ГИБП

Нозология	Активность, баллы					
	до лечения		через 10–14 нед.		через 24–28 нед.	
	Me ^b	P _{25–75} ^r	Me ^b	P _{25–75} ^r	Me ^b	P _{25–75} ^r
БК (n=20) ^a	9,0	8,0–10,0	7,0	7,0–7,0	6,0	5,5–6,0
ЯК (n=9) ^b	6,0	6,0–8,0	5,0	5,0–5,0	3,5	3,0–4,5

^a Активность по индексу Мейо.

^b Активность по индексу Харви–Бредшоу.

^c Медиана.

^r 25–75-й перцентили.

больных, не ответивших на индукционный курс ингибиторов ФНОα, умерли. Причиной смерти в одном случае стал туберкулез, во втором – гнойно-септические осложнения.

К 24–28-й неделе поддерживающей биологической терапии клиническая ремиссия наблюдалась у 8, клинко-эндоскопическая ремиссия – у 13 пациентов, и только в одном случае улучшения зарегистрировано не было. В девяти случаях потребовалась оптимизация ГИБП в связи с развитием вторичной потери ответа, в пяти из них в среднем через 1,5 года была увеличена доза или частота введения ингибиторов ФНОα. Четырем пациентам пришлось изменить схему лечения, в том числе двум – в рамках группы ингибиторов ФНОα и еще двум ингибитор ФНОα заменен на «Ведолизумаб» (подобная тактика позволила получить клиническую ремиссию в течение 12 недель). Комбинированную терапию препаратами 5-аминосалициловой кислоты и иммуносупрессорами дополнительно к ГИБП получали 11 пациентов (что составило 37,9%). Препараты только одной группы давали 11 больным: девять получали иммуносупрессоры, двое – препараты 5-аминосалициловой кислоты (положительная динамика внекишечных проявлений зарегистрирована в шести случаях). Побочные эффекты ГИБП отмечены у шести человек: инфекционные осложнения (6 наблюдений) и неоплазии (1 наблюдение).

Показатели индекса Мейо у больных ЯК через шесть месяцев лечения достоверно отличались от исходных, а также от показателей через 10–14 и 24–28 недель: $\chi^2=7$, $df=2$, $p=0,0302$. У пациентов с БК через шесть месяцев индекс Харви–Бредшоу также достоверно отличался от показателей в аналогичные вышеуказанным сроки: $\chi^2=12,6$, $df=2$, $p=0,0184$ (табл. 2).

Обсуждение полученных данных

Факторами, определяющими менее благоприятный прогноз ЯК и БК, считаются более молодой возраст, наличие внекишечных проявлений, осложнений, отсутствие заживления слизистой оболочки после достижения клинической ремиссии [6, 11]. В данном исследовании средний возраст пациентов не доходил до 40 лет, часто развивались осложнения, и внекишечные проявления регистрировались более чем в 1/3 наблюдений. Это соответствовало высокой степени активности заболевания и приводило к частым оперативным

вмешательствам еще до назначения биологической терапии.

Появление ГИБП кардинально изменило течение воспалительных заболеваний кишечника у лиц, рефрактерных к стандартной базисной терапии, делая возможным достижение клинической и эндоскопической ремиссии и поддержание ее без стероидов, улучшая качество жизни и снижая потребности в госпитализациях и операциях [1, 6]. В настоящее время реальной целью лечения БК и ЯК считается достижение стойкой и длительной ремиссии и полное заживление дефектов слизистой оболочки [9, 10, 11, 14].

Концепция глубокой ремиссии при воспалительных заболеваниях кишечника предполагает последовательное достижение сначала клинического ответа (уменьшение выраженности симптоматики и улучшение качества жизни), а затем ремиссии (отсутствие симптоматики, нормализация лабораторных показателей, снижение частоты госпитализаций без применения глюкокортикоидов) и, наконец, – полной эндоскопической ремиссии [2, 3]. На фоне терапии ГИБП полностью отменить глюкокортикоиды удалось у 26 больных (89,6%).

Наибольший опыт применения имеется в отношении ингибиторов ФНОα. Обсуждаются проблемы их недостаточной эффективности и «ускользания эффекта» при лечении. Так, по данным ряда авторов, около 30% пациентов не отвечают на индукционную терапию ингибиторами ФНОα, еще 20% пациентов утрачивают ответ в течение 12 месяцев [5, 6, 9]. На нашем материале также наблюдались вторичная потеря ответа и снижение эффективности ингибиторов ФНОα, что требовало увеличения доз, сокращения периода между введениями или замены их другим препаратом в рамках одной группы. Вместе с тем имеются данные об ограниченной эффективности подобной тактики. Отмечается, что переключение в рамках одного класса ингибиторов ФНОα может приводить к длительной иммуносупрессии без получения существенных преимуществ [6, 11]. Оптимальной стратегией в данном случае считается переход на терапию «Ведолизумабом», который блокирует интегриновые рецепторы α₄β₇ в желудочно-кишечном тракте, что обуславливает его селективность без системной иммуносупрессивной активности [12].

Известно, что при использовании ингибиторов ФНОα вследствие иммуносупрессии повышается риск возникновения серьезных и оппортунистических инфекций, неоплазий. В настоящем исследовании в 20,7% случаев у пациентов, получавших эти препараты, регистрировались инфекционные осложнения, туберкулез и онкологические заболевания.

В настоящее время нет убедительных доказательств преимущества какого-либо определенного ГИБП для начала терапии воспалительных заболеваний кишечника. Современная стратегия лечения этих заболеваний подразумевает начало терапии в максимально ранние сроки после установления диагноза, до развития осложнений (так называемое окно возможностей) [1, 3, 4]. К сожалению, проблема поздней диагностики,

которая влечет за собой прогрессирование заболевания, развитие осложнений и, соответственно, позднее начало терапии, характерна для реальной клинической практики, как для России в целом, так и для Приморского края, в частности. В современных условиях только высококвалифицированные специалисты разных профилей в составе мультидисциплинарной команды, включающей гастроэнтерологов, колопроктологов, эндоскопистов и патоморфологов, способны разработать общую стратегию и оказать всестороннюю помощь пациентам с воспалительными заболеваниями кишечника.

Проведенный анализ свидетельствует о том, что применение ГИБП в комплексной терапии больных тяжелыми и осложненными формами воспалительных заболеваний кишечника – высокоэффективный и хорошо переносимый метод купирования симптомов БК и ЯК и достижения ремиссии у лиц, не ответивших на традиционное лечение.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература / References

1. Воспалительные заболевания кишечника: современные возможности и нерешенные проблемы в лекарственной терапии // *Consilium Medicum. Гастроэнтерология (прил.)*. 2015. № 1. С. 33–34.
Inflammatory bowel diseases: Current opportunities and unresolved problems in drug therapy // *Consilium Medicum. Gastroenterology (Suppl.)*. 2015. No. 1. P. 33–34.
2. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению язвенного колита // *Колопроктология*. 2017. № 1. С. 6–30.
Clinical Guide of Russian Association of Gastroenterology and Russian Association of Coloproctology on diagnostics and treatment of ulcerative colitis // *Koloproktologiya*. 2017. No. 1. P. 6–30.
3. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению болезни Крона // *Колопроктология*. 2017. № 2. С. 7–29.
Clinical Guide of Russian Association of Gastroenterology and Russian Association of Coloproctology on diagnostics and treatment of Crohn's disease // *Koloproktologiya*. 2017. No. 2. P. 7–29.
4. Князев О.В., Шкурко Т.В., Фадеева Н.А. [и др.]. Эпидемиология хронических воспалительных заболеваний кишечника. Вчера, сегодня, завтра // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2017. № 3. С. 4–12.
Knyazev O.V., Shkurko T.V., Fadeyeva N.A. [et al.]. Epidemiology of chronic inflammatory bowel disease. Yesterday, today, tomorrow // *Experimental and Clinical Gastroenterology Journal*. 2017. No. 3. P. 4–12.
5. Кушнир И.Э. Терапевтические стратегии лечения язвенного колита: реалии и перспективы // *Современная гастроэнтерология*. 2016. № 4. С. 108–115.
Kushnir I.E. Therapeutic treatment strategies of ulcerative colitis: realities and future // *Modern Gastroenterology*. 2016. No. 4. P. 108–115.
6. Парфенов А.И., Князев О.В., Каграманова А.В., Фадеева Н.А. Персонализированная терапия воспалительных заболеваний кишечника // *Тер. архив*. 2018. № 2. С. 4–11.
Parfenov A.I., Knyazev O.V., Kagramanova A.V., Fadeyeva N.A. Personalized medicine in the treatment of inflammatory bowel disease // *Therapeutic archive*. 2018. No. 2. P. 4–11.
7. Ткачев А.В., Мкртчян Л.С., Никитина К.Е., Волинская Е.И. Воспалительные заболевания кишечника: на перекрестке

- проблем // *Практическая медицина*. 2012. № 3. С. 17–21.
Tkachev A.V., Mkrtychyan L.S., Nikitina K.E., Volynskaya E.I. Inflammatory bowel disease: Crossing of the problems // *Prakticheskaya Meditsina*. 2012. No. 3. P. 17–21.
8. Burisch J., Munkholm P. The epidemiology of inflammatory bowel disease // *Scand. J. Gastroenterol.* 2015. Vol. 508. P. 942–951.
 9. Colombel J.-F., Narula N., Peyrin-Biroulet L. Management strategies to improve outcomes of patients with inflammatory bowel diseases // *Gastroenterology*. 2017. Vol. 152, No. 2. P. 351–361.
 10. Dignass A., Van Assche G., Lindsay J.O. [at al.]. Second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: Current management // *Journal of Crohn's and Colitis*. 2010. Vol. 4. P. 28–62.
 11. Dryden G.W. Optimizing the use of biologic therapies in the treatment of inflammatory bowel disease // *Gastroenterol. Hepatol.* 2015. Vol. 11, No. 12. P. 853–856.
 12. Jovani M., Danese S. Vedolizumab for the treatment of IBD: A selective therapeutic approach targeting pathogenic $\alpha_4\beta_7$ cells // *Curr. Drug. Targets*. 2013. Vol. 14, No. 12. P. 1433–1443.
 13. Molodecky N.A., Soon I.S., Rabi D.M. [et al.]. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review // *Gastroenterology*. 2012. Vol. 142, No. 1. P. 46–54.
 14. Van Assche G., Dignass A., Bokemeyer B. [at al.]. The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease for the European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) // *Journal of Crohn's and Colitis*. 2012. doi: 10.1016/j.crohns.2012.09.005
 15. Yarur A.J., Strobel S.J., Deshpande A.R., Abreu M.T. Predictors of aggressive inflammatory bowel disease // *Gastroenterol. Hepatol.* 2011. Vol. 7, No. 10. P. 652–659.

Поступила в редакцию: 20.03.2019.

COMPLEX PROBLEMS OF TREATMENT OF INFLAMMATORY BOWEL DISEASES IN REAL-LIFE CLINICAL PRACTICE

E.Yu. Evdokimova¹, O.V. Chesnokova², I.L. Mukhina², T.B. Andreeva², A.S. Moskalenko², O.V. Saik², N.A. Belova²

¹ Pacific State Medical University (2 Ostryakova Ave. Vladivostok 690002 Russian Federation), ² Primorye Regional Clinical Hospital No. 1 (57a Aleutskaya St. Vladivostok 690950 Russian Federation)

Objective to analyze the effectiveness of therapy with the use of genetically engineered biologic drugs (GEBD) in patients with moderate and severe forms of ulcerative colitis (UC) and Crohn's disease (CD).

Methods: The study was done based on gastroenterological department of PRCH No. 1. The effectiveness of treatment was assessed with retrospective analysis of 29 case records. The severity of the disease was evaluated according to the Mayo Score and the Harvey-Bradshaw index. Following biologic therapy drugs were used: anti-tumor necrosis factor α agent and integrin blocking agent 'Vedolizumab'. Clinical response and endoscopic dynamics were included. Data was processed with software Statistica 10.

Results: 20 patients were diagnosed with CD, 9 patients – with UC. Mean age of patients is 37.2 y.o. Initially all patients received standard immunomodulatory therapy. Development of resistance to steroids and steroid-dependence, and also ineffectiveness of immunosuppressive drugs became an indication to use GEBD. Positive clinical response was observed right after the first infusion in 24 patients. After 10–14 weeks of treatment positive clinical response was recorded in 58.6% of cases. After 24–28 weeks of treatment clinical remission rate with endoscopic view improvement was in 24.1%, and total clinical endoscopic remission rate was 17.2%. Therapy improvement was required in 17.2% of cases.
Conclusions: The use of GEBD has advantages in clinical and endoscopic remission in treatment of patients with refractory types of UC and CD.

Keywords: Crohn's disease, ulcerative colitis, genetically engineered biologic drugs, integrin $\alpha_4\beta_7$ blocking agent

© Герасимов А.Н., 2019

УДК 616.9-036.22:519.876.5:519.2

DOI: 10.17238/PmJ1609-1175.2019.3.80-83

Модели и статистический анализ в эпидемиологии инфекционных заболеваний

А.Н. Герасимов

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (119991, г. Москва, ул. Трубецкая, 8/2)

Использование в эпидемиологических исследованиях инфекционных заболеваний простых математических моделей, основанных на предположении о гетерогенности популяции, приводит к грубым ошибкам в оценке активности передачи инфекции и среднего уровня заболеваемости. Для точной оценки заболеваемости нужны модели, учитывающие структуру групп риска. При этом длительность циклов многолетних колебаний для гомогенных и гетерогенных моделей оказывается близкой, поэтому ее можно использовать для оценки величины контактного числа. Кроме того, модели, не учитывающие конечность популяции, дают неправильное описание динамики заболеваемости – в таких моделях заболеваемость стремится к постоянной величине. Причина здесь кроется в том, что даже для многомиллионных популяций динамика количества инфицированных имеет сильную стохастичность, и для воспроизведения фактической динамики эпидемического процесса надо использовать не детерминированные, а стохастические модели.

Ключевые слова: эпидемический процесс, детерминированная математическая модель, стохастическая математическая модель

Развитие медицины сопровождалось внедрением в нее количественных методов анализа. В настоящий момент для описания состояния пациентов и популяций используются в основном количественные методы, а вот закономерности изучаемых процессов все еще описываются в основном на качественном уровне. Это – следствие большой сложности изучаемых процессов.

Для анализа процессов, законы развития которых на количественном уровне нам пока не известны, применяются обычно статистические методы. Сила и слабость статистики заключается в том, что при статистическом анализе не берутся никакие дополнительные сведения о характере изучаемого процесса, одни и те же формулы применяются для анализа темпа прироста заболеваемости вирусным гепатитом в Приморье и урожайности клюквы во Владимирской области. Недостатки статистического анализа – следствие его достоинств. Во-первых, все, что мы получаем в результате – это набор статистических показателей от принятых к изучению наборов цифр. Можно вычислить время начала эпидемического подъема заболеваемости или определить достоверность уровней заболеваемости в сравниваемых группах, тогда как на самом деле нас может интересовать активность механизма передачи и структура групп риска.

Вторым недостатком статистического анализа можно назвать то, что с его помощью в принципе нельзя узнать, что будет в новых, ранее не наблюдавшихся условиях. Например, мы можем оценить ожидаемую эффективность вакцинации, если она уже проводилась в разных популяциях. Однако, если это принципиально новая вакцина, то сказать, к каким изменениям

в уровне и структуре заболеваемости приведет ее использование, невозможно. В том случае, если степень познания исследуемого процесса уже достигла такого масштаба, что на количественном уровне стали известны законы, задающие его развитие, можно использовать не только статистический анализ, но и математические модели.

Многокамерные математические модели

Обычно математическая модель изучаемого процесса записывается в виде:

$$\frac{d\vec{X}}{dt} = \vec{F}(\vec{X}, \vec{Y}, t),$$

где $\vec{X} = x_1, x_2, \dots$ – набор числовых параметров, описывающих состояние модели, $\vec{Y} = y_1, y_2, \dots$ – набор внешних параметров, описывающих состояние среды, в которой развивается процесс, t – время, d/dt – скорость изменения во времени. Например, в фармакокинетике часто используется многокамерная модель – организм делится на несколько «камер», то есть систем, внутри которых ввиду хорошего перемешивания концентрация какого-либо вещества одинакова (или неоднородность концентрации не имеет значения). В этом случае $\vec{X} = x_1, x_2, \dots$ – масса вещества в «камерах», а $\vec{F}(\vec{X}, \vec{Y}, t)$ задает скорость перехода вещества из одной «камеры» в другую.

