

Volume 25 • Issue 1 • 2020

ISSN 1560-9529 (Print)  
ISSN 2411-3026 (Online)

# ЭПИДЕМИОЛОГИЯ и инфекционные болезни

Epidemiology  
and Infectious  
Diseases

Том 25 • № 1 • 2020

ISSN 1560-9529



9 771560 952009



ЭКО • ВЕКТОР

**Почтовый адрес**

191186, г. Санкт-Петербург,  
Аптекарский переулок, д. 3,  
литера А, помещение 1Н

**E-mail: [info@eco-vector.com](mailto:info@eco-vector.com)**

**WEB: <https://eco-vector.com>**

**Журнал индексируется:**

- РИНЦ
- Google Scholar
- Ulrich's International Periodicals Directory
- WorldCat

**ОТДЕЛ РЕКЛАМЫ**

Тел.: +7 495 308 83 89

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

Все права защищены.

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

**Зав. редакцией**

Елена Андреевна Филиппова

**E-mail: [info@eco-vector.com](mailto:info@eco-vector.com)**

**Подписка на печатную версию через интернет:**

[www.akc.ru](http://www.akc.ru), [www.pressa-rf.ru](http://www.pressa-rf.ru)

**Подписка на электронную версию журнала:**

[www.elibrary.ru](http://www.elibrary.ru),  
<https://journals.eco-vector.com/1560-9529>

**Индекс по каталогу**

**"Пресса России": 43184**

Литературный редактор *О.Н. Гаенко*

Корректор *О.Н. Гаенко*

Обработка графического материала,  
вёрстка *С.М. Мешкорудникова*

Эпидемиология и инфекционные  
болезни. 2020. 25(1). С. 1–44.

Сдано в набор 15.07.2020

Подписано в печать 10.08.2020

Формат 60 × 88<sup>1</sup>/<sub>8</sub>. Печать офсетная.

Печ. л. 5,5. Усл. печ. л. 5,39.

Уч.-изд. л. 5,75. Тираж 500 экз.

Заказ №

Отпечатано в типографии

Михаила Фурсова.

196105, Санкт-Петербург,

ул. Благодатная, 69.

Тел.: +7 812 646 33 77

© ООО «Эко-Вектор», 2020

# Эпидемиология и инфекционные болезни

Научно-практический журнал

Основан в 1996 г.

## Том 25 • № 1 • 2020

ЯНВАРЬ–ФЕВРАЛЬ

**Главный редактор В.В. НИКИФОРОВ,**  
доктор мед. наук, проф.

**Заместитель главного редактора В.Б. БЕЛОБОРОДОВ,**  
доктор мед. наук, проф.

**Научный редактор В.А. МАЛОВ,** доктор мед. наук, проф.

**РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:**

**М.Г. АВДЕЕВА,** доктор мед. наук, проф.;

**Н.М. БЕЛЯЕВА,** доктор мед. наук, проф., **А.М. БРОНШТЕЙН**  
доктор мед. наук, проф.; **А.М. БУТЕНКО,** доктор мед. наук, проф.;

**Е.В. ВОЛЧКОВА,** доктор мед. наук, проф.;

**В.М. ГЛИНЕНКО,** доктор мед. наук; **А.В. ИВАНЕНКО,**  
доктор мед. наук; **А.Ю. ПРОНИН,** канд. мед. наук;

**Н.Н. ФИЛАТОВ,** доктор мед. наук, проф.; **Ю. Н. ХОМЯКОВ,**  
доктор биол. наук; **О.В. ШАМШЕВА,** доктор мед. наук, проф.

**РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:**

**В.А. АНОХИН** (Казань), **М.Д. АХМЕДОВА** (Ташкент),

**Н.Н. БЕСЕДНОВА** (Владивосток),

**И. БУАРО** (Конакри, Гвинея), **С.Г. ДРОЗДОВ** (Москва),

**К.А. ДУЙСЕНОВА** (Алматы), **К.В. ЖДАНОВ** (Санкт-Петербург),

**И.А. ЗАЙЦЕВА** (Саратов), **В.В. ИВАНОВА** (Санкт-Петербург),

**О.В. КОРОЧКИНА** (Нижний Новгород), **Ю.В. ЛОБЗИН** (Санкт-

Петербург), **Ю.М. ЛОМОВ** (Ростов-на-Дону), **Д.К. ЛЬВОВ**  
(Москва), **И.В. МАЛОВ** (Иркутск), **О.Ю. МЕДЯННИКОВ** (Дакар,

Сенегал), **Э.И. МУСАБАЕВ** (Ташкент),

**А.Ф. ПОПОВ** (Владивосток), **Х.К. РАФИЕВ** (Душанбе),

**Дж. РЕЦЦА** (Рим, Италия), **В.Х. ФАЗЫЛОВ** (Казань),

**В.К. ЯСТРЕБОВ** (Омск)

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

**Publisher**  
**LLC «Eco-Vector»**

ISSN 1560-9529 (Print)  
ISSN 2411-3026 (Online)

**ADDRESS:**

office 1H, 3 liter A,  
Aptekarsky pereulok,  
191186, Saint Petersburg,  
Russian Federation

**E-mail:** [info@eco-vector.com](mailto:info@eco-vector.com)

**WEB:** <https://eco-vector.com>

**The journal indexing in:**

- Russian Science Citation Index
- Google Scholar
- Ulrich's International Periodical Directory
- WorldCat

**ADVERTISEMENT CONTACT:**

*Irina Sapsay*

Phone: +7 495 308 83 89

All rights reserved.

No part of the publication can be reproduced without the written consent of publisher.

The content of the advertisements is the advertiser's responsibility.

**Managing Editor**

*Elena A. Philippova*

E-mail: [info@eco-vector.com](mailto:info@eco-vector.com)

**Subscription via the Internet:**

[www.akc.ru](http://www.akc.ru),

[www.pressa-rf.ru](http://www.pressa-rf.ru)

**Subscribe to electronic journal version via online journal platform**  
<https://journals.eco-vector.com/1728-2802>

**Subscription index in catalogue "The Press of Russia": 43184**

Copyeditor, Proofreader: *O.N.Gaenko*

Layout editor: *S.M. Meshkorudnikova*

Epidem. and Infect. Dis.  
2020;25(1):1-44.

Put in a set 15.07.2020.  
Signed to the press 10.08.2020.  
Format 60 × 88½. Offset printing.  
Printed sheet 6,0. Order N

# Epidemiology and infectious diseases

## Epidemiologiya i Infektsionnye Bolezni

Peer-review medical journal

Published Since 1996

**Vol. 25 • Iss. 1 • 2020**

JANUARY–FEBRUARY

**Editor-in-chief V. V. NIKIFOROV,**  
MD, PhD, DSc, Prof

**Deputy editor in chief V.B. BELOBORODOV,**  
MD, PhD, DSc, Prof

**Scientific editor V.A. MALOV, MD, PhD, DSc, Prof**

### ASSOCIATE EDITORS

**M.G. AVDEEVA, MD, PhD, DSc, Prof; N.M. BELYAEVA, MD, PhD, DSc, Prof; A.M. BRONSHTEYN, MD, PhD, DSc, Prof; A.M. BUTENKO, MD, PhD, DSc, Prof; N.N. FILATOV, MD, PhD, DSc, Prof; V.M. GLINENKO, MD, PhD, DSc; A.V. IVANENKO, MD, PhD, DSc; Yu. N. KHOMYAKOV, Dr, Sc, Biol; A.Yu. PRONIN, MD, PhD; O.V. SHAMSHEVA, MD, PhD, DSc, Prof; E.V. VOLCHKOVA, MD, PhD, DSc, Prof**

### EDITORIAL BOARD:

**V.A. ANOKHIN (Kazan'), N.N. BESEDNOVA (Vladivostok), Yé. BOIRO (Conakry, Guinea), S.G. DROZDOV (Moscow), K.A. DUYISENOVA (Almaty), V.Kh. FAZYLOV (Kazan'), V.V. IVANOVA (Saint-Petersburg), O.V.KOROCHKINA (Nizny Novgorod), Yu.V. LOBZIN (Saint-Petersburg), Yu. M. LOMOV (Rostov-na-Donu), D.K. L'VOV (Moscow), I.V. MALOV (Irkutsk), O.Yu. MEDUYANNIKOV (Dakar, Senegal), E.I. MUSABAEV (Tashkent), A.V.POPOV (Vladivostok), Kh.K. RAFIEV (Dushanbe), G. REZZA (Roma, Italy), I.A. ZAYATSEVA (Saratov), K.V. ZHDANOV (Saint-Petersburg), V.K. YASTREBOV (Omsk)**

  
ECO•VECTOR  
**MOSCOW**

## СОДЕРЖАНИЕ

## CONTENTS

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Авдеева М.Г., Гафурова О.Р., Колесникова Н.В., Колесникова Е.В.** Уровень цитокинового ответа при гриппе А (H1N1) у беременных и частота развития патологии новорожденных . . . . . 4
- Эсауленко Е.В., Новак К.Е., Ингабире Т., Семёнова С.А., Никифорова А.О.** Трудности первичной диагностики ВИЧ-инфекции на этапах оказания медицинской помощи . . . . . 11
- Кончакова Е.А., Авдеева М.Г., Кончакова А.А., Добриев Х.Я.** Влияние оппортунистических инфекций на эффективность ЭКО у женщин с различным типом бесплодия. . . . . 18
- Рожнова С.Ш., Кулешов К.В., Павлова А.С., Гусева А.Н., Кожахметова Т.А., Акулова Н.К., Подколзин А.Т.** Гетерогенность изолятов нетифоидных сальмонелл из различных источников выделения в Российской Федерации в 2010–2019 гг. . . . . 26

## ОБЗОР

- Бойченко М.Н., Кравцова Е.О., Буданова Е.В., Белая О.Ф., Малолетнева Н.В., Умбетова К.Т.** Некоторые аспекты развития персистирующей инфекции при брюшном тифе и бруцеллезе . . . . . 35

## КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

- Домашенко О.Н., Гридасов В.А.** Случай менингоэнцефалита листериозной этиологии у иммунокомпетентной пациентки 41

## ORIGINAL INVESTIGATIONS

- Avdeeva M.G., Gafurova O.R., Kolesnikova N.V., Kolesnikova E.V.** Cytokine response level in patients with influenza A (H1N1) in pregnant women and the incidence of newborn pathology
- Esaulenko E.V., Novak K.E., Ingabire T., Semenova S.A., Nikiforova A.O.** Difficulties in primary diagnosis of HIV infection at the stages of health care settings
- Konchakova E.A., Avdeeva M.G., Konchakova A.A., Dobriev H.Ya.** Influence of opportunistic infections on in vitro fertilization efficiency in women with various types of infertility
- Rozhnova S.S., Kuleshov K.V., Pavlova A.S., Guseva A.N., Kozhakhmetova T.A., Akulova N.K., Podkolzin A.T.** Heterogeneity of Salmonella isolates obtained from various sources in Russia 2010-2019

## REVIEW

- Boichenko M.N., Kravtsova E.O., Budanova E.V., Belaia O.F., Maloletneva N.V., Umbetova K.T.** Some aspects of development of typhoid fever and persistent brucellosis infection

## CASE REPORT

- Domashenko O.N., Gridasov V.A.** Meningoencephalitis case with listeriosis etiology in an immunocompetent female patient

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

УДК 616.921.5:618.2/3:612.648:632.938

М.Г. Авдеева, О.Р. Гафурова, Н.В. Колесникова, Е.В. Колесникова

Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Российская Федерация

# Уровень цитокинового ответа при гриппе А (H1N1) у беременных и частота развития патологии новорожденных

**Обоснование.** Физиологическое течение беременности в значительной мере определяют иммунологические процессы, нарушение которых в перинатальном периоде может становиться причиной различной врожденной патологии. Течение гриппа на фоне беременности во многом зависит от уровня физиологической перестройки иммунного реагирования. Известно, что при тяжелом течении гриппа А (H1N1) вне беременности наблюдается избыточная продукция ряда провоспалительных цитокинов – «цитокиновый шторм» – с развитием некроза эндотелия.

**Цель исследования:** определение характера цитокинового ответа при гриппе А (H1N1) на фоне беременности и изучение его взаимосвязи с развитием внутриутробной патологии новорожденных.