Чаще всего в медицине используют модели с несколькими состояниями и переходами. Например, мы изучаем пациентов с метаболическим синдромом (МС). В дальнейшем у них могут быть следующие состояния: «сахарный диабет 2-го типа» (СД), «СД и инфаркт миокарда (ИМ) или острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК)» и «смерть». Динамика процесса может быть записана как:

$$\frac{dN(\text{MC})}{dt} = \alpha - \beta(\text{MC}) \times N(\text{MC}) - \gamma(\text{MC}) \times N(\text{MC}),$$

$$\frac{dN(\text{СД})}{dt} = \beta(\text{МС}) \times N(\text{МС}) - \beta(\text{СД}) \times N(\text{СД}) - \gamma(\text{СД}) \times N(\text{СД}),$$

$$\begin{aligned} \frac{dN(\text{СД} + \text{ИМ/ОНМК})}{dt} = \\ = \beta(\text{СД}) \times N(\text{СД}) - \gamma(\text{СД} + \text{ИМ/ОНМК}) \times N(\text{СД} + \text{ИМ/ОНМК}), \end{aligned}$$

где $N(\dots)$ – число пациентов в каждом из четырех рассматриваемых состояний: МС, СД, СД с ИМ/ОНМК, α – скорость появления новых пациентов с метаболическим синдромом, $\beta(\dots)$ – скорость перехода в следующее по тяжести состояние, γ – вероятность смерти за единицу времени без перехода в другое состояние.

Данная модель позволяет рассчитать среднее время жизни после появления метаболического синдрома, среднее время жизни после постановки диагноза сахарного диабета 2-го типа и долю пациентов, у которых будет инфаркт миокарда и острое нарушение мозгового кровообращения, а так же, как она изменится, если вследствие лечения или профилактики поменяются значения используемых в модели параметров.

Эпидемиология инфекционных болезней – одна из областей медицины, где удалось достичь необходимого уровня понимания изучаемых процессов, и которая позволяет с успехом использовать математические модели.

Вначале математические модели применялись для исследования простых, точно заданных ситуаций. В этом случае в качестве критерия адекватности выступала точность воспроизведения реального процесса, например, при аэродинамических расчетах – точность определения лобового сопротивления и подъемной силы самолета. Однако по мере использования математических моделей для сложных, плохо изученных явлений, таких, как поведение человека и общества, были изменены и критерии их адекватности. В подобной ситуации адекватность модели – соответствие ее следующим критериям:

- 1) модель строится на современных научных представлениях,
- 2) модель описывает наиболее интересные стороны явления,
- 3) модель воспроизводит основные закономерности явления.

При создании математической модели сложного явления критически важной считается разумная степень принятых упрощений. Например, мы знаем, что у каждого члена популяции присутствует свойственный ему риск заражения, который обусловлен как индивидуальной чувствительностью к возбудителю, так и особенностями социального поведения. Однако, если в модели эпидемического процесса в Москве мы будем использовать эти индивидуальные риски заражения, то у нас получится структура с 12 миллионами параметров (в виде индивидуальных рисков), причем каждый из них невозможно будет количественно измерить, и нам не удастся валидизировать рассматриваемую модель. С другой стороны, если

мы применим слишком простую модель, то получим грубые расхождения между результатами и фактическими данными [4, 8].

Для обозначения слишком упрощенной модели сложного явления используется фразеологизм «сферический конь в вакууме». Поэтому для анализа подобного явления приходится применять несколько математических моделей. Это позволяет выяснить, что существенно влияет на динамику системы, а чем можно пренебречь.

Математические и имитационные модели

При прогнозировании динамики популяций принято разделять модели на две группы: математические и имитационные. Математические модели – это модели явления вообще, например, модель динамики эпидемического процесса антропонозной инфекции. Имитационная модель – это модель чего-то конкретного, например, эпидемии гриппа H1N1 зимой–весной 2014–2015 гг. в Вологде. На основании математических моделей получают общие закономерности, а от имитационных требуется точное воспроизведение конкретной ситуации.

Математическая модель – продолжение техники «мысленного эксперимента». Она позволяет достичь результатов, которые невозможно или сложно получить при прямом эксперименте, например: как будет меняться длина цикла многолетних колебаний заболеваемости при изменении активности механизма передачи. Математические модели построены на основании теоретических представлений и, следовательно, позволяют проверить точность и правильность теории. Если смоделированные на ее основании ситуации не соответствуют действительности, значит, в теории что-то не так.

Исторически первая модель эпидемического процесса – модель Кермака–Мак Кендрика (1927). В ней человек мог находиться в одном из трех состояний: восприимчивом, инфицированном и невосприимчивом. Доли популяций, находящихся в этих состояниях, традиционно обозначаются как S, I, R, но так как сумма этих трех долей равна единице, то последнюю величину можно из системы исключить.

Динамика системы задается как:

$$\frac{dI}{dt} = \alpha SI - \beta I,$$

$$\frac{dS}{dt} = -\alpha SI + \gamma(1 - S).$$

В системе предусмотрены три процесса: выздоровления инфицированных с интенсивностью βI , инфицирования восприимчивых с интенсивностью αSI и обновления с интенсивностью $\gamma(1 - S)$. Соответственно, $1/\beta$ – средняя продолжительность заболевания (заразного периода), $1/\gamma$ – средняя продолжительность жизни для инфекций с пожизненным иммунитетом или среднее время сохранения иммунитета

для инфекций с временным иммунитетом. Величина α соответствует активности механизма передачи, а отношение $R_0 = \alpha / \beta$ – контактное число (т.е. среднее число заразившихся от одного больного при 100 % восприимчивости).

Рассмотренная модель прогнозирует чрезвычайно высокий уровень заболеваемости, не согласующийся с фактическими данными. Есть отличия и в динамике – в этой модели заболеваемость стремится к постоянной величине. В результате, хотя модель Кермака–Мак Кендрика и была полезна с концептуальной точки зрения, например, точно определяла количественную меру заразности возбудителя, но расхождения ее результатов с фактическими были слишком серьезны. Сейчас причины расхождения понятны – на представлениях середины XX века построить точную модель эпидемического процесса было в принципе невозможно.

Первая причина расхождения между результатами и фактическими данными состояла в том, что модель работала не с больными, а с инфицированными. Почти при всех инфекционных заболеваниях больные составляют лишь небольшую долю инфицированных, так как значительная часть случаев характеризуется стертыми симптомами. Однако только учета различия между инфицированными и заболевшими оказалась недостаточно [2, 6]. Активное использование математического моделирования началось в конце XX века, когда, с одной стороны, развитие теоретической эпидемиологии и, в частности теории саморегуляции, привело к пониманию необходимости учета групп риска, а с другой – рост распространения ВИЧ-инфекции вызвал активный интерес к прогнозированию динамики заболеваемости [7].

В рамках простейшей гомогенной модели при постоянной заболеваемости доля восприимчивой части популяции $S = 1 / R_0$. Например, если $R_0 = 1$, то есть один инфицированный заражает десятерых, то для постоянства заболеваемости нужно, чтобы девять из этих десятерых человек были невосприимчивыми. Впрочем, при определении доли серопозитивной части популяции, она оказывалась ниже ожидаемой – для достаточно заразных болезней могла быть на уровне 50–70 %, а то и менее. Модели, отражающие гетерогенность популяции, позволяют снять это противоречие. Если мы учитываем наличие групп риска, то для создания высокого уровня коллективного иммунного статуса достаточно «проэпидемичивания» только группы риска, которая может составлять относительно небольшую часть популяции.

Интересной особенностью моделей эпидемического процесса можно назвать высокий уровень их стохастичности даже при очень больших размерах популяции. При изучении биологических популяций обычно даже при фактических размерах в сотни особей используют детерминированные модели с бесконечным количеством членов популяции. Причина этого

Таблица

Длина цикла многолетних колебаний в годах в зависимости от длительности заболевания/заразного периода (t) и контактного числа (R_0)

$t \backslash R_0$	2	3	4	5	7	10
5	6,2	4,3	3,6	3,1	2,5	2,0
7	7,3	5,1	4,2	3,7	3,0	2,0
10	8,7	6,1	5,1	4,4	3,6	2,7
14	10,4	7,3	6,0	5,1	4,2	3,5
17	11,6	8,1	6,6	5,7	4,6	3,8
21	12,7	9,0	7,3	6,4	5,2	4,3
24	13,8	9,6	7,9	6,8	5,5	4,6
28	14,6	10,4	8,4	7,2	6,0	5,1
31	15,3	11,0	8,9	7,8	6,3	5,3
35	16,6	11,6	9,6	8,1	6,7	5,7

состоит в том, что внутривидовая и межвидовая конкуренция жестко контролирует численность популяции, убирая случайные флюктуации [5].

В эпидемическом процессе ситуация другая. Во-первых, несмотря на размеры популяции порядка миллиона и более, количество инфицированных в ней не так велико – сотни или тысячи. Во-вторых, взаимодействующие популяции имеют разные характерные времена. Для паразита характерное время – период смены хозяина. Для популяции хозяев это – время обновления, которое для инфекций с пожизненным иммунитетом равно времени жизни. В результате получается, что изменения коллективного иммунного статуса медленно контролируют флюктуации числа инфицированных, которые накапливаются по мере циклов смены хозяина. Поэтому для эпидемического процесса инфекционного заболевания с пожизненным иммунитетом имеются выраженные случайные флюктуации заболеваемости, которые не дают угаснуть циклу многолетних колебаний [3].

Исследование динамики моделей с гетерогенной популяцией хозяина указывает, что наличие гетерогенности значительно снижает заболеваемость, но длину цикла практически не меняет. Это дает возможность пользоваться таблицами, рассчитанными для простейших моделей, которые позволяют не только оценить контактное число по фактическим данным, но и объяснить, почему в результате противоэпидемических мероприятий (вакцинации, обеззараживания еды и воды и т.д.) не только снижается заболеваемость, но и удлиняется цикл многолетних колебаний (таб.).

Заключение

Значительная часть работ по анализу эпидемиологических данных при помощи математических моделей

сводится к оценке контактного числа, так как по его величине можно определить объем противоэпидемических мероприятий, необходимых для прерывания циркуляции возбудителя. Если, к примеру, $R_0 = 10$, то для прерывания циркуляции возбудителя нужно прививать так, чтобы более чем у 90 % детей был выработан напряженный пожизненный иммунитет. Если в результате противоэпидемических мероприятий контактное число снизилось менее чем до единицы, заразности возбудителя будет недостаточно для поддержания массовой циркуляции, заносы инфекции приведут к цепочкам из нескольких случаев заболевания, и на один заносной случай будет в среднем приходится по $R_0 / (1 - R_0)$ контактных. В частности, если число контактных случаев равно числу заносных, то $R_0 = 0,5$.

Имитационные модели обычно используют для того, чтобы выяснить, к какому результату приведут противоэпидемические мероприятия, а математические модели – для анализа особенности эпидемического процесса. Так например, при исследовании феномена синхронизации многолетней динамики заболеваемости в разных городах было обнаружено, что при некоторых инфекциях подъем в многолетней динамике заболеваемости наблюдался во всех городах России одновременно, тогда как при других он регистрировался в разные годы (даже между районами Москвы). Был сделан вывод, что если условия течения эпидемического процесса (т.е. контактное число) в разных городах одинаковы, то для синхронизации цикла многолетних колебаний достаточно обмена членами популяции с интенсивностью менее одного процента в год. Если же эти условия заметно различаются, то синхронизации не происходит, так как длина циклов многолетних колебаний в разных городах неодинакова и синхронизировать их нельзя. Следовательно, «разной» в наступлении года подъема заболеваемости – свидетельство не изолированности популяций, а различий активности механизма передачи инфекции [1].

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Литература / References

- Бражников А.Ю., Герасимов А.Н. Опыт применения корреляционного анализа для изучения синхронности колебаний уровня инфекционной заболеваемости на отдельных территориях // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 1999. № 4. С. 1–5.
- Brazhnikov A.Yu., Gerasimov A.N. Experience in applying correlation analysis to explore the synchronicity of infectious morbidity level fluctuations in individual Territories // Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology. 1999. No. 4. P. 1–5.
- Герасимов А.Н., Разжевайкин В.Н. Динамика эпидемического процесса в гетерогенной не полностью изолированной популяции с учетом сезонных колебаний активности механизма передачи // Журнал вычислительной математики и математической физики. 2008. Т. 48, № 8. С. 1488–1499.
- Gerasimov A.N., Razzhevajkin V.N. Dynamics of epidemic process in heterogeneous is not completely isolated populations, taking into account the seasonal fluctuations in activity transport mechanism // Journal of Computational Mathematics and Mathematical Physics. 2008. Vol. 48, No. 8. P. 1488–1499.
- Герасимов А.Н., Шпитонков М.И. Оценка случайных колебаний числа инфицированных в модели «паразит–хозяин» с постоянной общей численностью // Исследование операций (модели, системы, решения). 2014. № 9. С. 17–30.
- Gerasimov A.N., Shpitionkov M.I. Score random fluctuations in the number of people infected with HIV in the model “parasite–host” with the continuing overall strength // Operations Research (model systems). 2014. No. 9. P. 17–30.
- Платонова Т.А., Голубкова А.А., Обабков В.Н. [и др.]. Многофакторное имитационное моделирование в прогнозе заболеваемости корью на ближайшую и отдаленную перспективу // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2018. Т. 23, № 5. С. 225–233.
- Platonova T.A., Golubkov A.A., Obabkov V.N. [et al.]. Multifactorial simulation in the prediction of measles for immediate and longer-range // Epidemiology and Infectious Disease. 2018. Vol. 23, No. 5. P. 225–233.
- Разжевайкин В. Н. Модели динамики популяций. М.: Российская академия наук, Вычислительный центр им. А.А. Дородницына, 2006. 87 с.
- Razzhevajkin V.N. Population dynamics of model. Moscow: Russian Academy of Sciences, A.A. Dorodnitsyn Computing Center, 2006. 87 p.
- Demetris A., Séverine A., Vasieva O., Vasiev B. On the heterogeneity of human populations as reflected by mortality dynamics // Aging (Albany NY). 2016. Vol. 8, No. 11. P. 3045–3064.
- Eaton J.W., Johnson L.F., Salomon J.A. [et al.]. HIV treatment as prevention: Systematic comparison of mathematical models of the potential impact of antiretroviral therapy on HIV incidence in South Africa // PLoS Med. 2012. Vol. 9, No. 7. P. e1001245. doi: 10.1371/journal.pmed.1001245
- Munday J.D., van Hoek A.J., Edmunds W.J., Atkins K.E. Quantifying the impact of social groups and vaccination on inequalities in infectious diseases using a mathematical model // BioMed Central Medicine. 2018. Vol. 16, No. 1. P. 162. doi: 10.1186/s12916-018-1152-1

Поступила в редакцию: 18.04.2019.

MODELS AND STATISTICAL ANALYSIS IN EPIDEMIOLOGY OF INFECTIOUS DISEASES

A.N. Gerasimov

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (8/2 Trubetskaya St. Moscow 119991 Russian Federation)

Summary: The use of mathematical model based on assumption of heterogeneity of population in epidemiological studies of infectious diseases cause grave mistakes in assessment of transmission rate of infection and average incidence rate. For an accurate assessment of morbidity, we need models that take into account the structure of risk groups. In this case, the duration of cycles of multi-year oscillations for homogeneous and heterogeneous models is close, so it can be used to estimate the value of the contact number. In addition, models that do not take into account the finiteness of the population give an incorrect description of the dynamics of the incidence – in such models the incidence tends to a constant value. The reason for this lies in the fact that even for multi-million populations the dynamics of the number of infected people has a strong stochasticity, and to reproduce the actual dynamics of the epidemic process, it is necessary to use not deterministic but stochastic models.

Keywords: epidemic process, deterministic mathematical model, stochastic mathematical model

Pacific Medical Journal, 2019, No. 3, p. 80–83.

© Кузнецова А.В., Баранова А.В., Костакова Т.А., 2019

УДК 616.98:578.828.6-08(571.6)

DOI: 10.17238/PmJ1609-1175.2019.3.84-88

Служба по профилактике и борьбе со СПИДом в Дальневосточном федеральном округе

А.В. Кузнецова, А.В. Баранова, Т.А. Костакова

Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями Хабаровского края (680031, г. Хабаровск, пер. Пилотов, 2)

Цель: анализ основных эпидемических закономерностей распространения ВИЧ-инфекции в различных субъектах Дальневосточного федерального округа (ДФО). **Материал и методы.** Проведен анализ данных, представленных в отчетах Центров по профилактике и борьбе со СПИД в соответствии с письмом Министерства здравоохранения РФ от 12.07.2018 г. **Результаты.** В настоящее время ДФО – территория со средним уровнем пораженности ВИЧ-инфекцией. Число инфицированных в округе превышает 25 тысяч человек и составляет 2,5% от общей когорты лиц, живущих с ВИЧ, в Российской Федерации. Показатель пораженности, рассчитанный на 100 тысяч населения, в ДФО в 2,2 раза ниже, чем в целом по России. Приморский край – лидер округа по абсолютному числу лиц, живущих с ВИЧ, и числу новых случаев заболевания. Прирост новых случаев в 2018 г. в целом по округу составил 107% (по РФ – 97%) к уровню 2017 г. Максимальную динамику роста продемонстрировали малонаселенные территории: Еврейская автономная область (162%), Чукотский автономный округ (147,6%) и Камчатский край (124%). По информации, полученной из большинства Центров, в ДФО преобладал половой путь передачи инфекции, наиболее вовлеченной в эпидемический процесс группой, остаются мужчины 25–45 лет. В 2018 г. в округе достигнуты целевые показатели Государственной стратегии по охвату населения тестированием на ВИЧ – 25% (2,1 млн. человек) и предоставления антиретровирусной терапии – 60% от состоящих на диспансерном учете или 55,6% от всей когорты лиц, живущих с ВИЧ в округе (в РФ – 55%). **Заключение.** Дальний Восток всегда занимал последние строчки федерального рейтинга по пораженности ВИЧ-инфекцией, и таких результатов помогла добиться грамотно выстроенная политика профилактических мероприятий. В практику работы службы по профилактике и борьбе со СПИД ДФО постоянно внедряются современные диагностические, терапевтические и профилактические технологии. Все центры АнтиСПИД проводят традиционные профилактические мероприятия, среди которых бесплатные, добровольные, в т.ч. и анонимные, тестирования на ВИЧ-инфекцию с обязательным до- и посттестовым консультированием. Уровень информированности населения ДФО по вопросам ВИЧ-инфекции в 2018 г. составил 87,2%, что соответствует показателю Госстратегии.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, распространение, лечение, профилактика

Впервые диагноз ВИЧ-инфекции на территории Советского Союза был поставлен в 1987 г. Тогда же вышел Указ Президиума Верховного Совета СССР «О мерах профилактики заражения вирусом СПИДа». Осознание серьезности угрозы пришло быстро, и в 1989 г. Министерство здравоохранения СССР приняло решение создать службу борьбы со СПИДом. По всей стране были организованы специализированные центры различного уровня: республиканского, окружного, краевого, областного, городского. Создание центров АНТИ-СПИД стало важным событием не только для органов здравоохранения, но и для многих ведомств и структур [1]. Начались внедрение скрининговых методов лабораторной диагностики, подготовка специалистов высшего и среднего звена по вопросам эпидемиологии, клинико-лабораторной диагностики, профилактики, диспансерного наблюдения и лечения ВИЧ-инфекции/СПИДа, отработка системы взаимодействия между учреждениями и органами практического здравоохранения [6].

Волна эпидемии ВИЧ-инфекции в стране пришлась на середину 90-х годов XX века – вирус в основном

распространялся через кровь при инъекционном употреблении наркотиков. В 1995 г. был принят и введен в действие федеральный закон «О предупреждении распространения в Российской Федерации заболевания, вызываемого вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекции)». Закон положил конец практике принудительного обследования и ущемления прав граждан, законодательно закрепил гарантии государства в части медико-социальной помощи, финансирования деятельности по предупреждению распространения заболевания [9].

С наступлением третьего тысячелетия ВИЧ-инфекцию все чаще стали характеризовать как угрозу национальной безопасности страны. С целью масштабного и комплексного противодействия эпидемии борьба и профилактика были включены в приоритетный национальный проект «Здоровье» по разделу «ВИЧ/вирусные гепатиты», а с 2016 г. эффективно действуют «Государственная стратегия противодействия распространению ВИЧ-инфекции в Российской Федерации на период до 2020 года» (распоряжение Правительства РФ от 20.10.2016 г. № 2203-р) и план мероприятий по ее реализации от 20.04.2017 г. № 754-р) [5]. В новых условиях перед службой борьбы со СПИДом встали задачи по расширению сферы деятельности в информировании населения, внедрению стратегии «Выявляй и лечи»

Кузнецова Анна Валерьевна – канд. мед. наук, доцент, главный врач Центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями Хабаровского края, главный внештатный специалист по проблемам диагностики и лечения ВИЧ-инфекции в ДФО; email: cpbsiz.khv@mail.ru

и «Неопределяемый=непередающий» Всемирной организации здравоохранения, предоставлению пациентам возможности универсального доступа к лечению ВИЧ-инфекции, стабилизации показателей заболеваемости ВИЧ-инфекцией и смерти от СПИД [10].

Распространение ВИЧ-инфекции в России имеет свои особенности. Эпидемический процесс в Дальневосточном федеральном округе (ДФО) начался чуть позже, чем в целом по стране. Друг за другом в субъектах Федерации регистрировались первые случаи заболевания, большинство из которых были завозными. Основными причинами «запоздания» и относительно невысокой скорости развития эпидемии ВИЧ-инфекции на Дальнем Востоке можно считать удаленность от центра, территориальную протяженность и низкую плотность населения. Распространение инфекции среди потребителей инъекционных наркотиков началось, как сказано выше, в 90-х годах XX века, спустя некоторое время ситуация изменилась: увеличилась частота передачи ВИЧ половым путем. Обширная территория и ресурсный потенциал ДФО, наличие крупных экспортно-ориентированных предприятий, близость стран Азиатско-Тихоокеанского региона породили тенденцию распространения ВИЧ-инфекции среди вахтовых строителей. Так, первый случай этой инфекции в Приморском крае был зарегистрирован в 1989 г., в Хабаровском крае – в 1992 г., на Сахалине – в 1993 г., в Амурской области – в 1995 г., в Чукотского автономном округе – в 1998 г. В течение нескольких лет уровень инфицированности был весьма незначительным [2, 9].

ДФО России на протяжении долгого времени включал девять регионов: Республика Саха (Якутия), Камчатский край, Приморский край, Хабаровский край, Амурская область, Магаданская область, Сахалинская область, Еврейская автономная область, Чукотский автономный округ. Указом Президента Российской Федерации от 03.11.2018 г. № 632 «О внесении изменений в перечень федеральных округов, утвержденный Указом Президента Российской Федерации 13.05.2000 г. № 849» в состав ДФО включены Республика Бурятия и Забайкальский край, ранее входившие в Сибирский федеральный округ. У каждого региона свои географические, климатические и демографические особенности. Зачастую специфика расселения обусловлена протяженностью территорий, отдаленностью населенных пунктов от краевых и районных центров. В то же время Дальний Восток России экономически и социокультурно связан с другими субъектами Российской Федерации, странами СНГ и ЕАЭС, что порождает активную трудовую миграцию населения [1, 8].

Целью данной работы стал анализ основных эпидемических закономерностей распространения ВИЧ-инфекции в различных субъектах ДФО.

Материал и методы

Проведен анализ данных, представленных в отчетах Центров по профилактике и борьбе со СПИД в соот-

ветствии с письмом Министерства здравоохранения РФ от 12.07.2018 г. № 17-9/5144. В связи с вхождением в ноябре 2018 г. в состав округа двух новых субъектов федерации (Республики Бурятия и Забайкальского края) данные по ним приведены и за 2017 г.

Результаты исследования

В настоящее время ДФО считается территорией со средним уровнем пораженности населения ВИЧ-инфекцией – число людей, живущих с ВИЧ, на 01.01.2019 г. – 25671 человек (313,5 на 100 тыс. населения), число новых случаев ВИЧ-инфекции в 2018 г. – 3515 (42,9 на 100 тыс. населения).

Число лиц, живших с ВИЧ в ДФО, в 2018 г. превышало 25 тыс. человек и составляло 2,5% от общей когорты лиц, живущих с ВИЧ, в Российской Федерации (в 2017 г. – 2,4%). Показатель пораженности, рассчитанный на 100 тыс. населения, в ДФО был в 2,2 раза ниже, чем в целом по России. Ни в одном субъекте округа пораженность не превышает общероссийского значения. Бурятия, Приморский и Забайкальский края сформировали тройку наиболее пораженных субъектов в ДФО. В абсолютных значениях наибольшее число ВИЧ-позитивных лиц проживало в Приморском крае – 31,1% от окружной когорты (табл. 1).

Число новых случаев ВИЧ-инфекции в округе в 2018 году превысило 3,5 тысячи случаев, что составляет 4% от общего числа впервые выявленных случаев в стране. Показатель заболеваемости в 2018 г. был лишь на 30% меньше общероссийского значения. Среднероссийский показатель заболеваемости ВИЧ-инфекцией за 2018 г. был превышен в трех субъектах округа: Республике Бурятия, Чукотском автономном округе и Приморском крае. Максимальное абсолютное число впервые выявленных случаев заболевания зарегистрировано в Приморском крае – 33,7% от всех впервые выявленных в регионе случаев (табл. 1).

Таким образом, два из трех регионов, доминирующих в округе по уровню пораженности ВИЧ-инфекцией, в 2018 г. лидировали и по показателю заболеваемости. Приморский край стал лидером округа по абсолютному числу людей, живущих с ВИЧ-инфекцией, и числу новых случаев заболевания.

На основании представленных данных можно сделать вывод, что в 2018 г. эпидемический процесс в округе развивался опережающими темпами по отношению к общероссийской динамике. Сравнение данных заболеваемости ВИЧ-инфекцией в России и ДФО за 2017–2018 гг. подтверждает это умозаключение.

Так, в 7 из 11 субъектов округа в 2018 г. уровень заболеваемости ВИЧ-инфекцией превысил аналогичный показатель 2017 г. Прирост числа новых случаев в 2018 г. в целом по округу составил 107% (по РФ 97%) к уровню 2017 г. Максимальную динамику роста заболеваемости показали малонаселенные территории с низкой численностью постоянного населения: Еврейская автономная область (162%), Чукотский автономный округ (147,6%)

Таблица 1
Пораженность и заболеваемость ВИЧ-инфекцией в субъектах ДФО по состоянию на 31.12.2018 г.

Субъект ДФО	Пораженность		Заболеваемость	
	абс.	на 100 тыс.	абс.	на 100 тыс.
Республика Бурятия	5394	548,0	636	64,6
Приморский край	7974	415,7	1183	61,8
Забайкальский край	4441	412,7	488	45,8
Чукотский АО	149	298,0	31	62,4
Магаданская область	391	290,1	45	31,2
Сахалинская область	1042	216,6	225	45,9
Хабаровский край	2404	181,2	422	31,7
Камчатский край	535	169,7	179	56,7
Еврейская АО	198	121,4	42	26,3
Республика Саха	982	104,9	144	15,1
Амурская область	570	73,9	120	15,0
<i>Всего по ДФО:</i>	25671	313,5	3515	42,9
<i>Всего по РФ:</i>	1007369	686,2	86519	59,0

Таблица 2
Сравнительные данные по пораженности и заболеваемости ВИЧ-инфекцией в субъектах ДФО за 2017–2018 гг. (на 100 тыс. населения)

Субъект ДФО	Пораженность		Заболеваемость	
	2017 г.	2018 г.	2017 г.	2018 г.
Республика Бурятия	534,9	548,0	65,4	64,6
Забайкальский край	391,2	412,7	38,5	45,8
Приморский край	394,2	415,7	57,4	61,8
Чукотский АО	280,3	298,0	42,3	62,4
Магаданская область	242,4	290,1	39,4	31,2
Хабаровский край	181,0	181,2	27,8	31,7
Камчатский край	153,8	169,7	45,7	56,7
Сахалинская область	166,2	216,6	50,7	45,9
Республика Саха	97,3	104,9	16,6	15,1
Еврейская АО	101,7	121,4	17,8	26,3
Амурская область	62,4	73,9	11,8	15,0
<i>Всего по ДФО:</i>	276,9	313,5	39,8	42,9
<i>Всего по РФ:</i>	643,0	686,2	71,1	59,0

и Камчатский край (124%). В четырех субъектах отмечалась отрицательная динамика заболеваемости: Республика Бурятия (98,7%), Республика Саха (91%), Сахалинская (90,7%) и Магаданская (79%) области. Еще в четырех субъектах региона заболеваемость выросла в диапазоне от 107 до 120% к уровню 2017 г. (табл. 2).

Таким образом, в округе наблюдалась разнонаправленная динамика заболеваемости ВИЧ-инфекцией. По информации, полученной из большинства центров, преобладал половой путь передачи инфекции. Наиболее вовлеченной в эпидемический процесс группой населения оставались мужчины в возрасте 25–45 лет. Большой вклад в рост заболеваемости внесли внутренние трудовые мигранты из Сибирского и Уральского федерального округов с гораздо более высоким, чем в ДФО, уровнем пораженности ВИЧ-инфекцией.

В округе наблюдался закономерный рост когорты ВИЧ-инфицированных, что связано как с увеличением числа впервые выявленных случаев и напряженностью внутрироссийских миграционных процессов, так и со снижением смертности ВИЧ-позитивных лиц.

Обсуждение полученных данных

Важнейшим направлением снижения смертности от причин, связанных с ВИЧ-инфекцией и СПИДом, считается ранняя диагностика и своевременное лечение заболевания [3, 7]. В 2018 г. в ДФО достигнуты целевые показатели Государственной стратегии по охвату населения тестированием на ВИЧ – 25% (2,1 млн человек) и предоставления антиретровирусной терапии: 60% от состоявших на диспансерном учете или 55,6% от всей когорты живущих с ВИЧ-инфекцией (в РФ – 55%), что определило популяционный уровень неопределяемой вирусной нагрузки в 45,6% (в РФ – 40%).

Всего антиретровирусную терапию в регионе в 2018 г. получали 14268 человек, из них 14114 взрослых. Среди взрослых схемы первой линии использовались в 68,6% случаев (РФ – в 51%), второй линии – в 26,2% случаев (РФ – в 38%) и третьей линии – в 5,1% случаев (РФ – в 11%). Указанные различия в частоте назначения различных линий терапии связаны с тем, что преимущественное включение пациентов в программы лечения в округе происходило в 2016–2018 гг.: *Первая линия* (9682 человек). Всего схемы с использованием ненуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы вируса – 80% от линии и 55% от когорты (в т.ч. МНН «Тенофовир» + «Ламивудин» + «Эфавиренз» – 57% от ряда и 39% от когорты).

Вторая линия (3698 человек). Всего схемы с ингибиторами протеазы вируса, усиленные «Ритонавиром» – 76,8% от линии и 17,4% от когорты (в т.ч. МНН «Тенофовир» + «Ламивудин» + «Лопинавир»/«Ритонавир» – 44% от линии и 11,6% от когорты).

Третья линия (734 человека). Всего схемы с использованием ингибиторов интегразы вируса или ненуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы второго поколения – 68,7% от линии и 3,5% от когорты (в т.ч. МНН «Тенофовир» + «Ламивудин» + «Долутегравир» – 32,8% от линии и 1,7% от когорты).

Среди детей младше 10 лет первую линию терапии получали 60,3%, вторую – 37,1% и третью – 2,6%. Схемы антиретровирусной терапии, практикуемые у таких детей, связанных с наличием у многих препаратов противопоказаний к применению в детском возрасте, отличались от таковых у взрослых:

Первая линия (93 ребенка): в т.ч. «Абакавир» + «Ламивудин» + «Лопинавир»/«Ритонавир» – 74,2% от линии и 44,8% от когорты.

Вторая линия (57 детей): в т.ч. «Абакавир» + «Ламивудин» + «Ралтегравир» – 65% от линии и 24% от когорты.

Третий ряд (4 ребенка): индивидуально подобранные схемы.

Суммарно удельный вес пациентов, получающих «Тенофовир», по итогам 2018 г. составил 62,5% (в РФ – 67,4%), «Эфавиренз» – 54,6% (в РФ – 55%), «Долутагравир» – 5% (в РФ – 5%). Всего схемы однократного ежедневного приема получали около 50% от всей когорты пациентов (70% – от первой линии), что, безусловно, благоприятно влияет на формирование долговременной приверженности лечению и сохранению неопределяемой вирусной нагрузки в популяции.

Таким образом, на Дальнем Востоке обеспечен должный охват антиретровирусным лечением лиц, живущих с ВИЧ. Линии терапии и схемы лечения у детей и взрослых соответствуют рекомендациям ВОЗ, Российским клиническим рекомендациям и в целом не отличаются от общероссийской клинической практики [4, 7, 10].