**Материалы и методы.** Под наблюдением находилось 94 беременных, проходивших лечение по поводу гриппа А (H1N1) в период эпидемического подъема с декабря 2015 по февраль 2016 гг. Диагноз гриппа подтвержден выделением РНК вируса гриппа А (H1N1) методом ПЦР. Заболевание гриппом произошло в I триместре у 20 (21,3%), во II триместре – у 36 (38,3%) и в III триместре – у 38 (40,4%) женщин. Прослежены исходы беременности, проведен ретроспективный анализ 91 карты наблюдения новорожденных в родильном доме. Группы сравнения составили 25 женщин с физиологически протекающей беременностью (ФБ); 16 беременных с хронической плацентарной недостаточностью (хПН) и внутриутробной инфекцией (ВУИ). Контрольная группа: 20 здоровых небеременных женщин репродуктивного возраста. Исследовано содержание цитокинов IL-2, IL-4, IL-10, IFN- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  в сыворотке крови с помощью иммуноферментного анализа с чувствительностью 1 пг/мл. Исследование цитокинового статуса проводилось в разгар заболевания гриппом в 1-й день поступления в стационар.

**Результаты и обсуждение.** У беременных с гриппом по сравнению с группой ФБ происходит достоверное снижение уровня IL-4, IL-10, IFN- $\alpha$ , а IFN- $\gamma$  существенно не изменяется, но имеет большой разброс показателей. На фоне измененной иммунореактивности при беременности иммуносупрессивные эффекты вируса гриппа, блокирующего продукцию интерферонов I типа, оказывают более выраженное негативное действие. У беременных с гриппом и беременных с хПН и ВУИ в сравнении с группой ФБ выявлены однонаправленные изменения уровней IL-4 и IL-10. Уровень IFN- $\alpha$  при хПН и ВУИ достоверно превышал значения показателя в других группах. Уровень IFN- $\gamma$  при хПН и ВУИ снижался. Существенное повышение коэффициента IFN- $\gamma$ /IL4 было ассоциировано с развитием внутриутробной инфекции плода. Уровень IFN- $\alpha$  был максимально снижен у женщин с гриппом в I триместре беременности, новорожденные которых в последующем имели пороки развития со стороны сердечно-сосудистой системы. Снижение уровня IFN- $\alpha$  может отражать начало срыва компенсаторных механизмов иммунологического регулирования течения беременности.

**Заключение.** Определение уровня интерлейкинов в остром периоде гриппа у беременных позволяет оценить угрозу развития патологии новорожденных. Диагностическое значение имеет определение уровня IL-4, IFN- $\gamma$  и IFN- $\alpha$ . Высокий риск развития внутриутробной инфекции можно прогнозировать при росте коэффициента IFN- $\gamma$ /IL4. Прогностически неблагоприятным для формирования пороков развития новорожденного является снижение уровня IFN- $\alpha$  при развитии гриппа у женщин, находящихся на ранних сроках гестации.

Ключевые слова: грипп А (H1N1); беременность; новорожденные; цитокины; диагностика; прогноз.

**Для цитирования:** Авдеева М.Г., Гафурова О.Р., Колесникова Н.В., Колесникова Е.В. Уровень цитокинового ответа при гриппе А (H1N1) у беременных и частота развития патологии новорожденных // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2020;25(1):4-10. DOI: <https://doi.org/10.17816/EID35179>

M.G. Avdeeva, O.R. Gafurova, N.V. Kolesnikova, E.V. Kolesnikova

Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

## Cytokine response level in patients with influenza A (H1N1) in pregnant women and the incidence of newborn pathology

**Background:** The physiological course of pregnancy is largely determined by immunological processes, the violation of which in the perinatal period can cause various congenital pathologies. The course of influenza during pregnancy largely depends on the level of physiological adjustment of the immune response. It is known that in severe cases of influenza A (H1N1), excessive production of a number of pro-inflammatory cytokines, the “cytokine storm”, is observed, with the development of endothelial necrosis.

**Aim:** To determine the nature of the cytokine response to influenza A (H1N1) against the background of pregnancy and to clarify its relationship with the development of intrauterine neonatal pathology.

**Materials and methods:** A total of 94 pregnant women were treated at the special clinical infectious diseases hospital of the Ministry of Health of the Krasnodar Region for influenza A (H1N1) during the epidemic recovery from December 2015 to February 2016. The diagnosis of influenza is confirmed by the isolation of RNA of influenza A (H1N1) virus by PCR in a nasopharyngeal scraping. Influenza occurred in the first trimester in 20 (21.3%), in the second trimester in 36 (38.3%) and in the third trimester in 38 (40.4%) women. The outcomes of pregnancy were traced, and a retrospective analysis of 91 neonatal observation cards in the maternity hospital was conducted. The comparison groups were as follows: 25 women with physiological pregnancy, 16 pregnant women with chronic placental insufficiency and intrauterine infection, and a control group of 20 healthy, non-pregnant women of reproductive age. The levels of IL-2, IL-4, IL-10, IFN- $\alpha$ , and IFN- $\gamma$  cytokines in blood serum were studied using the enzyme immunoassay with Vector-Best reagent kits (Novosibirsk) at a sensitivity of 1 pg/ml. The study of cytokine status was conducted at the height of the flu on the first day of admission to the hospital.

**Results:** In pregnant women with influenza compared with physiological pregnancy, there are considerable decreases in the levels of IL-4 and IL-10, whereas IFN- $\alpha$  and IFN- $\gamma$  do not change significantly but have a wide range of indicators. Against the background of altered immunoreactivity in pregnancy, the immunosuppressive effects of the influenza virus, in blocking the production of type I interferons, exert a more pronounced negative effect. In pregnant women with influenza and those with chronic placental insufficiency combined with intrauterine infection, unidirectional changes in the levels of IL-4 and IL-10 against physiological pregnancy were detected. The level of IFN- $\alpha$  in chronic placental insufficiency combined with intrauterine infection was significantly higher than the figures reported by other groups. The level of IFN- $\gamma$  in chronic fetoplacental insufficiency and intrauterine infection was reduced. A significant increase in the IFN- $\gamma$ /IL4 coefficient was associated with the development of intrauterine infection of the fetus. The level of IFN- $\alpha$  was maximally reduced in women with influenza in the first trimester of pregnancy, whose newborns subsequently had developmental defects in the cardiovascular system. A decrease in the level of IFN- $\alpha$  may reflect the onset of failure of the compensatory mechanisms of immunological regulation of pregnancy.

**Conclusion:** Determination of the level of interleukins in the acute period of influenza in pregnant women makes it possible to assess the threat of development of the pathology of newborns. The determination of the levels of IL-4, IFN- $\gamma$ , and IFN- $\alpha$  is of diagnostic value. A high risk of intrauterine infection can be predicted with an increase in the IFN- $\gamma$ /IL-4 coefficient. Prognostically unfavorable for the development of newborn malformations is a decrease in the level of IFN- $\alpha$  in the development of influenza in women who are in early gestation.

**Key words:** influenza A (H1N1), pregnancy, newborns, cytokines, diagnosis, prognosis.

**For citation:** Avdeeva MG, Gafurova OR, Kolesnikova NV, Kolesnikova EV. Cytokine response level in patients with influenza A (H1N1) in pregnant women and the incidence of newborn pathology. *Epidemiology and infectious diseases*. 2020;25(1):4-10. DOI: <http://doi.org/10.17816/EID35179>

## Введение

Физиологическое течение беременности во многом определяют иммунологические процессы в организме женщины. Нарушения иммуногенеза в перинатальном периоде могут вести к необратимым структурным повреждениям мозга и других органов и систем новорожденного. В ряде работ показано влияние иммунологических нарушений на формирование перинатального гипоксическо-ишемического поражения центральной нервной системы (ЦНС), выявлены корреляционные зависимости между уровнем цитокинов и показателями фетальной гемодинамики [1–3]. Сбои иммунной регуляции обуславливают сосудистые расстройства при хронической плацентарной недостаточности. Причинами нарушения регуляции иммуногенеза в перинатальном периоде могут становиться как различные хронические воспалительные процессы, так и острые инфекционные заболевания.

Ряд вирусов, в частности герпетические, Rubella, обладает повышенным потенциалом тератогенного влияния и риска развития внутриутробной инфекции. Известно выраженное неблагоприятное

влияние на течение беременности и состояние новорожденных вируса высокопатогенного гриппа А (H1N1) [4–6]. Инфицирование этим вирусом на фоне беременности повышает риск преждевременных родов в 3 раза, а перинатальной смертности – в 5 раз [7, 8]. При инфицировании вирусом гриппа в третьем триместре беременности летальность от гриппа среди пациенток в период пандемии 2009 года достигала 16,9% [6]. В качестве причин патологии новорожденных могут выступать: трансплацентарная передача вируса с эмбриотоксическим действием, нарушение маточно-плацентарного кровообращения, местная воспалительная реакция в тканях оболочек плода с апоптозом клеток хориона [9, 10].

Исследования механизмов патогенеза тяжелого течения высокопатогенного гриппа А (H1N1) вне беременности выявили избыточную продукцию ряда провоспалительных цитокинов – «цитокиновый шторм» – с развитием некроза эндотелия. Повреждающее действие цитокинов связывают с запуском в матриксе эндотелиоцитов трипсин/ММП-9 цикла с подавлением продукции аденозинтрифосфата, что приводит к «энергетическому кризису клеток» и проявляется нарушениями

микроциркуляции с последующим развитием полиорганной недостаточности [11, 12]. В крови больных гриппом А (H1N1) определяется повышенная концентрация таких цитокинов воспаления, как TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-6, IL-8, IFN- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-17, IL-18. Показано, что тяжелое течение гриппа А (H1N1) отличает повышение уровней TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-6, IL-8 при отсутствии роста IL-17. Прогностическим маркером тяжелого течения гриппа служит высокий уровень IL-18, стимулирующего выработку IFN- $\gamma$  [13, 14].

Течение гриппа на фоне беременности во многом зависит от уровня физиологической перестройки иммунного реагирования на полуантигенный плод. С этим может быть связана генерализация инфекции, присоединение пневмоний и других бактериальных осложнений [15]. Быстрое нарастание гипоксии на фоне воспалительного процесса ведет к повышенному образованию свободных радикалов, уменьшению способности плаценты к транспорту кислорода. Активные формы кислорода в свою очередь индуцируют продукцию провоспалительных цитокинов, приводя к нарушениям микроциркуляции и свертывания крови, развитию полиорганной недостаточности, создающей угрозу жизни женщины и плода [6]. Уровень цитокинового ответа при гриппе на фоне беременности и его роль в патологии новорожденных остаются недостаточно изученными.

**Цель исследования** – определение характера цитокинового ответа при гриппе А (H1N1) на фоне беременности и выяснение его взаимосвязи с развитием внутриутробной патологии новорожденных.

## Методы

### Дизайн исследования

Под наблюдением находилось 94 беременных, проходивших лечение в ГБУЗ «Специализированная клиническая инфекционная больница» министерства здравоохранения Краснодарского края по поводу гриппа А (H1N1) в период эпидемического подъема с декабря 2015 по февраль 2016 гг., составивших основную группу исследования.

Группы сравнения составили: 25 женщин с физиологически протекающей беременностью, без острой инфекционной патологии; 16 беременных имеющих клинико-лабораторные и инструментальные признаки хронической плацентарной

недостаточности (хПН) и внутриутробной инфекции (ВУИ). Контрольную группу составили 20 практически здоровых небеременных женщин репродуктивного возраста.

### Критерии соответствия

Критериями включения пациенток в обследование явились подтверждение диагноза гриппа выделением РНК вируса гриппа А (H1N1) методом ПЦР в соскобе из носоглотки; возраст от 20 до 38 лет; отсутствие инфицирования ВИЧ; информированное согласие беременных женщин на исследование параметров иммунитета. Критериями исключения пациентов из обследования были отсутствие подтверждения диагноза гриппа методом ПЦР; возраст моложе 20 и старше 38 лет; наличие ВИЧ-инфекции; наличие тяжелой экстрагенитальной патологии; отказ пациентки от проведения исследования.

### Методы и регистрации исходов

Исследовано содержание цитокинов IL-2, IL-4, IL-10, IFN- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  в сыворотке крови с помощью иммуноферментного метода с использованием наборов реактивов «Вектор-Бест» (г. Новосибирск) с чувствительностью 1 пикограмм на миллилитр (pg/ml). Исследование цитокинового статуса проводилось в 1-й день поступления в стационар, т.е. в разгар заболевания гриппом.