Формирование и поддержание на высоких значениях популяционного уровня неопределяемой вирусной нагрузки среди лечатых пациентов вместе с мероприятиями по первичной профилактике ВИЧ-инфекции и информированию населения о путях заражения служат основой государственной стратегии предупреждения распространения ВИЧ-инфекции в Российской Федерации [5]. Доступная и достоверная информация – серьезная профилактическая мера и обеспечение доступа к информации – один из основных методов профилактики распространения ВИЧ-инфекции. Центры по профилактике и борьбе со СПИД ДФО успешно взаимодействуют с властными структурами, неправительственными учреждениями и общественными организациями. Среди населения активно ведется санитарно-просветительная и информационно-разъяснительная работа.

Все центры АнтиСПИД ДФО проводят традиционные профилактические мероприятия, среди которых бесплатные, добровольные в т.ч. и анонимные тестирования на ВИЧ-инфекцию с обязательным до- и после-тестовым консультированием. Большое значение придается пропаганде здорового образа жизни. Уровень информированности населения ДФО по вопросам ВИЧ-инфекции в 2018 г. составил 87,2%, что соответствует показателю Госстратегии. Особое внимание при проведении медицинского освидетельствования на ВИЧ-инфекцию было уделено возрастной группе 18–49 лет.

Семь субъектов округа приняли участие во Всероссийской акции «Тест на ВИЧ: Экспедиция» 12 июня 2018 г. в Петропавловске-Камчатском. Тогда было сдано 437 тестов. Всего в Сахалинской области было протестировано 735 человек. Приморье стало первым регионом на материке, принявшим Всероссийскую акцию Минздрава России в это время. Всего в Приморском крае прошли обследование 844 человека. В Хабаровском крае за один день прошли обследование почти полтысячи человек. Всего в Хабаровском крае было сдано 1218 тестов. Амурская область впервые стала участником масштабного проекта и активно показала себя, протестировав 1412 человек. В Чите к акции присоединились автомо-

билисты местной федерации автоспорта. В результате было обследовано 925 человек. В Улан-Удэ участники экспедиции рассказали о задачах акции на республиканском радио, и сотрудники радиостанции прошли экспресс-тестирование. В общей сложности в Бурятии было сдано 1650 тестов. Таким образом, в ДФО всего было протестировано на вирус иммунодефицита 7221 человек [8].

Заключение

В этом году службе по борьбе со СПИДом исполняется 30 лет. Много сделано для диагностики, лечения и профилактики этой инфекции. И сегодня ВИЧ-инфекция стала заболеванием, частично контролируемым медицинскими технологиями. Сейчас это серьезное достижение воспринимается как должное, но некоторое время назад такие результаты обсуждались только в самых смелых планах.

В практику работы службы по профилактике и борьбе со СПИД ДФО постоянно внедряются современные диагностические, терапевтические и профилактические технологии. Региональные службы профилактики и борьбы со СПИД сотрудничают с научно-исследовательскими институтами, учебными заведениями, правоохранительными органами, социальными службами, общественными организациями. Работа постоянно совершенствуется. Дальний Восток всегда занимал последние строчки федерального рейтинга пораженности ВИЧ-инфекцией, и таких результатов помогла добиться грамотно выстроенная политика профилактических мероприятий. Да, в некоторых регионах округа ситуация остается напряженной, однако отрадно отметить, что в ряде субъектов происходит стабилизация темпов роста заболевания. Прежде всего, это связано с высоким охватом терапией, практикой принципа лечения как профилактики, профилактической работой и реализацией государственных программ всех уровней. Большая работа проводится в женских консультациях и роддомах. Активно реализуется практика по предупреждению передачи вируса от матери к ребенку, где наряду с терапией, важную роль играет полная замена грудного искусственным вскармливанием [1, 4]. Сегодня среди приоритетных направлений работы центров СПИД – обеспечение ранней диагностики ВИЧ-инфекции, а также активной диспансеризации больных, увеличение охвата антиретровирусной терапией и уменьшение смертности. Необходимо добиться устойчивого снижения уровня передачи вируса иммунодефицита от матери к ребенку и обеспечить охват постконтактной профилактикой всех новорожденных из групп высокого риска [6, 8].

Добиваться результатов помогают взаимодействие и консолидация, обсуждение проблем и обмен опытом. Так, в ноябре 2017 г. впервые на Дальнем Востоке прошла международная научно-практическая конференция «Современные подходы к лечению и поддержке детей и подростков с ВИЧ-инфекцией и их семей» под эгидой ЮНИСЕФ. Представилась

уникальная возможность узнать о новых тенденциях в области профилактики ВИЧ, обсудить вопросы с коллегами из разных регионов. На мероприятие приехали и специалисты из-за рубежа. В мае этого года прошла Межрегиональная научно-практическая конференция с международным участием «Дальний Восток без СПИДа», где обсуждались вопросы ранней диагностики ВИЧ-инфекции, своевременной постановки ВИЧ-инфицированных на диспансерный учет, междисциплинарного подхода при оказании медицинской помощи.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература / References

1. Беляков Н.А., Рассохин В.В., Бобрешова А.С. Противодействие ВИЧ-инфекции и рост заболеваемости в России // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2017. Т. 9, № 2. С. 82–90. Belyakov N.A., Rassokhin V.V., Bobreshova A.S. Countermeasures against HIV and increased HIV incidence in Russia // HIV Infection and Immunosuppressive Disorders, 2017, Vol. 9, No. 2. P. 82–90.
2. Бениова С.Н., Скляр Л.Ф., Кравцов И.А. [и др.]. Особенности развития эпидемического процесса ВИЧ-инфекции в Приморском крае // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2017. Т. 9, № 1. С. 93–99. Beniova S.N., Sklyar L.F., Kravtsov I.A. [et al.]. Features of HIV epidemic in Primorskiy region // HIV Infection and Immunosuppression. 2017. Vol. 9, No. 1. P. 93–99.
3. Бобкова М.Р. Лекарственная устойчивость ВИЧ. М.: Человек, 2014. 287 с. Bobkova M.R. Drug resistance of HIV. Moscow: Chelovek, 2014. 287 p.
4. ВИЧ-инфекция в Российской Федерации на 31 декабря 2017 г.: справка [Электронный ресурс] // Сайт Международной коалиции по готовности к лечению ИПТСру (Восточная Европа и Центральная Азия). URL: <http://itpcru.org/2018/06/21/spravka-vich-infektsiya-v-rossijskoj-federatsii-na-31-dekabrya-2017> (дата обращения: 28.11.2018). HIV infection in the Russian Federation on December 31, 2017: Information [Electronic resource] // Website of the International coalition of readiness for treatment IPTCrU. URL: <http://itpcru.org/2018/06/21/spravka-vich-infektsiya-v-rossijskoj-federatsii-na-31-dekabrya-2017> (Accessed Nov. 28, 2018).
5. Государственная стратегия противодействия распространению ВИЧ-инфекции в Российской Федерации на период до 2020 года и дальнейшую перспективу: распоряжение Правительства Российской Федерации № 2203-р от 20.10.2016 г. The state strategy of counteraction to spreading HIV infection in Russian Federation for the period till 2020 and the further prospect: The government order Russian Federation No. 2203-p from 20.10.2016.
6. Дессау М.И., Лиознов Д.А., Николаенко С.Л., Беляева Т.В. Стигматизация, качество жизни, приверженность диспансерному наблюдению и лечению больных ВИЧ-инфекцией // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2017. № 4. С. 76–81. Dessau M.I., Lioznov D.A., Nikolaenko S.L., Belyaeva T.V. Stigma, quality of life, adherence to dispensary observation and treatment of patients with HIV infection // Infectious Diseases: News, Opinions, Training. 2017. No. 4. P. 76–81.
7. Покровский В.В., Юрин О.Г., Кравченко А.В. Национальные рекомендации по диспансерному наблюдению и лечению больных ВИЧ-инфекцией: клинический протокол // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2017. № 6. 87 с. Pokrovskiy V.V., Yurin O.G., Kravchenko A.V. National recommendations on dispensary observation and treatment of HIV-infected patients: Clinical Protocol // Epidemiology and Infectious Diseases. Topical Issue. 2017. No. 6. 87 p.
8. Ситуация по ВИЧ-инфекции в России (за 2018 г.) [Электронный ресурс] // ЦНИИ организации и информатизации здравоохранения. URL: <http://mednet.ru/ru/statistika/soczialno-znachimye-zabolevaniya.html> (дата обращения: 28.11.2017). Situation on HIV-infection in Russia (for 2018) [Electronic resource] // Central Research Institute of Healthcare Organization and Informatization. URL: <http://mednet.ru/ru/statistika/soczialno-znachimye-zabolevaniya.html> (Accessed Nov. 28, 2017).
9. Шаркова В.А., Ковалев И.А., Скляр Л.Ф. [и др.]. Распространенность опийной наркомании, в том числе сочетанной с ВИЧ-инфекцией, в Приморском крае // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2018. Т. 10, № 2. С. 82–90. Sharkova V.A., Kovalev I.A., Sklyar L.F. [at al.]. Prevalence of optical drug abuse, including combined with HIV infection, in the Primorskiy krai // HIV Infection and Immunosuppression. 2018. Vol. 10, No. 2. P. 82–90.
10. World Health Organization: Guideline on when to start antiretroviral therapy and on pre-exposure prophylaxis for HIV, 2018. URL: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/186275/1/9789241509565_eng.pdf (Accessed May 14, 2018).

Поступила в редакцию: 12.04.2019.

AIDS PREVENTION AND CONTROL SERVICE IN THE FAR EASTERN FEDERAL DISTRICT

A.V. Kuznetsova, A.V. Baranova, T.A. Kostakova
Center for the prevention and control of AIDS and infectious diseases of the Khabarovsk territory (2 Pilotov per. Khabarovsk 680031 Russian Federation)

Objective: is to analyze main epidemical trends of HIV-infection distribution in different territorial subjects of Far Eastern Federal District (FEFD).

Methods: We have analyzed data from reports of Centers for the prevention and control of AIDS according to the letter of the Ministry of Health of the Russian Federation dated July 12, 2018.

Results: Nowadays FEFD is a territory with the moderate level of HIV-infection prevalence. The number of infected population exceeds 25,000 people and accounts for 2.5% of total cohort of people with HIV in the Russian Federation. The incidence rate calculated for 100,000 of people is 2.2 times lower in FEFD than in Russia in general. Primorskiy Territory is a top district by the absolute number of people with HIV and by the number of newly infected with HIV. The incidence rate of new cases in 2018 in district in general was 107% (in Russia – 97%) compared with 2017. The maximal growth rate was demonstrated by low population areas: Jewish Autonomous Region (162%), Chukotka Autonomous Region (147.6%) and Kamchatka Territory (124%). According to the data obtained from the most Centers sexual transmission of infection prevailed in the FEFD; the group most involved in the epidemic process is men of 25–45 years old. In 2018, the district achieved the targets of the State Strategy on HIV Testing for the population – 25% (2.1 million people) and the provision of antiretroviral therapy – 60% of those under medical examination or 55.6% of the entire cohort living with HIV in the district (in the Russian Federation – 55%).

Conclusions: Far East was always at the bottom of Federal rating on HIV prevalence; a well-built policy of preventive measures helped to achieve such results. Modern diagnostic, therapeutic and preventive technologies are constantly being introduced into the practice of the service for the prevention and control of AIDS. All Anti-AIDS Center conducts traditional preventive measures, including free, voluntary, including anonymous HIV testing with mandatory pre- and post-test specialised medical consultation. The level of population awareness in FEFD on HIV infection was 87.2% in 2018 that equals the performance of State Strategy.

Keywords: HIV infection, distribution, treatment, prevention

© Петрова А.А., Нестерова Д.Д., Лукьяненко Н.В., Баландович Б.А., Сафьянова Т.В., Прокопьев В.В., Лукьяненко Н.Я., 2019

УДК 616.9:004.65:614.21

DOI: 10.17238/PmJ1609-1175.2019.3.89-91

Элементы создания базы данных клинических признаков и факторов риска инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, в многопрофильной медицинской организации

А.А. Петрова¹, Д.Д. Нестерова², Н.В. Лукьяненко², Б.А. Баландович², Т.В. Сафьянова², В.В. Прокопьев², Н.Я. Лукьяненко²

¹ Краевая клиническая больница (656024, г. Барнаул, ул. Ляпидевского, 1),

² Алтайский государственный медицинский университет (656038 г. Барнаул, пр-т Ленина, 40)

Цель: определение особенностей разработки и возможностей применения баз данных клинических признаков инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, в многопрофильных стационарах. **Материал и методы.** Использованы сведения о 1560 больных злокачественными новообразованиями в отделениях онкологического диспансера, определены 28 дескрипторов, характеризующих наличие данных инфекций и 45 факторов риска. **Результаты.** Построена функциональная модель, выделено два массива информации: клинические признаки и медицинские факторы риска для семи разделов оказания медицинской помощи. **Заключение.** Особенностью созданной базы данных служит построение ее на основе специфичности клинических признаков, характерных для каждого пациента и проводимого лечения, с учетом функциональных и логических закономерностей накопленной информации.

Ключевые слова: онкологический диспансер, база данных, риск-ориентированные технологии, инфекции

В литературе предлагается множество определений понятия «база данных» (БД) [1]. Чаще всего под этим термином понимают организованную в соответствии с определенными правилами и поддерживаемую в памяти компьютера совокупность сведений, характеризующую актуальное состояние некоторой предметной области и необходимую для удовлетворения информационных потребностей пользователей [2, 4–6]. Медицинская БД, соответственно – достаточно объемный набор хорошо структурированных по единым правилам данных. Такой набор имеет единые способы и методы организации информации в различных областях здравоохранения [7, 8].

В любой БД задается определенный порядок, например, ключевыми полями. Поиск информации осуществляется по этим ключам. И поиск, и вся поддержка реализуются соответствующими системами управления БД (СУБД) [1]. Базы предназначены для сбора, накопления, хранения и использования медицинской информации. Сюда относятся электронные медицинские карты стационарных и амбулаторных больных, архивы результатов различных исследований, электронные системы учета лекарственных препаратов и т.д. Они позволяют не только компактно хранить и оперативно визуализировать соответствующую информацию, но и содержат средства ее сортировки, фильтрации и преобразования с созданием отчетных документов. Кроме того, БД допускают расширение и редактирование (в зависимости от потребностей пользователя) и позволяют организовать защиту информации от утраты и несанкционированного доступа. Благодаря этим свойствам электронные БД служат мощным инструментом автоматизации работы врача [3].

Нестерова Дарья Дмитриевна – аспирант кафедры эпидемиологии, микробиологии и вирусологии АГМУ; e-mail: evaar@yandex.ru

Цель внедрения информационных технологий, как в медицине, так и в других областях – создание систем для анализа и принятия на их основе управленческих решений. Информационные технологии включают два фактора – машинный и человеческий. Основным смыслом этих технологий заключается в создании единого информационного пространства для заинтересованных сторон – потенциальных пользователей информации: различных структур и служб здравоохранения, органов управления и контроля, производителей медицинской техники и лекарственных средств, научно-исследовательских организаций, потребителей медицинских товаров и услуг.

Современная концепция медицинских информационных систем предполагает объединение электронных записей о пациентах с архивами медицинских изображений, результатами работы автоматизированных лабораторий и следящих систем, а также наличие современных средств обмена информацией [7, 8]. Однако в эпидемиологической и клинической практике БД по риск-ориентированным технологиям оказания медицинской помощи разработаны недостаточно.

Цель исследования: определение особенностей разработки и возможностей использования БД клинических признаков инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП), в многопрофильных стационарах.

Материал и методы

Основой для создания БД послужили показатели официальной статистики, информационные, аналитические материалы, учетно-отчетная документация, а также результаты лабораторных микробиологических исследований, отобранных в 2015–2018 гг. в КГБУЗ

«Алтайский краевой онкологический диспансер». В работе использованы данные официальной государственной статистической отчетности и отчетной формы Роспотребнадзора № 2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях». Клинические признаки, причины и условия возникновения случаев ИСМП в КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер» в 2018 г. оценивались при анализе историй болезни, включавших сведения о 2560 пациентах со злокачественными новообразованиями в отделениях урологии, маммологии, торокальной и абдоминальной хирургии.

За «стандартное эпидемиологическое определение случая инфекции, связанной с оказанием медицинской помощи» были приняты хирургические инфекции поверхностного и глубокого разреза, инфекции (органа/полости) области хирургического вмешательства, инфекции кровотока, инфекции дыхательных и мочевыводящих путей. Для их описания отобрано 28 дескрипторов, характеризующих возможное наличие ИСМП, и 45 дескрипторов факторов риска, потенциально влияющих на возникновение инфекционных осложнений, как при оперативных и терапевтических воздействиях, так и при специфических медицинских процедурах, связанных с лечебным и диагностическим процессом, и продолжительность их влияния.

Результаты исследования

Для построения функциональной модели, основанной на многомерных данных, определено два массива информации: клинические признаки, характеризующие изучаемые инфекционные заболевания, и медицинские факторы риска ИСМП для каждого отделения онкологического диспансера. На основании классификации нозологических форм онкологической патологии в составе баз выделено семь разделов: онкоурологический, онкогинекологический, онкомамологический, онкоторокальный, онкоабдоминальный, химиотерапевтический и радиотерапевтический. В каждый раздел, согласно персональным данным пациентов, внесено по 28 дескрипторов, характеризующих клинические и параклинические признаки, которые, согласно стандартному эпидемиологическому определению, могли быть оценены как ИСМП.

С учетом специфики медицинской помощи в различных отделениях диспансера внесены 45 дескрипторов, характеризующих медицинские технологии, относящиеся к факторам риска ИСМП. Поскольку разработанная функциональная БД объединяет сведения из нескольких источников, она позволяет связывать информационные наборы в единые модели и контролировать данные, разбросанные по нескольким электронным таблицам. Это в свою очередь дает возможность пользователям видеть общую картину, которая объединяет несколько компонентов (заболеваемость, факторы риска и др.).

Обсуждение полученных данных

Разработанная функциональная модель сохраняет гибкость и потенциал для взаимодействия электронных таблиц, а также многомерные иерархические согласования реляционных инструментов интерактивной аналитической обработки (OLAP-инструментов – от англ.: OnLine Analytical Processing). В то же время она преодолевает ограничения классических электронных таблиц.

Применение БД происходит на уровне детализированных сведений и закономерностей. В первом случае это ступень, нацеленная на поиск информации. Этот уровень используется эпидемиологами и клиницистами для установления диагноза ИСМП конкретному больному и оценки факторов риска, как эндогенных, так и экзогенных. Особенностью созданной БД можно назвать построение ее на основе специфичности клинических признаков, характерных для каждого пациента, и проводимого ему лечения.

На уровне закономерностей применяется поиск функциональных и логических связей в накопленной информации, построение моделей и правил, которые их объясняют. В данном контексте оцениваются влияния эндогенных и экзогенных факторов риска ИСМП, специфичных для каждого отделения или общих для всего медицинского учреждения. С целью управления этими данными обеспечивается поддержка их целостности во время и после завершения операций над ними. Данные хранятся, извлекаются и модифицируются с помощью СУБД.

СУБД – обязательный компонент информационной системы. Она наряду с аппаратными средствами определяет работоспособность и надежность автоматизированной системы, а также в значительной мере влияет на ее производительность, особенно при увеличении количества записей в БД. Система управления также отвечает за поддержание логической целостности и непротиворечивости данных.

Большой вклад функциональной базы данных в медицинскую практику определяется координацией деятельности специалистов разного профиля. Это позволяет им не только делиться единой версией, но и моделью, которая динамична и постоянно меняется. СУБД автоматически вычисляет, быстро объединяет и согласовывает входящую информацию из нескольких источников.

Заключение

Созданная в ходе аналитического исследования БД используется в практической работе экспертного совета, утвержденного приказом главного врача Алтайского краевого онкологического диспансера. В рамках данной работы функциональные возможности БД позволяют давать оценку факторов риска общего больничного влияния, связанных с недостаточностью оснащения эпидемиологически значимым оборудованием, со спецификой оказания медицинской помощи и с дефектами противоэпидемического режима.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература / References

- Вершинин В.В., Соловьева С.Н. Оценка баз данных в медицине // Международный студенческий научный вестник. 2016. № 3. С. 17–19.
Vershinin V.V., Solovyova S.N. Evaluation of databases in medicine // International Student Scientific Journal. 2016. No. 3. P. 17–19.
- Гарсиа-Молина Г., Ульман Дж., Уидом Дж. Системы баз данных. Полный курс. М.: Вильямс, 2003. 1088 с.
García-Molina G., Ulman J., Weed J. Database Systems. Full course. Moscow: Williams, 2003. 1088 p.
- Дейт К.Дж. Введение в системы баз данных. М.: Вильямс, 2005. 1328 с.
Date K.D. Introduction to database systems. Moscow: Williams, 2005. 1328 p.
- Коннолли Т., Бегг К. Базы данных. Проектирование, реализация и сопровождение. Теория и практика. М.: Вильямс, 2003. 1436 с.
Connolly T., Begg K. Databases. Design, implementation and maintenance. Moscow: Williams, 2003. 1436 p.
- Кузнецов С. Д. Основы баз данных. М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2007. 484 с.
Kuznetsov S.D. Basics of databases. Moscow: BINOM. Laboratory of Knowledge, 2007. 484 p.
- Медицинские базы данных // ilab.xmedtest.net. URL: <http://ilab.xmedtest.net/q=node/4185> (дата обращения: 29.04.2019).
Medical databases // ilab.xmedtest.net. URL: <http://ilab.xmedtest.net/q=node/4185> (Accessed Apr. 29, 2019).
- Методика формирования баз данных // budgetrf.ru. URL: <http://www.budgetrf.ru/Publications/Magazines/VestnikSF/2006/vestniksf289-1/vestniksf289-1090.htm> (дата обращения: 29.03.2019).

- Methods of forming databases // budgetrf.ru URL: <http://www.budgetrf.ru/Publications/Magazines/VestnikSF/2006/vestniksf289-1/vestniksf289-1090.htm> (Accessed March 29, 2019).
- Примеры баз данных // surgerycom.net. URL: <http://surgerycom.net/some/Bazas.htm> (дата обращения: 29.03.2019).
Examples of databases // surgerycom.net URL: <http://surgerycom.net/some/Bazas.htm> (Accessed March 29, 2019).

Поступила в редакцию: 24.04.2019.

ELEMENTS OF CREATION OF CLINICAL CHARACTERISTICS AND INFECTION RISK FACTORS DATABASE ASSOCIATED WITH MEDICAL CARE IN A GENERAL MEDICAL INSTITUTION

A.A. Petrova¹, D.D. Nesterova², N.V. Lukyanenko²,
B.A. Balandovich², T.V. Safyanova², V.V. Prokopyev²,
N.Ya. Lukyanenko²

¹ Regional Clinical Hospital (1 Lyapidevskogo St. Barnaul 656024 Russian Federation), ² Altai State Medical University (40 Lenina Ave. Barnaul 656038 Russian Federation)

Objective is to determine features of development and applicability of database of clinical signs of an infection associated with medical care in general hospitals.

Methods: We used data on 1560 patients with malignant neoplasms in departments of an oncology center; we determined 28 descriptors designating data on infections and 45 risk factors.

Results: We built a functional model and defined two data arrays: clinical features and medical risk factors for seven medical care divisions.

Conclusions: Singularity of a created database is its creation on the basis of specific clinical signs typical for each particular patient and treatment taking into account functional and logical consistency of collected data.

Keywords: oncology center, database, risk-oriented technologies, infections

Pacific Medical Journal, 2019, No. 3, p. 89–91.

© Чеснокова О.В., Кочергина Е.С., Примак Н.В., 2019

УДК 616.344-002-073.756.8

DOI: 10.17238/Pmj1609-1175.2019.3.91-93

Сложности дифференциальной диагностики болезни Крона

О.В. Чеснокова¹, Е.С. Кочергина¹, Н.В. Примак²

¹ Приморская краевая клиническая больница № 1 (690090, г. Владивосток, ул. Алеутская, 57),

² Тихоокеанский государственный медицинский университет (690002, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2)

Представлено клиническое наблюдение воспалительного заболевания кишечника у 25-летней женщины. На протяжении двух лет клинические данные, эндоскопическая картина и результаты гистологического исследования слизистой оболочки не позволяли дифференцировать болезнь Крона от язвенного колита. Были исключены инфекционные заболевания, амилоидоз. Только при компьютерной томографической энтерографии были выявлены патогномичные для болезни Крона изменения в тонкой кишке и брюшной полости. Полученные данные позволили скорректировать лечение и обоснованно отказаться от оперативного пособия, необходимого при язвенном колите.

Ключевые слова: воспалительные заболевания кишечника, болезнь Крона, язвенный колит, компьютерная томографическая энтерография

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), к которым относятся язвенный колит (ЯК) и болезнь Крона (БК), этиология которых до сих пор остается неизвестной, представляют собой серьезную и актуальную проблему медицины [13]. Заболеваемость ЯК и БК возрастает из года в год, и большая часть пациентов – люди молодого трудоспособного возраста [2]. Распространенность ВЗК в разных регионах мира имеет широкие колебания [6, 11]. Частота ЯК составляет от 21

до 268, а БК – от 9 до 199 случаев на 100 тыс. населения, достигая максимума в странах Скандинавии, Северной Америки и в Израиле. Распространенность ЯК превышает распространенность БК, хотя заболеваемость БК в последние 20 лет опережает заболеваемость ЯК, что можно объяснить не только ее истинным приростом, но и улучшением выявляемости благодаря разработке четких диагностических критериев [1, 3].

Дифференциальная диагностика ВЗК бывает сложной даже при использовании целого спектра инструментальных и лабораторных методов, но следует

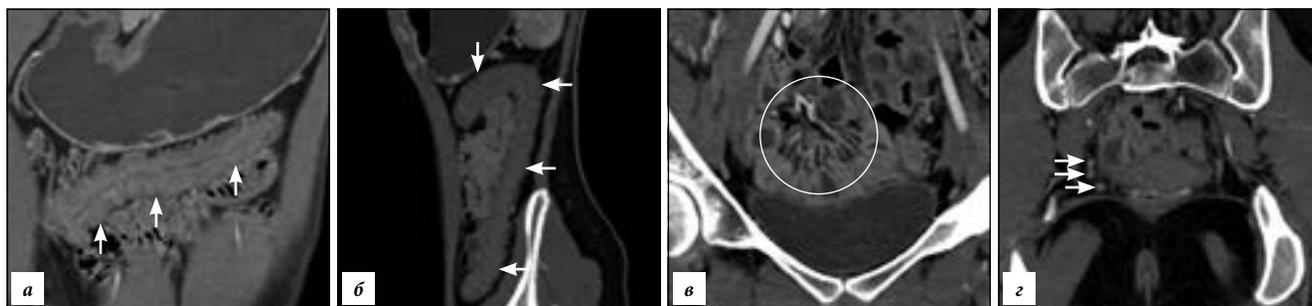


Рис. Компьютерная томографическая энтерография (сканы в артериальную фазу):

а – утолщение стенок поперечной ободочной кишки до 10 мм с трехслойной структурой (стрелки), *б* – утолщение стенок нисходящей ободочной кишки до 8 мм с трехслойной структурой (стрелки), *в* – «симптом гребешка» (окружность) в брыжейке подвздошной кишки в режиме максимальных интенсивностей, *г* – на тонких срезах определяются утолщение стенок подвздошной кишки с активным накоплением контраста и множественные окологлистные лимфоузлы (стрелки); *а, в, г* – фронтальная реконструкция, *б* – сагиттальная реконструкция.

стремиться к верификации конкретной нозологии для выбора максимально правильной тактики лечения [9]. У пациентов с терминальным илеитом неверное решение приводит к неадекватной консервативной терапии или к ненужной и неэффективной операции [5]. Эндоскопически верифицированный энтероколит может быть проявлением БК, или же тотальным колитом с ретроградным илеитом при ЯК. Здесь в ряде случаев необходимо динамическое наблюдение, так как по результатам первой колоноскопии бывает трудно определиться с конкретным диагнозом. Приводим собственное наблюдение.

Пациентка Ф., 25 лет, неоднократно лечилась в гастроэнтерологическом отделении ПККБ № 1. Предъявляла жалобы на боли спастического характера, преимущественно в околопупочной области и в низу живота, учащение стула до четырех раз в сутки (стул водянистый, без крови и слизи), похудание. При первой госпитализации был поставлен диагноз: «Илеоколит, тяжелое течение. Синдром нарушения пищеварения и всасывания. Кахексия. Хронический гепатит умеренной степени активности. Аутоиммунный синдром». При осмотре отмечен выраженный дефицит веса: 38 кг при росте 168 см (индекс массы тела – 13,5 кг/м²). Пальпаторно определялась болезненность в околопупочной области и в низу живота. В клиническом анализе крови – повышение СОЭ (до 41 мм/час). При биохимическом исследовании отмечено увеличение концентраций аспартат- и аланинаминотрансферазы до 195,6 и 292,4 ед./л, соответственно, в протеинограмме γ -глобулиновые фракции были повышены до 40,4%.

В декабре 2016 г. во время колоноскопии были осмотрены толстая и терминальный отдел подвздошной кишки. Слизистая оболочка тонкой кишки представлялась воспаленной: она была отечной и гиперемированной, с тусклой зернистой поверхностью и обилием внутрислизистых геморрагий. Зарегистрирована незначительная контактная кровоточивость. Слизистая оболочка толстой кишки на всем протяжении также была воспалена, но гиперемия здесь оказалась менее выраженной, а контактная кровоточивость – незначительной. Отмечалась сплаженность гаустрации (кишка в виде трубки). Заключение: тотальный илеоколит, болезнь Крона? Из обоих отделов кишечника взяты биопсии. При гистологическом исследовании обнаружена картина хронического неспецифического воспаления, не позволяющая дифференцировать форму ВЗК. По клиническим данным с учетом результатов эндоскопии был поставлен диагноз: «Илеоколит, тяжелое течение (Болезнь Крона тонкой

и толстой кишки?). Синдром нарушенного пищеварения и всасывания. Кахексия. Хронический гепатит умеренной степени активности. Синдром иммунного воспаления».

Назначено иммуносупрессивное лечение: пульс-терапия дексаметазоном с переходом на преднизолон с постепенным снижением дозы по схеме и «Азатиоприн» (50 мг 1 раз в день – 2 мг/кг). На фоне лечения интенсивность болевого синдрома и кратность стула уменьшились, нормализовались уровни трансаминаз и γ -фракции белка. Масса тела оставалась без динамики. В марте–апреле 2017 г. после окончания стероидной терапии возобновились жалобы на учащение стула, в анализах крови отмечено повышение СОЭ (до 30 мм/час) и уровня γ -глобулинов (до 28,73%). С целью дифференциальной диагностики с амилоидозом и исключения вторичного амилоидоза, ассоциированного с ВЗК, выполнена колоноскопия с биопсией слизистой оболочки прямой кишки – результат отрицательный.

С учетом клинических проявлений заболевания был повторно назначен курс преднизолона и «Азатиоприна», дополнительно – энтеральное питание, бактериальные препараты, ферменты. В дальнейшем, из-за отсутствия значимого эффекта начата терапия генно-инженерными биологическими препаратами: с августа 2017 г. пациентка получала «Инфликсимаб» в дозе 200 мг (с учетом веса) с индукционным курсом 0–2–6-я недели с последующим введением каждые 8 недель (лечение «Азатиоприном» было прервано из-за отсутствия поставок препарата).

К декабрю 2017 г. положительной динамики отмечено не было: оставалось учащение стула, масса тела уменьшилась до 35 кг (индекс массы тела – 13,1 кг/м²). При эндоскопическом исследовании в этот период зарегистрировано некоторое уменьшение интенсивности воспаления в терминальном отделе подвздошной кишки по сравнению с мартом 2017 г. Баугиниева заслонка не смыкалась, слизистая оболочка правой половины толстой кишки была покрыта фибринозно-гнойным экссудатом (степень выраженности воспалительной реакции в дистальном направлении уменьшалась). Слизистая оболочка толстой кишки была истончена, при инсuffляции спонтанно разрывалась, обнажая подслизистый слой. На слизистой оболочке левой половины толстой кишки обнаруживались множественные поверхностные рубцы. В прямой кишке гиперемия и отек слизистой оболочки были выражены меньше, на отдельных участках прослеживался сосудистый рисунок. Заключение: болезнь Крона, тотальный илеоколит. Из всех осмотренных отделов кишечника взяты биопсии (при гистологическом исследовании – картина хронического неспецифического воспаления).

Для дифференциальной диагностики проведена компьютерная томографическая колоно- и энтерография с использованием нейтральных кишечно-контрастных рентгеннегативных сред в сочетании с внутривенным контрастным усилением [4]. Во время этого исследования зарегистрирована значительная протяженность поражения с вовлечением всех отделов толстой кишки и более чем 40 см терминальной части подвздошной кишки, был выявлен «симптом гребешка»: расширение терминальных мезентеральных артериол и переполненных кровью *vasa recta* в подвздошной кишке (рис.). При контрастном усилении четко прослеживалась трехслойная структура пораженных сегментов кишечника, причем симптом мишени был связан с формированием слабо-гиподенсного центрального слоя стенки вследствие отека и воспалительной инфильтрации подслизистой оболочки. Диагноз после компьютерной томографической энтерографии с виртуальной колоноскопией: «Болезнь Крона, илеоколит, тяжелое течение. Стероидозависимость. Синдром нарушенного пищеварения и всасывания. Кахексия. Анемия смешанного генеза легкой степени».