Прослежены исходы беременности, проведен ретроспективный анализ 91 карты наблюдения новорожденных в родильном доме.

### Статистический анализ

Статистическую обработку полученных данных осуществляли методами непараметрической статистики на компьютере с использованием программного обеспечения Statistica 6.0 for Windows компаний Stat Soft, Inc. и Microsoft Office Excel 2003.

## Результаты и обсуждение

### Объекты (участники) исследования

Средний возраст беременных составил  $28,7 \pm 0,48$  года. Заболевание гриппом произошло в I триместре у 20 (21,3%), во II триместре у 36 (38,3%) и в III триместре у 38 (40,4%) женщин. Пациентки обращались за медицинской помощью на 1–4 день болезни и были госпитализированы в среднем на  $2,7 \pm 0,16$  день, в большинстве случаев наблюдалось среднетяжелое течение.

## Основные результаты исследования

Исследование уровня цитокинов в разгаре гриппа у беременных выявило десятикратное снижение IL-4 ( $3,97 \pm 0,32$  pg/ml) и пятикратное снижение IL-10 ( $8,75 \pm 0,37$  pg/ml) против содержания этих цитокинов в группе с физиологическим течением беременности ( $45,0 \pm 7,82$  и  $39,3 \pm 3,58$  pg/ml, соответственно) и менее выраженное, но достоверное ( $p < 0,001$ ) снижение против группы контроля ( $14,32 \pm 0,87$  и  $13,7 \pm 0,84$  pg/ml соответственно). Уровень IFN- $\alpha$  в исследуемой группе не отличался от контроля, но был ниже уровня в группе с физиологическим течением беременности ( $p < 0,01$ ). Содержание IFN- $\gamma$  ( $18,09 \pm 0,46$  pg/ml) не отличалось от контроля, имело большой разброс показателей с тенденцией к снижению против группы с физиологическим течением беременности ( $23,6 \pm 2,75$  pg/ml) ( $p > 0,05$ ). Достоверные отличия ( $p < 0,001$ ) от группы с физиологическим течением беременности и контроля продемонстрировал коэффициент IFN- $\gamma$ /IL-4, существенно возрастающий при гриппе (см. рисунок).

Известно, что при физиологическом течении беременности на поздних сроках гестации по сравнению с небеременными здоровыми женщинами репродуктивного возраста наблюдается активация различных звеньев врожденного иммунитета: увеличивается содержание и активируется функция нейтрофильных гранулоцитов, повышается концентрация провоспалительных цитокинов (IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8), компонентов системы комплемента, снижается содержание лимфоцитов с фенотипом CD3-CD16+CD56+ NK-лимфоцитов, содержание регуляторного С1-ингибитора, уровень РАИЛ-1 [2]. Хроническая плацентарная недостаточность на поздних сроках гестации, напротив, приводит к снижению содержания в крови активированных CD25+ и CD95+ нейтрофильных гранулоцитов, понижению уровней IFN- $\gamma$ , РАИЛ-1 при одновременном повышении уровня IL-8 и содержания NK-лимфоцитов [1].

В проведенном исследовании продемонстрировано, что у беременных на фоне заболевания гриппом по сравнению с физиологическим течением беременности происходит достоверное снижение уровня IL-4, IL-10, IFN- $\alpha$ , а уровень IFN- $\gamma$  существенно не изменяется, но имеет большой разброс значений показателя, что может быть отражением

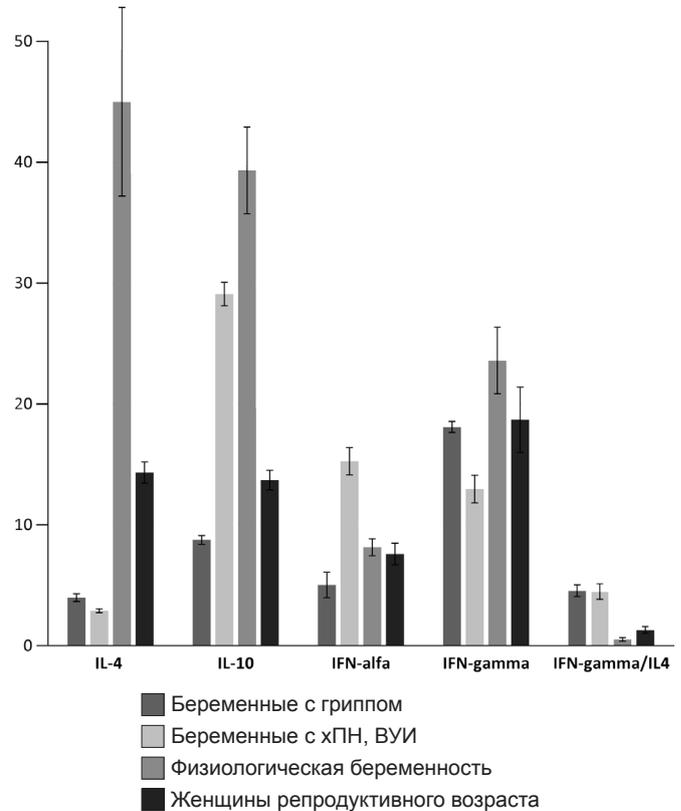


Рис. Уровень цитокинов (в pg/ml) при гриппе на фоне беременности в сравнении с физиологическим течением беременности, беременностью, осложненной хПН и ВУИ, и уровнем цитокинов в норме у женщин репродуктивного возраста.

иммуносупрессивного действия вируса гриппа, блокирующего продукцию интерферонов I типа. На фоне измененной иммунореактивности при беременности иммуносупрессивные эффекты вируса могут оказывать более выраженное негативное действие.

Обследованные беременные на момент заболевания гриппом не имели признаков хПН. Однако направление изменений ряда интерлейкинов совпадало с тенденциями, характерными для развившейся хПН (см. рисунок). При сравнении содержания цитокинов у беременных с гриппом и беременных с диагностированной хПН с признаками ВУИ выявлены однонаправленные изменения уровня противовоспалительных IL-4 и IL-10 относительно таковых при физиологическом течении беременности. Наряду с этим при хПН и ВУИ имело место преобладание продукции IFN- $\alpha$  по сравнению с другими группами обследуемых ( $15,26 \pm 1,13$  pg/ml), тогда как уровень IFN- $\gamma$ , напротив, снижался ( $12,96 \pm 1,15$  pg/ml).

Таблица 1

Уровень цитокинов у беременных с гриппом А (H1N1), развившимся на разных сроках гестации

Показатель	Ед. изм.	I триместр, n = 19	II триместр, n = 35	III триместр, n = 37
		M ± m	M ± m	M ± m
IL-2	OD	0,02 ± 0,001	0,02 ± 0,001	0,02 ± 0,001
	pg/ml	2,75 ± 0,175	2,65 ± 0,119	2,66 ± 0,105
IL-4	OD	0,12 ± 0,006	0,12 ± 0,006	0,11 ± 0,003
	pg/ml	4,51 ± 0,625	4,57 ± 0,682	3,19 ± 0,320
IL-10	OD	0,05 ± 0,003	0,05 ± 0,003	0,04 ± 0,002
	pg/ml	9,14 ± 0,857	9,07 ± 0,717	8,24 ± 0,424
IFN-α	OD	0,02 ± 0,001	0,02 ± 0,001	0,02 ± 0,001
	pg/ml	4,12 ± 0,448	3,82 ± 0,386	4,11 ± 0,367
IFN-γ	OD	0,05 ± 0,003	0,05 ± 0,003	0,04 ± 0,002
	pg/ml	18,11 ± 0,657	18,80 ± 1,018	17,48 ± 0,476
IFN-γ/IL-4	OD	0,42 ± 0,048	0,42 ± 0,051	0,41 ± 0,033
	pg/ml	5,55 ± 0,970	5,76 ± 1,172	6,47 ± 0,825

Сравнение уровня цитокинов в группах беременных, перенесших грипп на разных сроках гестации (табл. 1), свидетельствует об отсутствии различий в содержании цитокинов, то есть об однонаправленности изменений, не зависящей от срока беременности.

Проведено ретроспективное сопоставление уровня цитокинов в разгар заболевания гриппом на фоне беременности с последующим исходом родов и оценкой состояния новорожденных. В 94,7% случаев беременность закончилась срочными родами, в трех случаях (3,2%) произошло прерывание беременности с гибелью плода, преждевременные роды с рождением жизнеспособного ребенка имели место в двух случаях (2,1%). Оценка состояния новорожденных выявила у 45 детей (49,5%) наличие таких патологических состояний, как острая интранатальная асфиксия (17,6%), пороки развития (12,1%), патология нервной системы (9,9%), наличие признаков ВУИ (8,8%).

Для выяснения возможной патогенетической роли цитокинов в развитии плода и состоянии новорожденного при гриппе проведено сравнение уровня цитокинов беременных в группах новорожденных с различными видами патологии, разным уровнем оценки по шкале Апгар и в группе детей без патологии при рождении. Анализ результатов выявил отличия между показателями в группе здоровых детей и детей с признаками

Таблица 2

Сравнение уровня цитокинов у беременных с гриппом А (H1N1) в зависимости от состояния новорожденного

Показатель	Ед. изм.	Новорожденные с ВУИ, n = 26	Здоровые дети, n = 21
		M ± m	M ± m
IL-2	OD	0,02 ± 0,001	0,02 ± 0,001
	pg/ml	2,71 ± 0,137	2,72 ± 0,164
IL-4	OD	0,11 ± 0,004	0,11 ± 0,005
	pg/ml	3,67 ± 0,413	3,93 ± 0,510
IL-10	OD	0,05 ± 0,003	0,05 ± 0,003
	pg/ml	9,43 ± 0,680	8,55 ± 0,762
IFN-α	OD	0,02 ± 0,001	0,02 ± 0,001
	pg/ml	4,28 ± 0,459	3,38 ± 0,368
IFN-γ	OD	0,05 ± 0,004*	0,04 ± 0,003
	pg/ml	20,18 ± 1,328*	17,18 ± 0,586
IFN-γ/IL-4	OD	0,51 ± 0,058*	0,37 ± 0,041
	pg/ml	7,07 ± 1,261	5,44 ± 0,892

ВУИ (табл. 2). Показано, что новорожденные от матерей, перенесших грипп в первом триместре беременности, характерным для которых был максимально сниженный уровень содержания IFN-α (3,32 ± 1,14 pg/ml), в последующем имели пороки развития со стороны сердечно-сосудистой системы ( $p < 0,001$ ). Исходя из известных данных о том, что к иммунологическим критериям частичного срыва компенсаторных механизмов при хронической плацентарной недостаточности с признаками ВУИ и синдромом задержки развития плода относят выраженное снижение IFN-α [1], наблюдаемое снижение содержания данного цитокина у беременных с гриппом на ранних гестационных сроках можно считать прогностически неблагоприятным фактором в отношении развития плода и состояния здоровья новорожденного. Этот факт требует дальнейших углубленных исследований для подтверждения прогностического характера данного показателя, ассоциированного с риском развития сердечно-сосудистой патологии.

Известно также, что при перинатальном поражении ЦНС у новорожденных на фоне декомпенсированной хронической плацентарной недостаточности происходит повышение содержания IFN-γ и снижение содержания IL-4 в сыворотке крови матери и околоплодных водах, повышение IFN-γ в пуповинной крови, что относят к критериям выявления ранней манифестации патологии [3, 16]. В нашем исследовании у беременных с

гриппом существенное повышение уровня IFN- $\gamma$ , происходящее в ряде случаев и повышение коэффициента IFN- $\gamma$ /IL4 также можно рассматривать в качестве возможного предиктора формирования патологии новорожденного. Высокий уровень IFN- $\gamma$  свидетельствует о тяжелом течении гриппа, что может усиливать риск развития патологии плода. Между тем, несмотря на достоверность полученных в исследованиях данных, авторы не претендуют на их абсолютную значимость в прогнозе нарушений развития плода и состояния здоровья новорожденных. Выявленные цитокиновые сдвиги являются весомым основанием к проведению всесторонних клинико-иммунологических исследований для подтверждения их прогностического характера.

### Заключение

Таким образом, при развитии гриппа у беременных вне зависимости от срока гестации происходит достоверное снижение уровня IL-4, IL-10, IFN- $\alpha$ , возрастает коэффициент IFN- $\gamma$ /IL-4 по сравнению с физиологическим течением беременности. При этом уровень IL-4 и IL-10 у беременных с гриппом имеет однонаправленные изменения с группой беременных с диагностированной хПН и признаками ВУИ в отличие от физиологического течения беременности и контроля.