С учетом протяженности процесса, дефицита веса и стероидозависимости было принято решение о сокращении интервала между введениями «Инфликсимаба», о продолжении стероидной терапии и иммуносупрессивного лечения «Азатиоприном». В динамике от июня 2018 г. масса тела пациентки увеличилась до 42 кг (индекс массы тела – 14,5 кг/м²), стул с частотой 3–4 раза в день, небольшими порциями, кашицеобразный, без примесей. При контрольной колоноскопии воспаление в терминальном отделе подвздошной кишки и в толстой кишке по сравнению с декабрем 2017 г. было менее выраженным.

При поражении терминального отдела подвздошной кишки диагностический поиск нельзя суживать только ЯК и БК, необходимо исключить инфекционные заболевания, спондилоартропатии, васкулиты, ишемические и эозинофильные энтериты, новообразования, лекарственно индуцированное поражение кишечника и др. [7]. В 10–20 % случаев дифференциальный диагноз между ЯК и БК очень сложен [8] и у 10 % больных не имеет решения [14]. При ЯК с тотальным поражением толстой кишки и выраженной эндоскопической активностью воспаления показано оперативное лечение в объеме колэктомии, после которого с высокой долей вероятности наступает выздоровление. В то же время при БК колэктомия на фоне тяжелого течения болезни спровоцирует еще большее воспаление тонкой кишки и, возможно, – осложнения с неблагоприятным исходом.

При ясной клинической и эндоскопической картине диагноз ВЗК, как правило, не вызывает затруднений. Однако в случае нетипичных проявлений клиническая картина и эндоскопические данные даже при динамическом наблюдении могут не давать точного ответа и не позволять дифференцировать БК и ЯК. В подобной ситуации диагноз может основываться на компьютерной томографической энтерографии с виртуальной колоноскопией для оценки поражения не только толстой и терминального отдела подвздошной кишки, но тонкой кишки на всем протяжении [10, 12].

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература / References

1. Воробьев Г.И., Халиф И.Л. Неспецифические воспалительные заболевания кишечника. М.: Миклош, 2008. 400 с. Vorobyev G.I., Khalif I.L. Nonspecific inflammatory bowel disease. Moscow: Miklosh, 2008. 400 p.
2. Гастроэнтерология: национальное руководство / под ред. В.Т. Ивашкина и Т.Л. Лапиной. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. 704 с. Gastroenterology: A national guide / eds by V.T. Ivashkin, T.L. Lapina. Moscow: GEOTAR-Media, 2008. 704 p.
3. Румянцев В.Г. Язвенный колит: руководство для врачей. М.: МИА, 2009. 424 с. Rumyantsev V.G. Ulcerative colitis: A guide for physicians. Moscow: MIA, 2009. 424 p.
4. Arslan H., Etlík Ö., Kayan M. [et al.]. Peroral CT enterography with lactulose solution: Preliminary observations // Am. J. Roentgenol. 2005. Vol. 185. P.1173–1179.
5. Bojic D., Markovic S. Terminal ileitis is not always Crohn's disease // Ann. Gastroenterol. 2011. Vol. 24, No. 4. P. 271–275.
6. Burisch J., Jess T., Martinato M. [et al.]. The burden of inflammatory bowel disease in Europe // J. Crohn's Colitis. 2013. Vol. 7, No. 4. P. 322–337.
7. Dilauro S., Crum-Cianflone N.F. Ileitis: When it is not Crohn's disease // Curr. Gastroenterol. Rep. 2010. Vol. 12, No. 4. P. 249–258.
8. Farmer M., Petras R.E., Hunt L.E. [et al.]. The importance of diagnostic accuracy in colonic inflammatory bowel disease // Am. J. Gastroenterol. 2000. Vol. 95, No. 11. P. 184–188.
9. Feakins R.M. Ulcerative colitis or Crohn's disease. Pitfalls and problems. // Histopathology. 2014. Vol. 64, No. 3. P. 317–335.
10. Min Jung Park, Joon Seok Lim. Computed tomography enterography for evaluation of inflammatory bowel disease // Clin. Endosc. 2013. No. 46. P. 327–336.
11. Molodecky N.A., Soon I.S., Rabi D.M. [et al.]. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review // Gastroenterology. 2012. Vol. 142, No. 1. P. 46–54.
12. Paulsen S.R., Huprich J.E., Fletcher J.G. [et al.]. CT enterography as a diagnostic tool in evaluating small bowel disorders: Review of clinical experience with over 700 cases // Radiographics. 2006. Vol. 26, No. 3. P. 641–657.
13. Sanders D.S. The differential diagnosis of Crohn's disease and ulcerative colitis // Baillieres Clin. Gastroenterol. 1998. Vol. 12, No. 1. P. 19–33.
14. Tontini G.E., Vecchi M., Pastorelli L. [et al.]. Differential diagnosis in inflammatory bowel disease colitis: State of the art and future perspectives // World J. Gastroenterol. 2015. Vol. 21, No. 1. P. 21–46.

Поступила в редакцию: 20.03.2019.

COMPLEXITIES OF DIFFERENTIAL DIAGNOSTICS OF CROHN'S DISEASE

O.V. Chesnokova¹, E.S. Kochergina¹, N.V. Primak²
¹ Primorskiy Regional Clinical Hospital No. 1 (57 Aleutskaya St. Vladivostok 690990 Russian Federation), ² Pacific State Medical University (2 Ostryakova Ave. Vladivostok 690002 Russian Federation)

Summary: Clinical observation of inflammatory bowel disease in 25 y.o. woman is represented. During two years clinical data, endoscopic view and results of histologic examination of intestinal mucosa did not enable to differentiate Crohn's disease from ulcerative colitis. Infectious diseases, amyloidosis were excluded. Only with computed tomography enterography pathognomonic changes in the small intestine and the abdominal cavity were identified as pathognomonic for Crohn's disease. Obtained data allowed us to correct the treatment and reasonably refuse surgery required for ulcerative colitis.

Keywords: inflammatory bowel diseases, Crohn's disease, ulcerative colitis, computed tomography enterography

© Горелова И.С., Попов А.Ф., Иванис В.А., Доскал Э.Ю., Кондрашова Ю.Л., Варавина Е.А., Сердцева Е.Н., Зацепина И.В., 2019
УДК 616.24-002-022.7-06:616.98:578.828.6
DOI: 10.17238/PmJ1609-1175.2019.3.94-97

Пневмоцистная пневмония у ВИЧ-инфицированных: наблюдение из практики и обзор литературы

И.С. Горелова^{1, 2}, А.Ф. Попов¹, В.А. Иванис¹, Э.Ю. Доскал², Ю.Л. Кондрашова², Е.А. Варавина²,
Е.Н. Сердцева², И.В. Зацепина^{2, 3}

¹ Тихоокеанский государственный медицинский университет (690002, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2),

² Краевая клиническая больница № 2 (690011, г. Владивосток, ул. Борисенко, 50),

³ Владивостокская поликлиника № 8 (690018, г. Владивосток, ул. Вострещова, 4)

Описан клинический случай пневмоцистоза, когда поражение легких стало первым проявлением ВИЧ-инфекции. Диагностика пневмоцистоза легких у ВИЧ-инфицированных сложна, что обусловлено отсутствием патогномичных клинических симптомов и частым сочетанным течением нескольких оппортунистических заболеваний на поздних стадиях ВИЧ-инфекции. Систематизированы и представлены современные данные по этиологии и патогенезу, особенностям клинической картины, диагностике и лечению пневмоцистоза у ВИЧ-инфицированных.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, СПИД, пневмоцистная пневмония

В этом году исполняется 110 лет с момента открытия пневмоциста – выделения микроорганизма бразильским врачом С. Chagas (1909) из легких морских свинок, но описанную им как одну из стадий развития *Trypanosoma cruzi* [14]. В 1912 г. F. Delanoe et al. [1] доказали, что это совершенно другой микроорганизм и назвали его *Pneumocystis carini*. Спустя 30 лет в Чехии О. Jirovec установил, что пневмоциста – этиологический фактор пневмонии у новорожденных с иммунодефицитным состоянием [1]. Именно в честь него пневмоциста получила свое современное название – *Pneumocystis jiroveci hominis* [5]. Возбудитель в 1988 г. был отнесен к царству грибов (Blastomycetes) на основании наличия в наружном слое трофических форм β-1,3-глюкана [1, 5]. Кроме этого, доказательствами принадлежности пневмоцисты к грибам служит ламеллярная ультраструктура митохондрий (у простейших – тубулярная) и наличие двух отдельных ферментов: дигидроптероатсинтетазы и дигидрофолатредуктазы. Стенка цист разрушается зимолазой, образование внутрицистных тел напоминает формирование аскоспор аскомицетами, 16SpPHK гомологична таковой у аскомицетов, 5SpPHK – у примитивных зигомицетов, фактор элонгации EF-3 – у *Saccharomyces cerevisiae* [1]. В настоящее время *P. jiroveci* отнесена к внеклеточным паразитам, жизненный цикл которых включает две фазы: половую и неполовую, а также четыре стадии – трофозоит, прециста, циста и спорозоит [5].

Клетками-мишенями для *P. jiroveci* служат альвеолоциты 1-го типа. Их поражение проявляется деструкцией клеток, нарушением целостности альвеолярной выстилки и экссудацией. Кроме того, пневмоцисты при интенсивном размножении в альвеолах активируют альвеолоциты 2-го типа с использованием специфических белков сурфактанта. Предрасполагающими факторами к развитию пневмоцистной пневмонии

считаются нарушения клеточного и гуморального иммунитета у лиц со смешанными иммунодефицитами [4]. Выраженность дисбаланса клеточного иммунитета – основной фактор для прогнозирования функции легких и выживаемости при пневмоцистной пневмонии. Известно, что вероятность ее развития возрастает при снижении количества Т-лимфоцитов CD4⁺ менее 200 кл./мкл.

В структуре оппортунистических поражений у ВИЧ-инфицированных пневмоцистоз, невзирая на первичную и вторичную профилактику, занимает одно из лидирующих мест [6, 11]. В Приморском крае также наблюдается рост частоты пневмоцистных пневмоний при ВИЧ-инфекции. Так, в 2016 г. пневмоцистоз был диагностирован всего у восьми человек, а уже через два года частота обнаружения *P. jiroveci* увеличилась более чем в 1,5 раза. Вторичные инфекционные заболевания – наиболее частая причина смерти больных СПИДом, которая и определяет продолжительность их жизни. Пневмоцистная пневмония занимает третье место среди причин летальных исходов у ВИЧ-инфицированных пациентов [4].

К особенностям клиники пневмоцистной пневмонии относят тяжелое общее состояние и выраженную дыхательную недостаточность при скудных физикальных данных. Приводим собственное наблюдение.

Больной К., 39 лет, был госпитализирован в СПИД-центр ККБ № 2 с жалобами на кашель с трудноотделяемой мокротой, одышку, слабость, повышенную утомляемость. Из анамнеза известно, что за последние шесть месяцев похудел на 30 кг. С января 2018 г. появилась выраженная слабость, снизился аппетит, повышалась температура (до фебрильных цифр). Обратился в поликлинику по месту жительства, где при рентгенологическом обследовании установлена пневмония. Лечился амбулаторно «Амоксиклавом», без эффекта.

При осмотре: одышка, снижение сатурации гемоглобина кислородом до 90%. Телосложение астеническое, питание пониженное (кахексия). Кожные покровы бледные с цианотичным оттенком, умеренно влажные, тургор сохранен, высыпаний нет.

Слизистая оболочка ротовой полости гиперемирована, с геморрагическими корочками. Слизистая оболочка ротоглотки розовая, миндалины не увеличены, без налета. Периферические лимфатические узлы увеличены: пальпировались безболезненные, эластичные шейные и подмышечные лимфоузлы до 2 и 1 см в диаметре, соответственно. Сила мышц снижена. Грудная клетка правильной формы, равномерно участвует в акте дыхания, частота дыхания – 24 в минуту. При аускультации дыхание везикулярное, ослаблено над всей поверхностью влажных хрипы. Границы сердца не расширены, тоны приглушены, ритмичные. Пульс 88 ударов в минуту, артериальное давление 120/80 мм рт. ст. Язык влажный, обложен белым творожистым налетом. Живот обычной формы. Печень выступает на 1 см из-под края реберной дуги, размер по Курлову по средней ключичной линии 12 см. Мочеиспускание не нарушено. Стул полуоформленный, до двух раз в сутки. Рентгенологическое исследование органов грудной клетки с отрицательной динамикой: с двух сторон определялись очаги затемнения, легочный рисунок обогащен и деформирован, корни малоструктурные.

Начата терапия «Цефтриаксоном» и «Левифлоксацином». Компьютерная томография легких показала признаки диффузного интерстициального поражения. В связи с нарастанием дыхательной недостаточности пациент переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии.

При обследовании: умеренно выраженная панцитопения, СОЭ 40 мм/ч, уровень аланинаминотрансферазы в сыворотке крови 56 Ед/л, аспаратаминотрансферазы – 100 Ед/л, общего белка – 61 г/л. Иммуноферментный анализ на ВИЧ от 11.02.2018 г. и иммуноблот на ВИЧ от 14.02.2018 г. положительные. В анализе мокроты лейкоциты (30–35 в поле зрения), коккацилярная микрофлора, дегенеративно измененные клетки межочечного слоя. При полимеразной цепной реакции мокроты обнаружена ДНК *P. jirovecii*.

Установлен клинический диагноз: ВИЧ-инфекция, 4Б стадия (CD4⁺ от 05.03.2018 г. – 55/мкл, вирусная нагрузка РНК ВИЧ от 06.03.2018 г. – 35184 копий/мл), фаза прогрессирования на фоне отсутствия антиретровирусной терапии. СПИД. Пневмоцистная пневмония. Кандидоз ротовой полости. Анемия смешанной этиологии, легкой степени. Назначена терапия «Бисептолом».

Обследование на оппортунистические инфекции: токсоплазмоз – IgM⁻, IgG⁺ >200 МЕ/мл; вирус простого герпеса – IgM⁻, IgG⁺, коэффициент позитивности (КП) 22,8; вирус Эпштейна-Барра, к капсидному антигену – IgM⁻, к ранним антигенам – IgG⁺, КП 2,8, к нуклеарным антигенам – IgG⁺, КП 1,3; цитомегаловирус – IgM⁻, IgG⁺ >5 МЕ/мл. Консультация фтизиатра: данных за туберкулез нет.

Учитывая тяжелую степень иммунного дефицита, начато профилактическое лечение туберкулеза. По клинико-лабораторным показателям назначена высокоактивная антиретровирусная терапия. После длительного лечения в условиях стационара центра СПИД ККБ № 2 пациент с положительной динамикой был выписан на амбулаторное долечивание с рекомендациями диспансерного наблюдения у инфекциониста в поликлинике по месту жительства, продолжения профилактического курса противотуберкулезной терапии, контроля лечения ВИЧ-инфекции, регулярной и пожизненной антиретровирусной терапии. С целью профилактики рецидива пневмоцистной пневмонии и генерализации кандидоза был рекомендован прием «Бисептола» (480 мг один раз в день) и «Флюконазола» (100 мг один раз в день): ежедневно, длительно, до повышения уровня лимфоцитов CD4⁺ более 200 кл./мкл.

Наиболее часто пневмоцистная пневмония регистрируется у пациентов с ВИЧ-инфекцией, цитомегаловирусной инфекцией, с иммуносупрессией при лейкозах и новообразованиях, при пересадке костного мозга и органов, системных поражениях соединительной ткани. Реже заболевание встречается в «нетипичных» случаях: при идиопатической CD4-лимфоцитопении, у ослабленных новорожденных, при болезни Иценко–Кушинга, в старческом возрасте, у детей из домов ребенка, больных туберкулезом, у пациентов после массивной кровопотери, с лучевой болезнью, с истощением и у лиц, длительно получавших стероиды [1, 5].

Диагностика пневмоцистной пневмонии у ВИЧ-инфицированных сложна из-за отсутствия патогномичных симптомов, частого сочетания с оппортунистическими заболеваниями на фоне изменений иммунной системы, а также из-за отсутствия точных лабораторных критериев. Клинически пневмоцитоз легких можно заподозрить по ведущим симптомам и ряду лабораторных показателей [2, 7]. Клиническая картина заболевания у лиц с ВИЧ-инфекцией характеризуется постепенным началом, напоминающим развитие банальной инфекции респираторного тракта [3]. Первыми признаками пневмоцитоза служат общая слабость и повышение температуры тела, которое может сопровождаться ознобом и потливостью [7]. В начале пневмоцистной пневмонии обычно наблюдается невысокая температура, которая в последующем либо повышается до фебрильных цифр, либо остается субфебрильной [2]. Затем присоединяется приступообразный, непродуктивный, навязчивый кашель (особенно ночью и утром), который сохраняется несколько недель и даже месяцев, либо становится постоянным и мучительным [3, 8]. Наиболее ранним симптомом пневмоцистной пневмонии считается одышка, встречающаяся практически у всех пациентов. Она нарастает постепенно: в начале заболевания возникает только при физической нагрузке, в разгаре болезни появляются признаки прогрессирующей дыхательной недостаточности [7]. Обращает на себя внимание диссонанс между выраженными нарушениями дыхания и скудными физикальными данными [8, 15]. Над легкими может определяться короткий оттенок перкуторного звука [4]. При аускультации чаще всего изменения либо отсутствуют, либо регистрируется жесткое дыхание. У некоторых пациентов могут быть единичные сухие хрипы или крепитация в задних отделах легких [2, 3]. Необходимо отметить, что ни одно из вторичных заболеваний с поражением легких у ВИЧ-инфицированных не протекает с такой выраженной дыхательной недостаточностью, как пневмоцистная пневмония.

В гемограмме регистрируются изменения, характерные для поздних стадий ВИЧ-инфекции: анемия, лейко-, лимфо- и тромбоцитопения [4]. При этом следует отметить, что в периферической крови у пациентов с пневмоцитозом наблюдаются значительное увеличение СОЭ и высокий уровень суммарной активности лактатдегидрогеназы – маркера дыхательной недостаточности [7]. Рутинные серологические

методы для диагностики пневмоцистной пневмонии малопригодны из-за выраженного иммунодефицита (пневмоцистоз развивается при низком уровне Т-лимфоцитов CD4⁺ – менее 200 кл./мкл), когда они теряют свою диагностическую значимость, а в ряде случаев вообще не определяются [11].

Подтверждение диагноза пневмоцистоза основано на выделении возбудителя из биологического материала респираторного тракта. Поскольку пневмоцисты не могут быть культивированы, стандартом диагностики здесь считается микроскопическая визуализация [13]. Иммунофлюоресцентное исследование с использованием моноклональных антител занимает много времени и имеет определенные погрешности [7]. Полимеразная цепная реакция с определением мРНК или ДНК микроорганизмов – один из наиболее информативных и быстрых способов диагностики пневмоцистной пневмонии [11, 15]. Но несмотря на высокую специфичность и чувствительность молекулярных тестов при этом могут возникать трудности в дифференциации колонизации и инфекции. Поэтому клинические корреляции всегда необходимы. Наиболее яркий признак заболевания – тяжелая гипоксемия. Парциальное давление кислорода в артериальной крови таких пациентов при дыхании атмосферным воздухом может падать до 70 мм рт. ст. и ниже, отмечается резкое снижение сатурации кислородом капиллярной крови [2].

Новые технологии, которые позволяют обнаружить мРНК, были предложены в качестве маркеров жизнеспособности микроорганизмов, так как мРНК менее стабильна, чем ДНК. Поэтому, если пациент не инфицирован активными жизнеспособными микроорганизмами, содержание мРНК должно быть в значительной степени снижено или не определяться. Более стабильная ДНК возбудителя может сохраняться в течение неопределенного периода времени после гибели клеток, не представляя никакой информации о жизнеспособности микроорганизма и его инфекционности [3, 13, 15]. Бронхоскопия с бронхоальвеолярным лаважем в сочетании с трансbronхиальной биопсией позволяет обнаружить пневмоцисты с частотой от 72 до 100 % и служит наиболее эффективным методом диагностики пневмоцистной пневмонии [8]. Однако необходимо помнить о возможных осложнениях при данной манипуляции (кровотечения и пневмоторакс) [10].

При рентгенологическом исследовании органов грудной клетки при пневмоцистной пневмонии могут определяться различные неспецифические изменения с наличием двусторонних и обычно симметричных инфильтратов в легких [10, 13]. В первые 7–10 дней болезни у 75 % пациентов наблюдается усиление сосудистого рисунка, наиболее выраженное в области корней легких. В течение последующих дней при отсутствии лечения происходит ухудшение рентгенологической картины в виде возникновения диффузных билатеральных прикорневых интерстициальных инфильтратов, часто – в нижнебазальных отделах легких, распространяющиеся от корней к периферии (симптом «матовых стекол», «хлопьев снега», «белые», «ватные»

легкие). Эти изменения регистрируются у 30 % больных, клинически соответствуют ателектазу и сопровождаются выраженной дыхательной недостаточностью [12]. Кроме того, могут определяться дисковидные ателектазы, диссеминация, верхнедолевые инфильтраты, а также инфильтраты с полостями, имитирующие туберкулез, и буллы, предшествующие пневмотораксу [9]. У 10 % больных СПИДом при явной клинике пневмоцистной пневмонии рентгенологические изменения отсутствуют [12]. При выполнении рентгеновской компьютерной томографии выявляют двусторонние интерстициальные поражения легочной ткани, зоны затемнений по типу «матового стекла» или участки консолидации, чередование участков нормальной легочной ткани и участков инфильтрации [7].

К сожалению, ни одна комбинация симптомов, клинических признаков и рентгенологических данных не может служить диагностическим критерием пневмоцистной пневмонии [15]. Верификация заболевания в настоящее время основывается на молекулярно-биологических методах выявления возбудителя.

Базовым препаратом для лечения пневмоцистоза считается комбинация «Триметоприм-сульфаметоксазол» («Ко-тримоксазол») в соотношении 1:5 (в одной таблетке/ампуле содержится 80 мг «Триметоприма» и 400 мг «Сульфаметоксазола»). Препарат назначают (из расчета по «Триметоприму») по 20 мг на килограмм массы тела в сутки каждые 6–8 часов в течение 7–21 дня (таким образом, расчетная доза для «Ко-тримоксазола» составит 120 мг/кг в сутки в 3–4 приема). В тяжелых случаях используется внутривенная форма препарата [10]. При непереносимости и недостаточной эффективности «Ко-тримоксазола» назначают «Пентамидин» парентерально: в сутки 4 мг/кг внутривенно и 600 мг ингаляционно [1, 4]. Другим часто применяемым препаратом резерва при пневмоцистной пневмонии служит «Дапсон» (100 мг один раз в сутки), который рекомендуется сочетать с «Триметопримом» (15–20 мг/кг в сутки каждые 8 часов в течение 21 дня) [4]. К другой резервной схеме лечения пневмоцистоза умеренной степени тяжести относится комбинация «Клиндамицина» (600–900 мг каждые 6–8 часов внутривенно капельно или 300–450 мг каждые 6 часов внутрь) и «Примахина» (по 30 мг внутрь в сутки в течение 21 дня) [10].

В литературе имеются сведения об эффективности при пневмоцистозе препарата «Атоваквон» (антипротозойное средство): 750 мг, три приема в день внутрь [1]. «Триметрексат» (антипротозойное средство) применяется только у взрослых – внутривенная инфузия: 45 мг/м² поверхности тела за час один раз в сутки в течение 21 дня [10].

Безусловно, лечение пневмоцистной пневмонии должно сочетаться с терапией ВИЧ-инфекции [2]. У лиц с тяжелой формой пневмонии для предупреждения усиления дыхательной недостаточности в начале используются глюкокортикостероиды [15]. Преднизолон назначается в дозах: 1–5-й день – 40 мг/сутки, 6–10-й день – 40 мг/сутки, 11–21-й день – 20 мг/сутки [1, 2].

Заключение

Можно обобщить, что диагностика пневмоцистной пневмонии весьма трудна, но возможна, и основывается на выявлении характерной одышки, выраженной гипоксемии, значительного увеличения СОЭ, повышенной активности лактатдегидрогеназы и иммунодефицитного состояния. Диагноз подтверждается обнаружением *P. jiroveci* в биологическом материале респираторного тракта и положительным эффектом от специфической терапии [2, 7]. Пневмоцистная пневмония у ВИЧ-инфицированных описывалась и ранее. Однако представленный случай указывает на то, что эта пневмония часто осложняется бактериальными, грибковыми и вирусными инфекциями, что создает ряд проблем, возникающих при ведении таких пациентов. Первая – сложность дифференциальной диагностики у лихорадящих больных. Лихорадка может быть связана с манифестацией самой ВИЧ-инфекции, туберкулеза легких, токсоплазмоза, развитием опухолей (лимфомы) и т.д. Вторая – влияние иммунных нарушений, вызванных ВИЧ, на течение и исход пневмоний. Пневмоцистная пневмония возникает у 60–80% больных СПИДом, однако современные методы профилактики позволили снизить ее тяжесть. Клинические проявления ВИЧ-инфекции могут быть разнообразными и скрываться под различными «масками», что усложняет диагностику, тактику ведения и лечения.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература / References

1. Боровицкий В.С. Пневмоцистная пневмония. Этиология, патогенез, клиника, дифференциальная диагностика, лечение // Проблемы мед. микологии. 2012. Т. 14, № 1. С. 13–20. Borovitskiy V.S. Pneumocystis pneumonia. Etiology, pathogenesis, clinic, differential diagnosis, treatment // Problemy Meditsinskoj Mikologii. 2012. Vol. 14, No. 1. P. 13–20.
2. Ватутин Н.Т., Колесников В.С., Тараторина А.А. [и др.]. Особенности течения пневмонии у ВИЧ-инфицированных пациентов // Архив внутренней медицины. 2016. № 1. С. 71–76. Vatutin N.T., Kolesnikov V.S., Taratorina A.A. [et al.]. Peculiarities of pneumonia in HIV-infected patients // Arkhiv Vnutrenney Meditsiny. 2016. No. 1. P. 71–76.
3. Григорьева Т.А., Сулейманов А.Ф. КТ-диагностика пневмоцистной пневмонии у ВИЧ-инфицированных пациентов // Фармация Казахстана. 2017. № 7. С. 36–40. Grigoryeva T.A., Suleymanov A.F. CT diagnosis of pneumocystic pneumonia in HIV-infected patients // Farmatsiya Kazakhstana. 2017. No. 7. P. 36–40.
4. Ермак Т.Н. Лечение пневмоцистной пневмонии при ВИЧ-инфекции // Фарматека. 2003. № 13. С. 17–21. Ermak T.N. Treatment of pneumonia in HIV Infection // Farmateka. 2003. No. 13. P. 17–21.
5. Каражас Н.В. Пневмоцистоз. Современное состояние проблемы // Альманах клин. медицины. 2010. № 23. С. 49–55. Karazhas N.V. Pneumocystis. Current state of the problem // Almanakh Klinicheskoy Meditsiny. 2010. No. 23. P. 49–55.
6. Кожевникова Г.М., Вознесенский С.Л., Ермак Т.Н. [и др.]. Оппортунистические заболевания у больных ВИЧ-инфекцией в отделении интенсивной терапии // Тер. архив. 2018. № 11. С. 13–17. Kozhevnikova G.M., Voznesenskiy S.L., Ermak T.N. [et al.]. Opportunistic diseases in HIV patients in the intensive care unit // Terapevticheskiy Arkhiv. 2018. Np. 11. P. 13–17.

7. Куделя Л.М., Каширских В.Г., Балабанова Ю.В. Особенности течения пневмоцистной пневмонии у пациентов с ВИЧ-инфекцией // Медицина и образование в Сибири. 2012. № 1. С. 15–19. Kudelya L.M., Kashirskikh V.G., Balabanova Yu.V. Peculiarities of pneumocystis pneumonia in patients with HIV infection // Meditsina i Obrazovanie v Sibiri. 2012. No. 1. P. 15–19.
8. Потехин Н.П., Шепеленко А.Ф., Миронов М.Б. [и др.]. СПИД-ассоциированная пневмоцистная пневмония // Военно-медицинский журнал. 2005. № 10. С. 42–48. Potekhin N.P., Shepelenko A.F., Mironov M.B. [et al.]. AIDS-associated pneumonia // Voenno-meditsinskiy zhurnal. 2005. No. 10. P. 42–48.
9. Пузырева Л.В., Сафонов А.Д., Мордык А.В. Заболевания органов дыхания при ВИЧ-инфекции // Журнал инфектологии. 2016. Т. 8, № 2. С. 17–25. Puzyreva L.V., Safonov A.D., Mordyk A.V. Respiratory diseases in HIV Infections // Zhurnal Infektologii. 2016. Vol. 8, No. 2. P. 17–25.
10. Пузырева Л.В., Сафонов А.Д., Мордык А.В. Особенности пневмоцистной пневмонии у ВИЧ-инфицированных лиц // Мед. вестник Северного Кавказа. 2016. Т. 11, № 3. С. 489–495. Puzyreva L.V., Safonov A.D., Mordyk A.V. Pneumocystic pneumonia in HIV-infected individuals // Meditsinskiy Vestnik Severnogo Kavkaza. 2016. Vol. 11, No. 3. P. 489–495.
11. Сафонова А.П., Шипулина О.Ю., Шахгильдян В.И. [и др.]. Молекулярная диагностика пневмоцистной пневмонии у ВИЧ-инфицированных больных с легочной патологией // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2008. № 3. С. 58–60. Safonova A.P., Shipulina O.Yu., Shakhgilydyan V.I. [et al.]. Molecular diagnostics of pneumocystis pneumonia in HIV-Infected patients with pulmonary pathology // Epidemiologiya i Infektsionnyye Bolezni. 2008. No. 3. P. 58–60.
12. Ходош Э.М., Ефремова О.А., Хорошун Д.А. Симптом «матового стекла»: клиничко-лучевая параллель // Научные ведомости. Сер. «Медицина. Фармация». 2014. Т. 189, № 18. С. 11–23. Khodosh E.M., Efremova O.A., Khoroshun D.A. Frosted glass symptom: Clinico-ray parallel // Nauchnye Vedomosti. Seriya "Meditsina. Farmatsiya". 2014. Vol. 189, No. 18. P. 11–23.
13. Carmona E., Limper A. Update on the diagnosis and treatment of pneumocystis pneumonia // Ther. Adv. Resp. Dis. 2011. Vol. 5, No. 1. P. 41–59.
14. Chagas C. Nova tripanozomiasis humana // Memorias Instituto Oswaldo Cruz Rio J. 1909. Vol. 1. P. 159–218.
15. Huang L., Morris A., Limper A. [et al.]. An Official ATS Workshop Summary: Recent advances and future directions in pneumocystis pneumonia (PCP) // Proc. Am. Thorac. Soc. 2006. Vol. 3. P. 655–664.

Поступила в редакцию: 24.04.2019.

PNEUMOCYSTIC PNEUMONIA IN HIV-INFECTED PATIENTS: EXPERIENCE AND LITERATURE REVIEW

I.S. Gorelova^{1,2}, A.F. Popov¹, B.A. Ivanis¹, E.Yu. Doskal², J.L. Kondrashova², E.A. Varavina², E.N. Serdtseva², I.V. Zatssepina^{2,3}
¹ Pacific State Medical University (2 Ostryakova Ave. Vladivostok 690002 Russian Federation), ² Regional Clinical Hospital No. 2 (50 Borisenko St. Vladivostok 690011 Russian Federation), ³ Polyclinic No. 8 (4 Vostretsova St. Vladivostok 690018 Russian Federation)

Summary: The article describes a clinical case of pneumocystic pneumonia when pulmonary involvement was the first manifestation of HIV-infection. It is hard to diagnose a pneumocystic pneumonia in HIV-infected patients that caused by absence of pathognomonic clinical symptoms and frequent combined course of several opportunistic diseases at the advanced stage of HIV-infection. We have organized and showed data on etiology and pathogenesis, clinical features of the disease, diagnostics and treatment of pneumocystic pneumonia in HIV-infected patients.

Keywords: HIV infection, AIDS, pneumocystic pneumonia

Уважаемые авторы!

В соответствии с новыми требованиями ВАК и Международного комитета редакторов медицинских журналов (ICMJE) в «Тихоокеанском медицинском журнале» вводится следующий порядок оформления рукописей (утверждено на заседании РИСО ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России 20.05.2019 г.)¹

Редакционная коллегия обращает внимание авторов на необходимость строгого соблюдения изложенных ниже правил².

Статья направляется в редакцию ТМЖ в пакете следующих документов (в двух экземплярах и/или электронном виде):

1. Сопроводительное письмо (отсканированная форма с визой руководителя в формате *.pdf или *.jpg).
2. Статья в формате *.doc, *.docx, *.rtf.
3. Иллюстрации.
4. Пристатейный список литературы.
5. Резюме.
6. Список авторов.