Прослежена взаимосвязь увеличения уровня IFN- $\gamma$  и повышения коэффициента IFN- $\gamma$ /IL-4 с развитием внутриутробной инфекции новорожденных, а также связь между снижением уровня IFN- $\alpha$  при развитии гриппа у женщин, находящихся на ранних сроках гестации с последующими пороками развития новорожденных.

В целом, определение уровня интерлейкинов в остром периоде гриппа у беременных является перспективным направлением исследований в данной области и может быть рассмотрено в качестве сигнала к оценке угрозы развития патологии новорожденных.

### Дополнительная информация

**Благодарность.** Авторы выражают благодарность главному врачу ГБУЗ «СКИБ» МЗ КК профессору В.Н. Городину за помощь в организации сбора данных при написании статьи.

**Финансирование.** Исследование проведено на личные средства авторского коллектива.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Участие авторов:** концепция и дизайн исследования – Авдеева М.Г., Колесникова Н.В., Гафурова О.В.; сбор и обработка материала – Гафурова О.В., Колесникова Е.В.; статистическая обработка – Гафурова О.В., Авдеева М.Г.; написание текста – Авдеева М.Г., Гафурова О.В.; редактирование – Колесникова Н.В. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и публикацию статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

**Authors contribution.** Concept and design of the study – Avdeeva M.G., Kolesnikova N.V., Gafurova O.V. Collection and processing of material – Gafurova O.V., Kolesnikova E.V. Statistical processing – Gafurova O.V., Avdeeva M.G. Writing of the text – Avdeeva M.G., Gafurova O.V. Editing – Kolesnikova N.V.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Funding.** The study had no sponsorship.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Колесникова Е.В., Ханферян Р.А., Куценко И.И., и др. Особенности врожденного иммунитета у беременных с различными вариантами течения хронической ФПН // *Российский иммунологический журнал*. — 2012. — Т. 6. — № 2. — С. 77-78.
2. Комендантов В.В., Колесникова Н.В., Кравцова Е.И., и др. Факторы врожденного иммунитета в динамике развития физиологической беременности // *Российский иммунологический журнал*. — 2008. — Т. 2. — № 2-3 — С. 149.
3. Левкович М.А., Линде В.А., Нефедова Д.Д. Роль про и противовоспалительных цитокинов и полиморфизма их генов при невынашивании беременности раннего срока // *Российский иммунологический журнал*. — 2015. — Т. 9. — № 3. — С. 125-127.
4. Айламазян Э.К., Киселев О.И. Методические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике инфекции, вызванной вирусом гриппа А (H1N1), у беременных женщин // *Журнал акушерства и женских болезней*. — 2009. — Т. 18. — № 6. — С. 19.
5. Запольских А.М., Лыткина И.Н., Михеева И.В., Малышева Н.А., Базарова М.В., Серобян А.Г. Клинико-эпидемиологическая характеристика гриппа А (H1N1) pdm у беременных // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. — 2014. — № 1. — С. 66-73.
6. Попов А.И., Киселев О.И. Грипп у беременных // *Эпидемиология и инфекционные болезни*. — 2013. — № 3. — С. 40-41.
7. Белокриницкая Т.Е., Шаповалов К.Г., Ларева Н.В. Принципы интенсивной терапии и акушерской тактики беременных с тяжелыми формами гриппа А (H1N1) и сезонного гриппа // *Журнал акушерства и женских болезней*. — 2009. — Т. 18. — № 6. — С. 3-9.
8. Деева Э.Г., Сологуб Т.В., Тихонова Е.П., Краснова Е.И. Клинико-лабораторная характеристика гриппа у беременных в эпидемический сезон 2013-2014 гг. // *Эпидемиология и инфекционные болезни*. — 2015. — Т. 20. — № 5. — С. 4-5.

9. Климов В.А. *Инфекционные болезни и беременность*. — М.: МЕДпресс информ, 2009. 262-265.
10. Cetinkaya M., Ozkan H., Celebi S. Human 2009 influenza A (H1N1) virus infection in a premature infant born to an H1N1-infected mother: placental transmission? *Turk. J. Pediatr.* 2011;53:441-444.
11. Kido H, Chida J, Yao M, Wang S. Mechanisms of multi-organ failure in severe influenza. *Nippon Rinsho.* 2010;68(8):1565-1573.
12. Wang S, Le TQ, Kurihara N. Influenza virus-cytokine-protease cycle in the pathogenesis of vascular hyperpermeability in severe influenza. *J. Infect. Dis.* 2010;202(7):991-1001.
13. Иванов В.В., Шипилов М.В. Роль провоспалительных цитокинов в патогенезе тяжелого течения гриппа pH1N1 // *Врач-аспирант*. — 2011. — Т. 49. — № 6.3. — С. 439-447.
14. Шипилов М.В. Основные факторы цитокиновой сети и грипп pH1N1 // *Молекулярная медицина*. — 2012. — №1. — С. 40-43.
15. Сологуб Т.В., Токин И.И., Цветков В.В., Цыбалова Л.М. *Грипп в практике клинициста, эпидемиолога и вирусолога*. — М.: Изд. МИА; 2017. — 272 с.
16. Левкович М.А., Линде В.А., Плахотья Т.Г. Иммунологические факторы риска развития церебральных нарушений у новорожденных от матерей с плацентарной недостаточностью // *Российский иммунологический журнал*. — 2013. — Т. 7. — № 2-3. — С. 314.

## REFERENCES

1. Kolesnikova YV, Khanferyan RA, Kutsenko II, et al. Features of congenital immunity in pregnant women with different variants of the course of chronic FPN. *Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal.* 2012;6(2):77-78. (In Russ.)
2. Komendantov VV, Kolesnikova NV, Kravtsova YI, Kolesnikova YV, Chudilova GA. Factors of congenital immunity in the dynamics of the development of physiological pregnancy. *Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal.* 2008;2(2-3):149. (In Russ.)
3. Levkovich MA, Linde VA, Nefedova DD. The role of pro and anti-inflammatory cytokines and polymorphism of their genes with miscarriage of early pregnancy. *Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal.* 2015;9(3):125-127. (In Russ.)
4. Aylamazyan EK, Kiselev OI. Methodological recommendations for the diagnosis, treatment and prevention of infection caused by the influenza A (H1N1) virus in pregnant women. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney.* 2009;18(6):19.
5. Zapol'skikh AM, Lytkina IN, Mikheyeva IV, Malysheva NA, Bazarova MV, Serobyana AG. Clinical and epidemiological characteristics of influenza A (H1N1) pdm in pregnant women. *Epidemiologiya i vaksino profilaktika.* 2014;1:66-73. (In Russ.)
6. Popov AI, Kiselev OI. Influenza in pregnant women. *Epidemiologiya i infektsionnyye bolezni.* 2013;3:40-41. (In Russ.)
7. Belokrinitskaya TY, Shapovalov KG, Lareva NV. Principles of intensive care and obstetric tactics for pregnant women with severe forms of influenza A (H1N1) and seasonal influenza. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney.* 2009;18(6):3-9. (In Russ.)
8. Deyeva EG, Sologub TV, Tikhonova YP, Krasnova YI. Clinical and laboratory characteristics of influenza in pregnant women in the epidemic season. *Epidemiologiya i infektsionnyye bolezni.* 2015;20(5):4-5. (In Russ.)
9. Klimov VA. *Infectious diseases and pregnancy*. Moscow: MEDpress inform, 2009. P: 262-265.
10. Cetinkaya M, Ozkan H, Celebi S. Human 2009 influenza A (H1N1) virus infection in a premature infant born to an H1N1-infected mother: placental transmission? *Turk. J. Pediatr.* 2011. 53.441-444.
11. Kido H, Chida J, Yao M, Wang S. Mechanisms of multi-organ failure in severe influenza. *Nippon Rinsho.* 2010;68(8):1565-1573.
12. Wang S, Le TQ, Kurihara N. Influenza virus-cytokine-protease cycle in the pathogenesis of vascular hyperpermeability in severe influenza. *J. Infect. Dis.* 2010;202(7):991-1001.
13. Ivanov VV, Shipilov MV. The role of proinflammatory cytokines in the pathogenesis of severe influenza pH1N1. *Vrach-aspirant.* 2011;49(6.3):439-447. (In Russ.)
14. Shipilov MV. The main factors of the cytokine network and influenza pH1N1. *Molekulyarnaya meditsina.* 2012;(1):40-43. (In Russ.)
15. Sologub TV, Tokin II, Tsvetkov VV, Tsybalova LM. *Flu in the practice of a clinician, epidemiologist and virologist*. Moscow: MIA; 2017. 272 p. (In Russ.)
16. Levkovich MA, Linde VA, Plakhotya TG. Immunological risk factors for the development of cerebral disorders in newborns from mothers with placental insufficiency. *Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal.* 2013;7(2-3):314. (In Russ.)

\* **Авдеева Марина Геннадьевна**, д.м.н., профессор [Marina G. Avdeeva, MD, PhD, Professor]; **адрес:** 350063, Краснодар, ул. Седина, д. 4 [address: 4 Sedina str., 350063 Krasnodar, Russia]; **e-mail:** avdeevam@mail.ru, **SPIN-код:** 2066-2690, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-4979-8768>

**Гафурова Ольга Руслановна** [Ol'ga R Gafurova]; **e-mail:** vishencka.vischenka@yandex.ru

**Колесникова Наталия Владиславовна**, д.б.н., профессор [Natalia V. Kolesnikova, MD, Professor]; **e-mail:** troickaya@rambler.ru, **SPIN-код:** 9685-7584, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-9773-3408>

**Колесникова Екатерина Викторовна**, к.м.н. [Yekaterina V. Kolesnikova, MD, PhD]; **e-mail:** jokagyno@rambler.ru, **SPIN-код:** 3707-3561, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-6537-2572>

\* Для корреспонденции / For correspondence

Поступила 04.02.2020

Принята к печати 15.06.2020

Received 04.02.2020

Accepted 15.06.2020

УДК 616-002.2:579.84

Эсауленко Е.В.<sup>1,2</sup>, Новак К.Е.<sup>1</sup>, Ингабире Т.<sup>1,2</sup>, Семёнова С.А.<sup>1</sup>, Никифорова А.О.<sup>1</sup><sup>1</sup> Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация;<sup>2</sup> Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, Санкт-Петербург, Российская Федерация

## Трудности первичной диагностики ВИЧ-инфекции на этапах оказания медицинской помощи

**Цель** – продемонстрировать трудности и несвоевременность диагностики ВИЧ-инфекции врачами первичного звена здравоохранения, провести клинико-эпидемиологический анализ впервые выявленных случаев ВИЧ-инфекции.

**Материал и методы.** Проведены оценка маршрутизации, анализ эпидемиологических и клинико-лабораторных данных 85 пациентов с впервые установленным диагнозом ВИЧ-инфекции, госпитализированных в СПб ГБУЗ «Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина» в период с ноября 2018 г. по октябрь 2019 г. Для лабораторного подтверждения ВИЧ-инфекции использовался метод иммуноферментного анализа и иммунного блотинга.

**Результаты исследования.** Среди наблюдавшихся пациентов 71,3% составили женщины, 28,7% – мужчины. Средний возраст –  $39,3 \pm 2$  года. При поступлении в инфекционный стационар с установленным диагнозом ВИЧ-инфекции в профильные отделения госпитализировано 49,5% ( $n = 42$ ) больных, из них 9 пациентов поступили по направлению поликлиники с выявленной ВИЧ-инфекцией, у 20 пациентов диагноз был установлен в соматических стационарах, у 13 – врачами приемного покоя. Остальные 50,5% ( $n = 43$ ) были направлены в различные отделения с другими диагнозами. Клинико-лабораторный анализ данных пациентов показал, что впервые в жизни установленный диагноз ВИЧ-инфекции соответствовал как ранним (15,3%), так и поздним (84,7%) стадиям заболевания с доминированием полового пути передачи вируса (43,6%).

**Заключение.** ВИЧ-инфекция как на ранних, так и на поздних стадиях может манифестировать под маской различных заболеваний, что делает необходимым широкое внедрение тестирования пациентов на ВИЧ-инфекцию, в том числе с использованием экспресс-тестов.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция; впервые выявленная ВИЧ-инфекция; ранняя диагностика.