Сопроводительное письмо

Оформляется на бланке организации, где выполнялась работа, с круглой печатью и подписью руководителя учреждения. Если сопроводительное письмо оформляется не на бланке учреждения и не подписывается руководителем учреждения, оно должно быть обязательно подписано всеми авторами научной статьи¹.

Статья

Рукопись статьи должна состоять из отдельного титульного листа, текста статьи, иллюстративного материала, подписей к рисункам, списка литературы, резюме и информации об авторах.

Статья должна быть напечатана на одной стороне стандартного листа формата А4 с полуторным интервалом между строками (56–60 знаков в строке, включая знаки препинания и пробелы, 29–30 строк на странице с полями по 2,5 см с каждой стороны (рекомендуемый шрифт – Times New Roman, 14 пунктов). К статье прилагается файл набора, выполненного в общеупотребительном текстовом редакторе (в формате *.docx, *.doc, *.rtf).

Титульный лист. На титульном листе приводится название работы, ниже – перечень авторов в формате «И.О. Фамилия», под ним – список учреждений (мест работы авторов), город, страна. Далее на английском языке приводятся название работы, перечень авторов в принятой ими транскрипции и официальные названия учреждений (верификацию англоязычных названий учреждений можно выполнить на сайте <https://grid.ac>), город, страна.

Название статьи должно быть информативным и по возможности кратким, отражать суть научной работы. В названии не рекомендуется использовать аббревиатуры и торговые (фирменные) наименования лекарственных препаратов, устройств и пр. Излишне добавление перед основным названием учреждения его составных частей, обозначающих принадлежность к ведомству, формы собственности, статуса: «Учреждение Российской академии наук...», «Федеральное государственное унитарное предприятие...», «ФГБОУ ВО...», «Национальный исследовательский...», «МУЗ» и т.п.

На титульном листе первого экземпляра статьи должна стоять виза руководителя учреждения, где выполнена работа.

¹ Полный текст правил для авторов с образцами документов и примерами библиографических описаний опубликован на сайте «Тихоокеанского медицинского журнала»: <http://tmj-vgmu.ru>

² При подготовке рукописей авторам необходимо следовать рекомендациям ICMJE по проведению, описанию и редактированию научной работы, результаты которой направляются в медицинские журналы: <http://www.icmje.org/recommendations/translations/russian2016.pdf>

В конце титульного листа приводятся полные данные автора для корреспонденции (в т.ч. почтовый адрес и телефон), с которым редакция и читатели журнала могут вести переписку, включая e-mail и ORCID (см. ниже, раздел «Список авторов»), а также подписи всех авторов статьи. Необходимо учитывать, что сведения об авторе для корреспонденции будут опубликованы в открытой печати.

Объем оригинальных статей не должен превышать 10 страниц, наблюдений из практики, рецензий – 7 страниц, обзорных и общетеоретических статей – 20 страниц. Тексты передовых статей, обзоров литературы, лекций, наблюдений из практики, рецензий, писем в редакцию излагаются в свободной форме. Оригинальная статья должна иметь следующие рубрики:

«**Введение**», в котором кратко освещается современное состояние вопроса, обосновывается актуальность и ставится цель исследования.

«**Материал и методы**» с характеристикой процедур получения результатов. Описание методов должно быть настолько подробным, чтобы специалисты по публикуемой информации могли полностью воспроизвести полученные результаты.

В данном разделе должна быть представлена исчерпывающая информация об организации работы, объекте изучения и исследуемой выборке, о критериях, методах исследования и обработке полученных данных. Обязательно указываются критерии разделения (включения/исключения) объектов исследования по группам. Следует привести названия и страны-изготовители использованной аппаратуры, диагностической техники, наборов для лабораторного анализа с обозначением референсных значений отдельных показателей. При применении общепринятых методов исследования можно ограничиться соответствующими литературными ссылками. Необходимо приводить точные международные названия всех примененных в работе лекарств и химических веществ, дозы и способы их введения.

Научно-исследовательские проекты, требующие привлечения экспериментальных животных, должны соответствовать требованиям «Правил лабораторной практики в Российской Федерации» (приказ МЗ РФ № 708-н от 23.08.2010 г.), соблюдать принципы гуманности, изложенные в директиве Европейского союза по защите животных, используемых в научных целях (2010/63/EU)³. При содержании животных и выведении их из эксперимента следует руководствоваться законом «О защите животных от жестокого обращения» (гл. V, ст. 104679-ГД от 01.12.1999 г.). Научные проекты с участием людей должны соответствовать «Правилам клинической практики в Российской Федерации» (приказ МЗ РФ № 286 от 19.06.2003 г.) и Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта, в том числе исследований биологических материалов» в пересмотренном варианте 2013 г.

Проведение и описание всех клинических исследований должны отвечать стандартам CONSORT⁴ и принципам

³ Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council. Official Journal of the European Union. Retrieved 17 April 2016.

⁴ Consolidated Standards of Reporting Trials – единые стандарты представления результатов рандомизированных испытаний. Режим доступа: <http://www.consort-statement.org>

Хельсинкской декларации GCP (Good Clinical Practice – надлежащей клинической практики). Статьи, включающие результаты клинических наблюдений с использованием лекарственных средств, должны содержать информацию о соблюдении Федерального закона «Об обращении лекарственных средств» № 61-ФЗ от 12.04.2010 г. Участников клинических испытаний необходимо ознакомить с целями и основными положениями работы, после чего они должны подписать письменно оформленное согласие на участие в исследовании.

Во всех случаях следует указать этический комитет, который одобрил дизайн и протокол исследования (номер, дата).

Статистические методы необходимо описывать так, чтобы компетентный читатель, имеющий доступ к исходным материалам, мог проверить полученные результаты. При возможности данные, подлежащие количественной оценке, должны быть представлены с соответствующими показателями ошибок измерения и неопределенности (напр., с доверительными интервалами).

Описание статистического анализа – неотъемлемый компонент раздела «Материал и методы». Статистическую обработку данных следует рассматривать не как вспомогательный, а как основной компонент исследования. Нужно привести полный перечень всех использованных статистических методов и критериев проверки гипотез. Недопустимо описание типа «применялись стандартные статистические методы» без конкретного их указания. Обязательно обозначается принятый в данном исследовании критический уровень значимости «р». Кроме того, необходимо показывать конкретные значения полученных статистических критериев (напр., критерий $\chi^2=12,3$, число степеней свободы $df=2$, $p=0,0001$). Надлежит точно определить все используемые статистические термины, сокращения и символы. Например, \bar{x} – средняя арифметическая, σ – среднее квадратичное отклонение и др. Далее в тексте статьи надо указывать объем выборки (n), использованный для вычисления статистических критериев. Если статистические критерии имеют ограничения по применению, следует указать, как проверялись эти ограничения и каковы результаты этих проверок (например, как подтверждался факт нормальности распределения при использовании параметрической статистики). Важно избегать некорректного подбора терминов, имеющих несколько значений. Например, существуют коэффициенты корреляции: Пирсона, Спирмена и др. Средние величины не следует приводить точнее, чем на один десятичный знак по сравнению с исходными данными. Если при анализе данных использовали программный статистический пакет, необходимо указать его название и версию.

Все цитаты, химические формулы, таблицы и дозировки препаратов, приводимые в статьях, должны быть тщательно выверены автором. Единицы измерения даются по системе СИ. Сокращение слов, имен и названий (кроме общепринятых) без расшифровки не допускается, количество аббревиатур, словосочетаний, наиболее часто встречающихся в тексте, с расшифровкой – не более четырех. Аббревиатуры приводятся в тексте работы при первом упоминании термина.

«*Результаты исследования*». В этом разделе сжато и обобщенно излагаются конкретные результаты работы без их обсуждения. Не допускаются выражение авторского мнения, интерпретация полученных результатов, ссылки на работы других авторских коллективов. При необходимости можно использовать подзаголовки. Данные, приведенные в тексте, не должны дублироваться в таблицах и рисунках.

«*Обсуждение полученных данных*» не должно повторять «результаты исследования», но представлять итоги их анализа

с привлечением данных литературы. В этом разделе следует избегать обсуждений, которые не касаются материалов, приведенных в «Результатах исследования». Допускаются ссылки на работы других авторских коллективов. Не следует повторять в деталях данные, уже описанные во «Введении» или «Результатах исследования».

«*Заключение*» («*Выводы*»), в котором целесообразно суммировать основные положения, вытекающие из материалов работы, или сформулировать выводы. В этот раздел могут быть также включены обоснованные рекомендации.

«*Конфликт интересов*», то есть условий и фактов, способных повлиять на результаты исследования (например, финансирование от заинтересованных лиц и компаний, их участие в обсуждении результатов исследования, написании рукописи и т.д.) следует указать после «заключения». При их отсутствии необходимо использовать следующую формулировку: «*Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи*».

«*Источник финансирования*» научной работы и/или процесса публикации статьи (собственные средства, коммерческая или государственная организация, фонд, частное лицо и др.).

«*Информация об участии авторов*». Если в авторском списке представлено более 4 авторов, обязательно отметить вклад в данную работу каждого автора. Участие авторов в работе может быть следующим: 1) разработка концепции и дизайна; 2) анализ и интерпретация данных; 3) обоснование рукописи или проверка критически важного интеллектуального содержания; 4) окончательное утверждение для публикации рукописи. В данном случае допустимо указывать аббревиатуры фамилий и инициалы авторов.

Иллюстрации

Иллюстрации (фотографии, рисунки, диаграммы, графики и др.) должны быть представлены в минимально необходимом количестве. К каждой диаграмме и графику даются цифры для их построения. Все иллюстрации должны быть обозначены в тексте в скобках с использованием сплошной нумерации (рис. 1, рис. 2 и т.д.) и переведены на английский язык.

Если иллюстрации предоставляются в электронном виде, они должны быть приложены в виде отдельных файлов в формате TIFF (расширение для PC – *.tif) или JPEG с минимальной компрессией (расширение – *.jpg) в натуральную величину (не менее 85 мм в ширину) с разрешением 300 ppi (точек на дюйм). В исходных файлах на рисунках не должно быть дополнительных обозначений (букв, стрелок и т.п.). Фотографии и рисунки, внедренные в файл текста, не принимаются. Если представляются оригиналы, фотографии должны быть черно-белыми, прямоугольными и контрастными, рисунки – четкими (цветные иллюстрации принимаются по согласованию с редакцией). На обороте второго экземпляра иллюстрации мягким карандашом указываются ее номер, фамилия первого автора, название статьи, обозначаются верх и низ. Рисунки и фотографии помещают в отдельный конверт, на котором пишутся фамилия первого автора и название статьи. Подписи к иллюстрациям предоставляются на отдельном листе в двух экземплярах в порядке нумерации рисунков. В подписях к микрофотографиям указывают метод окраски и увеличение.

Таблицы должны быть наглядными, озаглавленными и пронумерованными, заголовки граф – соответствовать их содержанию, цифры, приведенные в таблицах, не должны повторяться в тексте. На все таблицы должны быть ссылки в тексте в скобках с использованием сплошной нумерации: (табл. 1), (табл. 2) и т.д.

Пристайный список литературы

Все ссылки на литературные источники, приведенные в тексте, должны содержаться в библиографическом списке, а все литературные источники библиографического списка – в тексте статьи (но не в резюме!). Важна доступность литературных источников (ссылок), поэтому в библиографическом списке нельзя ссылаться на неопубликованные работы, следует избегать цитирования учебников, тезисов конференций, диссертаций и их авторефератов (все материалы диссертационных исследований, по определению, еще до защиты должны быть опубликованы в открытой печати).

Список литературы оформляется в соответствии с требованиями ВАК, рекомендациями библиометрической базы научных данных Scopus и Web of Science, правилами ICMJE и Российской библиометрической базы научных данных РИНЦ.

В списке литературы источники нумеруются в порядке упоминания в тексте, а не по алфавиту, включают фамилии и инициалы всех авторов статьи. Авторы должны быть приведены в той же последовательности, в какой они даны в оригинальной публикации. Название источника выделяется курсивом. Библиографические ссылки в тексте приводятся арабскими цифрами в квадратных скобках.

Библиография должна содержать ссылки на отечественные и иностранные работы последних 10–15 лет. Лишь в случае необходимости допустимы ссылки на более ранние труды. В оригинальных статьях, наблюдениях из практики, описаниях методик цитируются не более 15, в общетеоретических, обзорных статьях и лекциях – не более 50 источников. Авторы несут ответственность за корректность библиографических данных.

Для системы международной идентификации русскоязычная часть списка литературы дублируется на латинице, причем фамилии, имена, отчества авторов приводятся в транслитерации (приоритет отдается транслитерации фамилий авторов из первоисточника публикации). Англоязычная часть ссылки с соблюдением соответствующей стилистики приводится в квадратных скобках сразу после русскоязычной части с описанием в конце исходного языка публикации в круглых скобках: (In Russ.). Ссылки на зарубежные источники остаются без изменений.

В библиографическом описании ссылок на статьи в журналах их названия следует приводить в соответствие с каталогом базы данных MedLine. Если журнал не индексируется в этой базе данных, необходимо указать его полное название. При оформлении работ, опубликованных в Интернете (только при наличии в открытом доступе!), после библиографической записи указывается URL (Uniform Resource Locator) и дата последнего обращения (День. Месяц. Год).

Если цитируемая русскоязычная статья имеет резюме на английском языке (abstract), то фамилии и инициалы всех авторов на латинице и название статьи на английском языке следует приводить так, как они описаны в резюме. При наличии у отечественного журнала оригинальной англоязычной версии названия, в библиографическом описании необходимо указывать именно ее. Если отечественный журнал индексируется в MedLine, то его название должно соответствовать каталогу этой базы данных.

При наличии цифрового идентификатора публикации (DOI – Digital Object Identifier) его приводят в конце библиографической записи. Проверить наличие DOI статьи можно на сайтах <http://search.crossref.org> и <https://www.citethisforme.com>. Последний ресурс, помимо DOI, автоматически генерирует правильно оформ-

ленное библиографическое описание статьи на английском языке. Подавляющее большинство зарубежных журнальных статей и многие русскоязычные статьи, опубликованные после 2013 года, зарегистрированы в системе CrossRef и имеют уникальный DOI. Также можно использовать идентификаторы баз данных, таких как PubMed (PMID) или PubMed Central (PMCID), которые, как и DOI, приводят в конце библиографической записи.

Резюме

Резюме оригинального исследования на русском языке объемом до одной страницы (250–300 слов, около 1800 знаков вместе с заголовком, Ф.И.О. авторов, названием и адресом организации) должно кратко отражать основные положения работы и в основном повторять структуру статьи: «Цель», «Материал и методы», «Результаты», «Заключение». К общетеоретическим статьям, обзорам, лекциям, наблюдениям из практики и описаниям методик прилагается неструктурированное резюме. Сразу после резюме приводятся ключевые слова.

Ключевые слова (не более шести слов и/или словосочетаний) должны отражать содержание статьи, по возможности не дублировать заглавие, вмещать термины из основного текста, а также термины, определяющие предметную область и включающие другие важные понятия, которые позволят облегчить и расширить возможности индексации работы информационно-поисковыми системами.

Следует иметь в виду, что именно переведенное на английский язык резюме будет основным источником информации для индексации работы в международных поисковых системах и, как правило, послужит единственным источником информации о содержании статьи для зарубежных ученых и специалистов.

Список авторов

Список авторов статьи оформляется по схеме: фамилия, имя, отчество (полностью), ученая степень, ученое звание, должность с указанием основного места работы (с почтовым индексом и адресом), рабочий телефон, адрес электронной почты. Отдельно выделяется автор, с которым, при необходимости, редакция будет вести переписку. Для автора, который подает статью (желательно – для каждого автора статьи), приводится идентификатор ORCID (Open Researcher and Contributor ID) – буквенно-цифровой код для уникальной идентификации академических авторов. При отсутствии идентификатора его можно получить на сайте <https://orcid.org> после регистрации.

Ставя свою подпись под статьей, автор тем самым передает неисключительные права на издание редакции. Редакция оставляет за собой право сокращать и исправлять рукописи. Корректур авторам не высылаются. Работы публикуются на безвозмездной основе в порядке очередности. Авторский гонорар не выплачивается. Поступление статьи в редакцию подтверждает полное согласие автора с правилами журнала. Не принятые к опубликованию работы авторам не возвращаются.

В каждом выпуске журнала допускается публикация не более двух статей одного автора, но только в одной из них он может быть первым автором.

Работы направлять по адресу:

690002, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2. Тихоокеанский государственный медицинский университет, редакция «Тихоокеанского медицинского журнала»; e-mail: medicinadv@mail.ru