**Для цитирования:** Эсауленко Е.В., Новак К.Е., Ингабире Т., Семёнова С.А., Никифорова А.О. Трудности первичной диагностики ВИЧ-инфекции на этапах оказания медицинской помощи. // *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2020;25(1):11-17. DOI: <https://doi.org/10.17816/EID35187>

Esaulenko E.V.<sup>1,2</sup>, Novak K.E.<sup>1</sup>, Ingabire T.<sup>1,2</sup>, Semenova S.A.<sup>1</sup>, Nikiforova A.O.<sup>1</sup><sup>1</sup> Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation;<sup>2</sup> Saint Petersburg Pasteur Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Saint Petersburg, Russian Federation

### Difficulties in primary diagnosis of HIV infection at the stages of health care settings

**Aim:** to demonstrate the difficulties and timeliness of HIV diagnosis by primary care physicians, to carry out a clinical and epidemiological analysis of newly diagnosed cases of HIV infection.

**Materials and methods:** The study evaluated the routing of diagnosis and analyzed the epidemiological and clinical and laboratory data of 85 patients with a newly diagnosed HIV infection hospitalized in the St. Petersburg Clinical Infectious Diseases Hospital named after S. P. Botkin during the period from November 2018 to October 2019. To confirm positive results, ELISA and western blot were used.

**Results:** Among the observed patients, 71.3% were women and 28.7% were men. The average age was  $39.3 \pm 2$  years. Upon admission to the infectious diseases hospital with an established diagnosis of HIV infection, 49.5% were hospitalized in specialized departments ( $n = 42$ ). Of them, nine (9) were referred by the polyclinic with an established diagnosis, in 20 patients the diagnosis was established in somatic hospitals, and emergency room doctors newly diagnosed HIV infection in 13 more patients. The remaining 50.5% ( $n = 43$ ) were hospitalized in various departments with other diagnoses. Clinical and laboratory analysis of these patients showed that for the first time in life, an established diagnosis of HIV infection corresponded to both early (15.3%) and late (84.7%) stages of the disease with dominance of sexual transmission of the virus (43.6%).

**Conclusion:** HIV infection at both early and late stages can manifest under the guise of various other diseases, which makes it necessary to expand testing of patients for HIV infection, including using rapid tests.

Key words: HIV infection; newly diagnosed HIV infection; early diagnosis.

**For citation:** Esaulenko EV, Novak KE, Ingabire T, Semenova SA, Nikiforova AO. Difficulties in primary diagnosis of HIV infection at the stages of health care settings. *Epidemiology and infectious diseases*. 2020;25(1):11-17. DOI: <https://doi.org/10.17816/EID35187>

## Введение

По данным Всемирной организации здравоохранения и глобальной программы UNAIDS, количество ВИЧ-инфицированных в мире в 2018 г. достигло 37,9 млн. человек и всего 75% из них знают о своем положительном статусе [1]. В России показатель заболеваемости ВИЧ-инфекцией по итогам 2018 г. составил 59,74 на 100 тыс. населения, и около 25% инфицированных ВИЧ, как и в предыдущие годы, не знают о своем статусе [2, 3]. В Европе около 50% всех людей, живущих с ВИЧ-инфекцией (ЛЖВ), диагностируется на поздней стадии заболевания [4, 5]. В своей практической работе врачи первичного звена и врачи стационаров нередко сталкиваются с больными, находящимися уже в поздней стадии заболевания ВИЧ/СПИД, с выраженными клиническими проявлениями, обусловленными оппортунистическими инфекциями. Многообразие клинических проявлений ВИЧ/СПИД и сходство с различными заболеваниями приводит у таких пациентов к длительному и сложному диагностическому процессу, а также к ошибочным диагнозам [2]. Диагностическим и лечебным ошибкам способствует недостаточная ориентация врачей, чья профессиональная деятельность прямо не связана с инфекционной патологией и ВИЧ-инфекцией. Кроме того, пациенты могут скрывать анамнестические данные о наличии ВИЧ-инфекции. Ранняя диагностика позволяет своевременно назначить антиретровирусную терапию (АРВТ), что способствует достижению вирусной супрессии, минимизирует дальнейшую передачу вируса и приводит к увеличению продолжительности жизни пациента. В результате введения комбинированных антиретровирусных препаратов показатели смертности от причин, связанных с ВИЧ, снизились на 50% [6]. По данным литературы, при соблюдении ВИЧ-инфицированным человеком эффективной схемы АРВТ риск передачи вируса его неинфицированному сексуальному партнеру может быть снижен на 96% [7]. Учитывая, что около половины всех случаев заражения ВИЧ обусловлены контактом с недавно инфицированным человеком, стратегии улучшения ранней диагностики ВИЧ должны стать одним из ключевых приоритетов здравоохранения [4].

**Цель исследования** – продемонстрировать трудности и несвоевременность диагностики ВИЧ-инфекции врачами первичного звена здравоохранения, провести клинико-эпидемиологический анализ манифестации ВИЧ-инфекции у лиц с впервые установленным диагнозом, детализировать стадии болезни.

## Материал и методы

Проведена оценка маршрутизации и проспективно проанализированы клинико-лабораторные данные 85 пациентов с впервые выявленной ВИЧ-инфекцией, госпитализированных в СПб ГБУЗ «Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина» в период с ноября 2018 г. по октябрь 2019 г.

У всех пациентов уточнялись анамнестические и эпидемиологические данные, учитывались факторы риска заражения ВИЧ-инфекцией (пребывание в местах лишения свободы, внутривенная наркомания, склонность к промискуитету), были учтены данные анамнеза настоящего заболевания и анамнеза жизни пациента, клинико-лабораторные синдромы.

Для лабораторного подтверждения ВИЧ-инфекции использован метод иммуноферментного анализа (ИФА) и иммуноблоттинга. Стадии ВИЧ-инфекции пациентам были установлены согласно российской классификации (Покровский В.И., 2001) [3]. Статистическая обработка данных проводилась на персональном компьютере с использованием пакета прикладных программ Microsoft Excel 2016, Statistica 13.0, SPSS 22.

## Результаты

Среди наблюдавшихся пациентов женщины составляли 71,3%, мужчины – 28,7%. Средний возраст пациентов составил  $39,3 \pm 2$  года. В приемный покой СПб ГБУЗ «КИБ им. С.П. Боткина» 63,5% ( $n = 54$ ) пациентов поступили по направлению поликлиники, из них с установленным диагнозом ВИЧ-инфекции 9 пациентов, остальные 45 – с диагнозами менингоэнцефалита неуточненной этиологии ( $n = 2$ ), внебольничной пневмонии ( $n = 4$ ), ОРВИ ( $n = 18$ ), вирусных гепатитов ( $n = 8$ ), острого гастроэнтероколита ( $n = 8$ ), острого менингита ( $n = 5$ ).

Из соматических стационаров при выявлении ВИЧ переведено 23,5% ( $n = 20$ ) пациентов, куда они были госпитализированы со следующими диагнозами: хронические вирусные гепатиты ( $n = 5$ ),

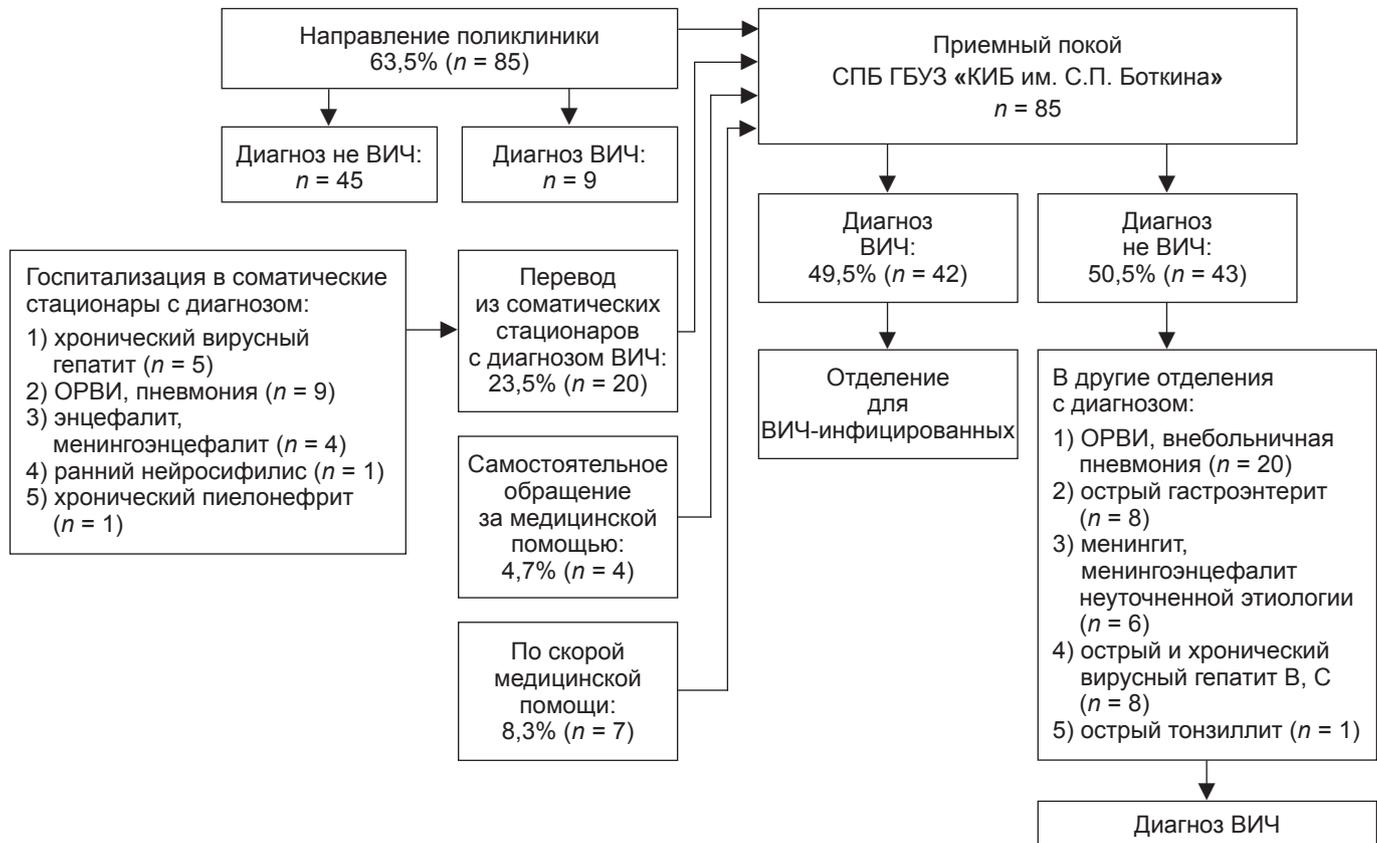


Рис. 1. Маршрутизация пациентов с впервые выявленной ВИЧ-инфекцией от обращения до постановки диагноза.

ОРВИ, пневмония ( $n = 9$ ), энцефалит, менингоэнцефалит ( $n = 4$ ), ранний нейросифилис ( $n = 1$ ), хронический пиелонефрит ( $n = 1$ ). Самостоятельно обратились за медицинской помощью 4,7% пациентов ( $n = 4$ ). Причинами обращения служили: длительная лихорадка неясного генеза, полилимфоаденопатия, потеря массы тела, общая слабость, головокружение, кандидоз полости рта и др. Схема маршрутизации пациентов с впервые выявленной ВИЧ-инфекцией от обращения до постановки диагноза представлена на рис. 1.

По направлению врача скорой медицинской помощи поступили 8,3% пациентов ( $n = 7$ ) со следующими диагнозами: острый менингит ( $n = 1$ ), ОРВИ, внебольничная пневмония ( $n = 3$ ), острый гастроэнтероколит ( $n = 2$ ), острый менингит ( $n = 1$ ).

При поступлении в инфекционный стационар на основании клинико-эпидемиологических данных врачами приемного покоя диагноз ВИЧ-инфекции был установлен еще у 15,3% ( $n = 13$ ) пациентов.

В профильные отделения для ВИЧ-инфицированных было госпитализировано 49,5% ( $n = 42$ ) пациентов. Остальные 50,5% ( $n = 43$ )

пациентов были направлены в различные отделения СПБ ГБУЗ «КИБ им. С.П. Боткина» со следующими диагнозами: ОРВИ, внебольничная пневмония ( $n = 20$ ), острый гастроэнтерит ( $n = 8$ ), менингит, менингоэнцефалит неуточненной этиологии ( $n = 6$ ), острый и хронический вирусный гепатит В, С ( $n = 8$ ), острый тонзиллит ( $n = 1$ ).

Осуществленный клинико-лабораторный анализ данных пациентов показал, что впервые в жизни установленный диагноз ВИЧ-инфекции соответствовал как ранним, так и поздним стадиям заболевания.

На стадии первичных проявлений (ПБ стадия) ВИЧ-инфекция была диагностирована у 8 пациентов (9,4%): из них двое отмечали случайные незащищенные половые связи в течение последних 6 месяцев. В остальных случаях при сборе эпидемиологического анамнеза пути инфицирования ВИЧ не были установлены. Клиническая картина острой ВИЧ-инфекции (ПБ стадия) у двух пациентов была представлена гриппоподобным, у 6 – мононуклеозоподобным синдромом, которые характеризовались следующими клиническими проявлениями:



Рис. 2. Распределение впервые выявленных случаев ВИЧ-инфекции среди госпитализированных пациентов по стадиям заболевания.

фебрильной лихорадкой продолжительностью от 7 до 12 дней, общей слабостью, тошнотой, диареей, снижением веса, потерей аппетита, головной болью, недомоганием, болью в суставах, миалгиями. Течение основного заболевания сопровождалось наличием такой сопутствующей патологии, как острый серозный менингит ( $n = 2$ ), ОРВИ ( $n = 2$ ), острый гастроэнтерит ( $n = 1$ ), острый гепатит С ( $n = 1$ ), ранний нейросифилис ( $n = 1$ ), токсидермия ( $n = 1$ ).

У 5 (5,9 %) пациентов ВИЧ-инфекция выявлена в латентной (субклинической) стадии (III стадия). ВИЧ-инфекция в этой ситуации была сопутствующей патологией. При сборе эпидемиологического анамнеза выяснилось, что один из пациентов – потребитель инъекционных наркотиков (ПИН) еще трое имели беспорядочные половые связи. В остальных случаях пути инфицирования ВИЧ не были установлены. Медианное значение вирусной нагрузки и CD4 клеток составляло 1 694 429 (1 576 019,5–7 793 102) коп/мл и 180,28 (9,1–376,3) клеток соответственно.

На стадии вторичных заболеваний (IV, V стадия) ВИЧ-инфекция была диагностирована у 72 пациентов (84,7%). Среди этих пациентов были выявлены: легочный туберкулез ( $n = 3$ ), пневмоцистная пневмония ( $n = 11$ ), токсоплазмоз головного мозга ( $n = 7$ ), орофарингеальный кандидоз ( $n = 30$ ), кахексия ( $n = 14$ ), криптококковая ин-

фекция ( $n = 2$ ), ЦМВ-инфекция ( $n = 2$ ), прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия ( $n = 5$ ), герпетическая инфекция (herpes zoster) ( $n = 2$ ), микоз пищевода ( $n = 6$ ). При сборе эпидемиологического анамнеза в рамках послетестового консультирования половой путь инфицирования был установлен у 32 пациентов, 15 человек отмечали эпизодическое употребление инъекционных наркотических веществ. В остальных случаях пути инфицирования ВИЧ не были установлены. Медианное значение вирусной нагрузки и CD4 клеток составляло 567 556 (246 016–1 220 631,5) коп/мл и 46,42 (21,6–186) клеток, соответственно.

Во время госпитализации летальный исход наступил лишь у двух пациентов, находившихся в терминальной стадии (V стадия).

Распределение впервые выявленных случаев ВИЧ-инфекции среди госпитализированных пациентов по стадиям заболевания представлено на рис. 2.

## Обсуждение

Среди установленных путей передачи у пациентов в нашем исследовании доминировал половой путь (43,6%), инъекционный путь составил 17,6%. Не удалось установить путь передачи в 38,8% случаев. Полученные результаты согласуются с эпидемической ситуацией по ВИЧ-инфекции в России, демонстрирующей преобладание полового пути инфицирования [8].

Широкий спектр направительных диагнозов у ВИЧ-инфицированных пациентов отражает не только многообразие клинических проявлений самого заболевания, но и недостаточную информированность врачей амбулаторного звена и соматического стационара о проявлениях ВИЧ-инфекции, в том числе ее поздних стадий. В нашем исследовании пациенты с известным анамнезом поступали в среднем на шестом ( $6,3 \pm 1,5$ ) году инфицирования, что, безусловно, является несвоевременным, при этом подавляющее большинство (84,7%) с впервые установленным диагнозом уже находилось на IV, V стадиях.

По данным литературы, ранние стадии ВИЧ-инфекции протекают на фоне высокой вирусной нагрузки (более 10 млн копий в 1 мл плазмы) и характеризуются значительным риском передачи вируса половым путем, который более чем в 20 раз превышает риск передачи вируса при хрони-

ческой инфекции [9, 10]. В нашем исследовании вирусная нагрузка у пациентов с ранней стадией также значительно превышала показатели пациентов в поздней стадии: так, медианное значение составляло 1 694 429 (1 576 019,5–7 793 102) и 567 556 (246 016–1 220 631,5) коп/мл, соответственно ( $p = 0,0000057$ ). Заподозрить дебют заболевания в раннем периоде бывает сложно, поскольку клинические симптомы неспецифичны. Чаще всего на ранних стадиях наблюдается острый ретровирусный синдром, напоминающий грипп или инфекционный мононуклеоз [11]. Так, в нашем исследовании на ранней стадии диагноз установлен лишь у 9,4% пациентов, а именно: 6 пациентов поступили с мононуклеозоподобным синдромом, а 2 – с гриппоподобным.

Поздняя стадия заболевания проявляется многообразными клиническими симптомами различных заболеваний внутренних органов, на основании которых пациенты госпитализируются в соматические стационары с ошибочными диагнозами. Клинические проявления обусловлены различными оппортунистическими инфекциями и иммунологическими нарушениями. Общность путей передачи при ВИЧ-инфекции и вирусных парентеральных гепатитах приводит к развитию сочетанной инфекции – хроническому гепатиту С и/или В и ВИЧ-инфекции. В большинстве случаев в первую очередь диагностируются хронические гепатиты, особенно при декомпенсации функций печени, прогрессирующих на фоне коинфицирования и употребления инъекционных наркотиков [12, 13]. Именно субкомпенсация и декомпенсация цирроза печени является причиной госпитализации пациентов в соматический или инфекционный стационар [14, 15], а затем диагностируется ВИЧ-инфекция.

По данным литературы, абсолютное количество CD4 Т-клеток используют в качестве предиктора прогрессирования заболевания ВИЧ [16]. У пациентов, диагноз которых установлен в поздней стадии, отмечалось достоверно меньшее количество CD4-клеток по сравнению с показателями пациентов на ранних стадиях, медианное значение составляло 46,42 (21,6–186) и 180,28 (9,1–376,3) клеток соответственно ( $p = 0,000023$ ), что свидетельствовало об умеренной иммуносупрессии [17].

Соотношение CD4:CD8 применяется для мониторинга как иммунной дисфункции, так и раз-

мера вирусного резервуара и используется в качестве параметра для прогнозирования исхода [18]. Низкое соотношение CD4:CD8 представляет собой маркер продолжающейся иммунной дисфункции, воспаления и высокого риска смертности от СПИДа. У пациентов, получивших длительное лечение, прогрессивная коррекция соотношения CD4:CD8 является исключительно результатом восстановления CD4, так как количество Т-клеток CD8 остается постоянным. Более раннее начало АРВТ способствует более быстрой нормализации соотношения CD4:CD8 по сравнению с поздним началом терапии [11]. В данном исследовании медианное значение CD4:CD8 составляло 0,4 (0,145–0,75) на ранних стадиях и 0,125 (0,05–0,3) на поздней стадии заболевания ( $p = 0,006181$ ).

## Заключение

Таким образом, у пациентов с впервые выявленной ВИЧ-инфекцией, поступивших с различными направительными диагнозами в инфекционный стационар, заболевание выявлено в 86,7% случаях на поздних стадиях заболевания (IV, V), на ранних стадиях (II–III) установлено всего у 15,3%, что свидетельствует о необходимости широкого внедрения тестирования пациентов на ВИЧ-инфекцию, в том числе с использованием экспресс-тестов. В практике врача любой специальности, особенно при наблюдении тяжелых и диагностически сложных пациентов, необходимо предполагать наличие ВИЧ/СПИД под «маской» других патологий. Недостаточная осведомленность о клинических проявлениях ВИЧ/СПИД может привести к ошибкам диагностики и ведения пациентов.

## Дополнительная информация

**Финансирование.** Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

**Участие авторов.** Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Funding.** The publication had no sponsorship.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2018 году». — М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2019. — 254 с.
2. Беляков Н.А., Рассохин В.В., Семенов А.В., и др. ВИЧ-инфекция и коморбидные состояния в Северо-Западном федеральном округе РФ в 2016 году. Аналитический обзор. — СПб.: НИИЭМ им. Пастера, 2017. — 52 с.
3. Покровский В.В. ВИЧ-инфекция и СПИД. Национальное руководство. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. — 528 с.
4. Ahlström M.G., Ronit A., Omland L.H., Vedel S., Obel N. Algorithmic prediction of HIV status using nation-wide electronic registry data. *E Clinical Medicine*. 2019;17:100203. doi: 10.1016/j.eclinm.2019.10.016.
5. Late presenters working group in COHERE in EuroCoord; Mocroft A., Lundgren J., et al. Late presentation for HIV care across Europe: update from the Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe (COHERE) study, 2010 to 2013. *Euro Surveill*. 2015;20:47. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2015.20.47.30070.
6. HIV Causal Collaboration; Ray M., Logan R., et al. The effect of combined antiretroviral therapy on the overall mortality of HIV-infected individuals. *AIDS (London, England)*. 2010;24(1):123–137. doi: 10.1097/QAD.0b013e3283324283.
7. Ma Z.M., Stone M., Piatak M. Jr., et al. High specific infectivity of plasma virus from the pre-ramp-up and ramp-up stages of acute simian immunodeficiency virus infection. *J Virol*. 2009;83(7):3288–3297. doi: 10.1128/JVI.02423-08.
8. Справка: ВИЧ-инфекция в Российской Федерации в первом полугодии 2019 г. Доступ по [http://aids-centr.perm.ru/images/4/hiv\\_in\\_russia/hiv\\_in\\_rf\\_30.06.2019.pdf](http://aids-centr.perm.ru/images/4/hiv_in_russia/hiv_in_rf_30.06.2019.pdf) (дата обращения: 03.06.2019).
9. Барлетт Дж., Редфилд Р., Фам П., Мазус А.И. *Клинические аспекты ВИЧ-инфекции*. Российское издание. — М.: ГРАНАТ, 2013. — 696 с.
10. Lin T.Y., Yang C.J., Liu C.E., et al. Clinical features of acute human immunodeficiency virus infection in Taiwan: a multicenter study. *J Microbiol Immunol Infect*. 2019;52(5):700–709. doi: 10.1016/j.jmii.2018.01.005.
11. Rosenberg N.E., Pilcher C.D., Busch M.P., Cohen M.S. How can we better identify early HIV infections? // *Curr Opin HIV AIDS*. 2015;10(1):61–68. doi: 10.1097/COH.000000000000121.
12. Цыкин Д.Б., Ланцова Н.А., Щерба Ю.В., и др. Изменения внутренних органов при нарко- и токсикоманиях. *Советская медицина*. 1991;54(3):78–80.
13. Новак К.Е. Клинико-морфологическая характеристика субкомпенсированного и декомпенсированного цирроза печени вирусной этиологии. *Педиатр*. 2011;2(2):47–52.
14. Ермак Т.Н., Самитова Э.Р., Токмалаев А.К., Кравченко А.В. Современное течение пневмоцистной пневмонии у больных с ВИЧ-инфекцией. *Терапевтический архив*. 2011;11:19–24.
15. Леванович В.В., Тимченко В.Н., Архипова Ю.А., и др. *ВИЧ-инфекция на рубеже веков: Руководство для врачей всех специальностей*. — СПб.: Издательство Н-Л, 2012. — 496 с.
16. Lu W., Mehraj V., Vyboh K., et al. CD4:CD8 ratio as a frontier marker for clinical outcome, immune dysfunction and viral reservoir size in virologically suppressed HIV-positive patients. *J Int AIDS Soc*. 2015;18(1):20052. doi: 10.7448/IAS.18.1.20052.
17. Miedzinski L.J. Early clinical signs and symptoms of HIV infection: delaying progression to AIDS. *Can Fam Physician*. 1992;38:1401–1410.
18. Lang S., Mary-Krause M., Cotte L., et al. Impact of individual antiretroviral drugs on the risk of myocardial infarction in human immunodeficiency virus-infected patients: a case-control study nested within the French Hospital Database on HIV ANRS cohort CO4. *Arch Intern Med*. 2010;170(14):1228–1238. doi: 10.1001/archinternmed.2010.197.

## REFERENCES

1. State report «O sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Rossiyskoy Federatsii v 2018 godu». Moscow: Federal'naya sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebitel'ey i blagopoluchiya cheloveka; 2019. 254 p. (In Russ).
2. Belyakov NA, Rassokhin VV, Semenov AV, et al. *VICH-infektsiya i komorbidnye sostoyaniya v Severo-Zapadnom federal'nom okruge RF v 2016 godu*. Analiticheskiy obzor. St Petersburg: NIEM im. Pastera; 2017. 52 p. (In Russ).
3. Pokrovskiy VV. *VICH-infektsiya i SPID. Natsional'noe rukovodstvo*. Moscow: GEOTAR-Media; 2014. 528 p. (In Russ).
4. Ahlström MG, Ronit A, Omland LH, et al. Algorithmic prediction of HIV status using nation-wide electronic registry data. *E Clinical Medicine*. 2019;17:100203. doi: 10.1016/j.eclinm.2019.10.016.
5. Late presenters working group in COHERE in EuroCoord; Mocroft A, Lundgren J, et al. Late presentation for HIV care across Europe: update from the Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe (COHERE) study, 2010 to 2013. *Euro Surveill*. 2015;20(47). doi: 10.2807/1560-7917.ES.2015.20.47.30070.
6. HIV Causal Collaboration; Ray M, Logan R, et al. The effect of combined antiretroviral therapy on the overall mortality of HIV-infected individuals. *AIDS (London, England)*. 2010;24(1):123–137. doi: 10.1097/QAD.0b013e3283324283.
7. Ma ZM, Stone M, Piatak MJr, et al. High specific infectivity of plasma virus from the pre-ramp-up and ramp-up stages of acute simian immunodeficiency virus infection. *J Virol*. 2009;83(7):3288–3297. doi: 10.1128/JVI.02423-08.
8. Reference: HIV infection in the Russian Federation in the first half of 2019. Available at: [http://aids-centr.perm.ru/images/4/hiv\\_in\\_russia/hiv\\_in\\_rf\\_30.06.2019.pdf](http://aids-centr.perm.ru/images/4/hiv_in_russia/hiv_in_rf_30.06.2019.pdf) (accessed 03 June 2019).
9. Bartlett JG, Redfield RR, Pham PA, Mazus AI. *Clinical aspects of HIV infection*. Russian edition. [Klinicheskie aspekty VICH-infektsii. Rossiyskoe izdanie]. Moscow: GRANAT; 2013. 696 p. (In Russ).
10. Lin TY, Yang CJ, Liu CE, et al. Clinical features of acute human immunodeficiency virus infection in Taiwan: a multicenter study. *J Microbiol Immunol Infect*. 2019;52(5):700–709. doi: 10.1016/j.jmii.2018.01.005.
11. Rosenberg NE, Pilcher CD, Busch MP, Cohen M.S. How can we better identify early HIV infections? *Curr Opin HIV AIDS*. 2015;10(1):61–68. doi: 10.1097/COH.000000000000121.
12. Tsykin DB, Lantsova NA, Shcherba YuV, et al. Changes in internal organs with drug and substance abuse. *Sovetskaya meditsina*. 1991;54(3):78–80. (In Russ).
13. Novak KE. Clinical and morphological characteristics of subcompensated and decompensated liver cirrhosis of viral etiology. *Pediatr*. 2011;2(2):47–52. (In Russ).

14. Ermak TN, Samitova ER, Tokmalaev AK, Kravchenko AV. Current course of pneumocystic pneumonia in HIV-infected patients. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2011;(11):19–24. (In Russ).
15. Levanovich VV, Timchenko VN, Arkhipova YuA, et al. *VICH-infektsiya na rubezhe vekov*: Rukovodstvo dlya vrachev vsehkh spetsial'nostey. St Petersburg: Izdatel'stvo N-L; 2012. 496 p. (In Russ).
16. Lu W, Mehraj V, Vyboh K, et al. CD4:CD8 ratio as a frontier marker for clinical outcome, immune dysfunction and viral reservoir size in virologically suppressed HIV-positive patients. *J Int AIDS Soc*. 2015;18(1):20052. doi: 10.7448/IAS.18.1.20052.
17. Miedzinski LJ. Early clinical signs and symptoms of HIV infection: delaying progression to AIDS. *Can Fam Physician*. 1992;38:1401–1410.
18. Lang S, Mary-Krause M, Cotte L, et al. Impact of individual antiretroviral drugs on the risk of myocardial infarction in human immunodeficiency virus-infected patients: a case-control study nested within the French Hospital Database on HIV ANRS cohort CO4. *Arch Intern Med*. 2010;170(14):1228–1238. doi: 10.1001/archinternmed.2010.197.

\* **Эсауленко Елена Владимировна**, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии [**Elena V. Esaulenko**, MD, PhD, Professor]; **адрес**: 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2, [**address**: 2, Litovskaya street, 194100 Saint-Petersburg, Russia]; **e-mail**: [infection-gpmu@mail.ru](mailto:infection-gpmu@mail.ru), **SPIN-код**: 6210-0424, **ORCID**: <https://orcid.org/0000-0003-3669-1993>

**Ингабире Тьерри**, аспирант кафедры инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии [**Ingabire Thierry**, MD]; **e-mail**: [ingabire@mail.ru](mailto:ingabire@mail.ru), **SPIN-код**: 5095-0230, **ORCID**: <https://orcid.org/0000-0002-3349-6271>

**Новак Ксения Егоровна**, к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии [**Kseniya E. Novak**, MD, PhD, assistant professor]; **e-mail**: [kkeniya.novak@mail.ru](mailto:kkeniya.novak@mail.ru), **SPIN-код**: 4026-3720, **ORCID**: <https://orcid.org/0000-0001-9633-4328>

**Семёнова Софья Александровна**, старший лаборант кафедры инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии [**Sof'ya A. Setenova**, MD]; **e-mail**: [infection-gpmu@mail.ru](mailto:infection-gpmu@mail.ru), **SPIN-код**: 2881-8789, **ORCID**: <https://orcid.org/0000-0002-0600-4438>

**Никифорова Александра Олеговна**, студентка 6-го курса [**Aleksandra O. Nikiforova**, student]; **e-mail**: [infection-gpmu@mail.ru](mailto:infection-gpmu@mail.ru), **SPIN-код**: 8227-5510, **ORCID**: <https://orcid.org/0000-0001-7836-1883>

\* Для корреспонденции / For correspondence

Поступила 05.06.2020  
 Принята к печати 05.07.2020  
 Received 05.06.2020  
 Accepted 05.07.2020

УДК 618.39-021.3-092:612.017.1]:616.9-022-07

Кончакова Е.А., Авдеева М.Г., Кончакова А.А., Добриев Х.Я.

Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Российская Федерация

## Влияние оппортунистических инфекций на эффективность экстракорпорального оплодотворения у женщин с различным типом бесплодия

**Обоснование.** На сегодняшний день, по данным ВОЗ, в России 15% супружеских пар не имеют детей. Оппортунистические инфекции у взрослых – это патологические процессы, которые возникают и развиваются на фоне сниженного иммунного ответа и часто становятся причиной бесплодия.

**Цель** – изучить соотношение маркеров оппортунистических инфекций у женщин, с различным видом бесплодия, проводящих лечение методом экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), для создания модели прогнозирования исходов лечения.

**Материал и методы.** Основная выборка – 711 пациенток, в возрасте от 20 до 46 лет, находившихся на лечении бесплодия методами ЭКО в Клинике Кубанского государственного медицинского университета в период с 2016 по 2018 г. Группу исследования составили пациентки ( $n = 431$ ) с наступившей беременностью по данным УЗИ. В зависимости от исхода беременности были сформированы две группы: 1 группа – 167 женщин с преждевременными родами или прерыванием беременности на разных сроках гестации; 2 группа – 264 женщины, родившие в срок здоровых детей. Первая и вторая группы разделены на подгруппы в зависимости от вида бесплодия (первичное и вторичное). Перед планированием беременности (ЭКО) всех женщин обследовали на наличие оппортунистических инфекций методами ИФА и ПЦР. Определяли антитела к герпетической инфекции (At HSV IgM и G), цитомегаловирусной инфекции (At CMV IgM и IgG) и токсоплазмозу (At TOXO IgM и IgG).

**Результаты.** Установлено, что среди изученной группы женщин с признаками латентного течения оппортунистических инфекций положительные результаты ЭКО отмечены в 40%. При успешном завершении ЭКО срочными родами чаще присутствуют маркеры только к вирусам герпеса I–II типа и реже регистрируются маркеры к цитомегаловирусной инфекции. Напротив, при наступлении преждевременных родов или срыва беременности определяются маркеры инфицирования несколькими оппортунистами. При вторичном бесплодии в группе с неудачными исходами ЭКО инфицирование несколькими оппортунистическими инфекциями определено в  $87,7 \pm 3,85\%$  случаев.

**Заключение.** Сочетание нескольких оппортунистических инфекций, в том числе при латентном течении, может оказывать негативное влияние на эффективность ЭКО, приводя к снижению процента положительных результатов. Для вторичного бесплодия характерно присутствие маркеров нескольких оппортунистических инфекций. Обследование на оппортунистические инфекции является необходимой частью подготовки женщины к процедуре ЭКО.

Ключевые слова: герпесвирусные инфекции; ЦМВ; ВПГ I, II; токсоплазмоз; бесплодие; ЭКО; беременность.

**Для цитирования:** Кончакова Е.А., Авдеева М.Г., Кончакова А.А., Добриев Х.Я. Влияние оппортунистических инфекций на эффективность экстракорпорального оплодотворения у женщин с различным типом бесплодия. // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2020;25(1):18-25. DOI: <https://doi.org/10.17816/EID35182>

Konchakova E.A., Avdeeva M.G., Konchakova A.A., Dobriev H.Y.

Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

## Influence of opportunistic infections on in vitro fertilization efficiency in women with various types of infertility

**Background.** Today, according to the WHO, in Russia 15% of couples do not have children. Opportunistic infections in adults are pathological processes that occur and develop against the background of a reduced immune response and often cause infertility.

**Aim.** To study the ratio of opportunistic infection markers in women with various types of infertility who are treated with IVF to create a model for predicting treatment outcomes.

**Materials and methods.** The main sample consisted of 711 patients, aged 20 to 46 years, who were treated for infertility with IVF methods at the Clinic of the Kuban State Medical University from 2016 to 2018. The study group consisted of 431 patients with pregnancy according to ultrasound. Depending on the outcome of pregnancy, two groups were considered: group 1 - 167 women with preterm birth or termination of pregnancy at different gestational periods; Group 2 - 264 women who gave birth to healthy children on time. The first and second groups were divided into subgroups depending on the type of infertility: primary and secondary. Before pregnancy planning (IVF), all women were examined for opportunistic infections by ELISA and PCR. Antibodies to herpetic infection (At HSV IgM and G), cytomegalovirus infection (At CMV IgM and IgG) and toxoplasmosis (At TOXO IgM and IgG) were determined.

**Results.** Among the studied group of women with signs of a latent course of opportunistic infections, positive IVF results were noted in 40%. Upon successful completion of IVF with an urgent delivery, there are more often markers for only herpes viruses of type I-II, and less often markers for cytomegalovirus infection are recorded. In contrast, with premature birth or

*miscarriage, infection markers by several opportunists are determined. In secondary infertility in the group with failed IVF outcomes, infection with several opportunistic infections was detected in  $87.7 \pm 3.85\%$  of cases.*

**Conclusion.** *The combination of several opportunistic infections, including those with a latent course, can have a negative impact on the effectiveness of IVF, leading to a decrease in the percentage of positive results. Secondary infertility is characterized by the presence of markers of several opportunistic infections. Screening for opportunistic infections is a necessary part of preparing a woman for an IVF procedure.*

**Key words:** *herpes virus infections; CMV; HSV I, II; toxoplasmosis; infertility; IVF; pregnancy.*

**For citation:** Konchakova EA, Avdeeva MG, Konchakova AA, Dobriev NYa. Influence of opportunistic infections on *in vitro* fertilization efficiency in women with various types of infertility. *Epidemiology and infectious diseases*. 2020;25(1):18-25. (In Russian). DOI: <https://doi.org/10.17816/EID35182>

## Обоснование

Научные источники информации приводят различные показатели частоты бесплодных браков. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2010 г. среди женщин в возрасте от 20 до 44 лет, стремящихся зачать ребенка, частота бесплодия составляла 12,4%. При этом на долю первичного бесплодия приходилось 1,9%, вторичного – 10,5% [1–3]. В европейских странах этот показатель достигал 2,5% для первичного бесплодия, и 25% – для вторичного [4]. В абсолютных цифрах в Европе бесплодными были 186 млн супружеских пар [5]. Частота бесплодного брака в России, согласно исследованиям отечественных ученых, в среднем составляет 10–12%, а по отдельным регионам достигает 20–24% [6, 7].

Т.В. Овсянникова и соавт., ссылаясь на данные ВОЗ, сообщают, что частота бесплодных браков в России превышает 15%, т.е. находится на критическом уровне. В стране, по неполным подсчетам, зарегистрировано 5,5–6,5 млн бесплодных супружеских пар [8].

Согласно данным Российской ассоциации репродукции человека [9], получающей отчеты более чем от 70% ЭКО-центров РФ, с 2011 г. в России около 1% детей родились в циклах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). В 2016 г. на 1 млн населения РФ был выполнен 951 цикл ВРТ.

Процедура ЭКО применяется для лечения бесплодия и улучшает качество жизни обоих супругов. Бесплодие подразделяют на первичное, когда женщина никогда не была беременна, и вторичное, когда у женщины наступала беременность (вне зависимости от исхода беременности – роды, выкидыш, аборт). Исследователями определен ряд факторов, повышающих риск бесплодия. Неспособность имплантации зародыша может быть вызвана наличием инфекционной патологии, эндоме-

триозом, трубной патологией и патологией других маточных структур, поэтому ЭКО производится после полного обследования пациентки. Оппортунистические инфекции могут выступать в качестве одной из причин формирования вторичного бесплодия [2, 6, 10]. Известно, что исходно латентное течение многих оппортунистических инфекций в период наступления беременности может переходить в активную фазу и, тем самым, препятствовать нормальному течению гестационного периода. Своевременное выявление и прогнозирование возможной активации оппортунистических инфекций остается недостаточно разработанным. Нами было изучено влияние оппортунистических инфекций на результаты ЭКО, что может быть использовано для создания модели прогнозирования исходов ЭКО.

**Цель исследования** – изучить соотношение маркеров оппортунистических инфекций у женщин, с различным видом бесплодия, проводящих лечение методом ЭКО для создания модели прогнозирования исходов лечения.

## Методы

### Дизайн исследования

Ретроспективный анализ 711 амбулаторных карт пациенток в возрасте от 20 до 46 лет, находившихся на лечении бесплодия методами ЭКО в Клинике Кубанского государственного медицинского университета в период с 2016 по 2018 г., в анамнезе которых было до 1–4 неэффективных циклов ЭКО.

### Критерии соответствия

Исключены из исследования 3 женщины в связи с неизвестным исходом беременности.

### Методы и регистрации исходов

В Дизайне после проведения ЭКО наступление беременности по данным УЗИ произошло

Таблица 1

## Исходы процедуры ЭКО в основной группе наблюдения

Исходы проведения ЭКО	Число наблюдений, <i>n</i>	<i>M</i> ± <i>m</i> , %
Основная группа	431	–
<i>1-я группа</i>	167	–
Роды преждевременные	18	4,18 ± 0,96
Прерывание беременности	149	34,57 ± 2,29
<i>2-я группа</i>		
Роды срочные	264	61,25 ± 2,35
Количество рожденных детей	282	65,43 ± 2,29

у 434 пациенток. Исключены из исследования 3 женщины в связи с неизвестным исходом беременности, соответственно, основную группу составила 431 пациентка. В зависимости от исхода беременности основная группа была разбита на две подгруппы. Первую подгруппу исследования составили 167 женщин, у которых после наступления беременности в результате ЭКО в последующем случились преждевременные роды или произошло прерывание беременности на разных сроках гестации по разным причинам. Вторую группу сравнения составили 264 женщины, после проведения ЭКО родившие в срок здоровых детей.

При подготовке к ЭКО женщины прошли полный курс общеклинического обследования с целью выявления причины бесплодия. Перед планированием беременности всех женщин обследовали на наличие оппортунистических инфекций методами ИФА и ПЦР. Определяли антитела к оппортунистическим инфекциям (герпетической инфекции (At HSV IgM и G), цитомегаловирусной инфекции (At CMV IgM и IgG) и токсоплазмозу (At TOXO IgM и IgG). Тест-системы, используемые для определения оппортунистических инфекций методами ИФА и ПЦР, были представлены отечественной компанией «Вектор-Бест».

**Статистический анализ**

Статистическую обработку полученных данных осуществляли методами непараметрической статистики на компьютере с использованием программного обеспечения Statistica 6.0 for Windows (Stat Soft, Inc.) и Microsoft Office Excel 2003.

**Результаты****Объекты (участники) исследования**

Наступление беременности по данным УЗИ в результате процедуры ЭКО отмечено у 434 пациенток, что составило 61,04 ± 1,83%. В основной группе наблюдения (431 пациентка) прерывание беременности на разных сроках гестации произошло в 34,57 ± 2,29% случаев, преждевременные роды – в 4,18 ± 0,96%. ЭКО завершилось срочными родами в 61,25 ± 2,35% случаев. Всего было рождено 282 ребенка, и общий процент эффективности ЭКО, разрешившегося рождением детей, составил 39,66 ± 1,83% в генеральной выборке, а в группе с наступившей беременностью – 65,43 ± 2,29% (табл. 1).

Проведенное перед планированием беременности обследование на наличие оппортунистических инфекций методами ИФА и ПЦР во всех случаях выявило отсутствие IgM и отрицательные результаты ПЦР к оппортунистическим инфекциям.

**Основные результаты исследования**

Наше внимание привлекли женщины, обратившиеся за медицинской помощью, у которых после наступления беременности в результате ЭКО случились преждевременные роды или произошло прерывание беременности на разных сроках гестации: 167 человек, составивших первую группу исследования.

Наличие антител класса IgG к возбудителям оппортунистических инфекций выявлено у 100% пациентов первой группы, что свидетельствовало о произошедшем ранее контакте с возбудителем. Серологические маркеры только к одному возбудителю (моно-инфицирование) наблюдались у 53 человек, что составило 31,74 ± 3,60% (табл. 2), из них антитела только к цитомегаловирусу (CMV IgG) были обнаружены у 19 (35,85 ± 6,59%), антитела только к токсоплазме (TOXO IgG) – у 6 (11,32 ± 3,16%), антитела только к вирусам герпеса (HSV I-II IgG) – у 28 человек (52,83 ± 4,41%). Инфицированность несколькими возбудителями в разных сочетаниях встречалась в 2 раза чаще, и имела место у 114 человек, что составило 68,26 ± 3,61%, из них антитела к цитомегаловирусу, вирусам герпеса и токсоплазме были обнаружены лишь у 7 человек (6,14 ± 2,25%), антитела к цитомегаловирусу и вирусам герпеса (HSV I-II IgG) – у 88 (77,19 ± 3,39%), к вирусам герпеса

## Частота регистрации серологических маркеров оппортунистических инфекций у женщин с различными результатами ЭКО

IgG	1-я группа		2-я группа		p
	число наблюдений, n	M ± m, %	число наблюдений, n	M ± m, %	
Моноинфицирование:	53	31,74 ± 3,60	121	45,83 ± 3,07	< 0,01
CMV	19	35,85 ± 6,59	29	23,97 ± 3,88	< 0,01
HSV	28	52,83 ± 4,41	75	61,98 ± 4,41	–
TOXO	6	11,32 ± 3,16	17	14,05 ± 3,16	–
Полиинфицирование:	114	68,26 ± 3,61	143	54,17 ± 3,07	< 0,01
CMV+ HSV+TOXO	7	6,14 ± 2,25	48	33,57 ± 3,95	< 0,001
CMV+ HSV	88	77,19 ± 3,39	68	47,55 ± 4,18	< 0,001
HSV+ TOXO	9	7,98 ± 2,53	8	5,59 ± 1,92	–
CMV+TOXO	10	8,77 ± 2,65	19	13,29 ± 2,84	–

(HSV I–II IgG) и токсоплазме – у 9 (7,98 ± 2,53%), антитела к цитомегаловирусу и токсоплазме – у 10 (8,77 ± 2,65%).

Вторую группу (группа сравнения) составили 264 женщины, беременности которых закончились срочными родами. Наличие антител класса IgG к возбудителям оппортунистических инфекций выявлено так же в 100% случаев. Серологические маркеры только к одной оппортунистической инфекции (моно-инфицирование) наблюдались у 121 человека, что составило 45,83 ± 3,07%, достоверно реже, чем в первой группе ( $p < 0,01$ ), из них, антитела только к цитомегаловирусу (CMV IgG) были обнаружены у 29 (23,97 ± 3,88%), только к токсоплазме (TOXO IgG) – у 17 (14,05 ± 3,16%), только к вирусам герпеса (HSV I–II IgG) – у 75 (68,98 ± 4,41%). Инфицированность несколькими возбудителями в разных сочетаниях имела место у 143 человек, что составило 54,17 ± 3,07% (см. табл. 2).

В целом, во второй группе, включавшей женщин, у которых ЭКО завершилось срочными родами, достоверно чаще ( $p < 0,01$ ) присутствовали маркеры только к одной оппортунистической инфекции, преимущественно к вирусам герпеса I–II типа, при этом маркеры только к цитомегаловирусной инфекции регистрировались достоверно реже ( $p < 0,01$ ). В то же время в этой группе достоверно чаще ( $p < 0,001$ ) присутствовали маркеры ко всем трем инфекциям (CMV+HSV+TOXO) и достоверно реже ( $p < 0,001$ ) присутствовали антитела только к вирусной инфекции (CMV+HSV).

При этом, в случаях выявления IgG к нескольким оппортунистическим инфекциям CMV IgG присутствовали у 105 человек (92,11 ± 2,53%) первой группы и у 135 (94,41 ± 1,92%) – второй. Нельзя исключить, что в первой группе произошла активация цитомегаловирусной инфекции, что привело к прерыванию беременности и преждевременным родам, однако, исходное наличие IgG CMV не позволяло это прогнозировать. Наличие антител к цитомегаловирусной инфекции не препятствует благополучному исходу ЭКО, но заставляет контролировать активность данной инфекции у пациента.

Первая группа исследования была разделена на две подгруппы в зависимости от вида бесплодия: первичное бесплодие (подгруппа IA) и вторичное бесплодие (подгруппа IB). С диагнозом первичного бесплодия (подгруппа IA) было 94 человека (56,29 ± 3,84%). Диагностированная гинекологическая патология: диффузные изменения эндометрия – 18,2%, полип эндометрия – 3%, спаечный процесс в малом тазу – 18%. Серологические маркеры только к одной оппортунистической инфекции наблюдались у 26 человек подгруппы IA, что составило 27,7 ± 4,61%. Из них антитела только к цитомегаловирусу (CMV IgG) были обнаружены у 7 человек, антитела только к токсоплазме (TOXO IgG) – у 3, антитела только к вирусам герпеса (HSV I–II IgG) – у 16 (61,5 ± 9,54%). Инфицированность несколькими возбудителями в разных сочетаниях встречалась в 2,6 раза чаще и имела место у 68 человек, что составило 72,3 ± 4,61% (табл. 3).

**Частота регистрации серологических маркеров оппортунистических инфекций у женщин 1-й группы исследования при первичном и вторичном бесплодии**

IgG	Подгруппа IA		Подгруппа IB		p
	число наблюдений, n	M ± m, %	число наблюдений, n	M ± m, %	
Моноинфицирование:	26	27,7 ± 4,61	9	12,3 ± 3,85	< 0,05
CMV	7	26,9 ± 8,70	3	33,3 ± 15,71	–
HSV	16	61,5 ± 9,54	5	55,6 ± 16,56	–
TOXO	3	11,5 ± 6,27	1	11,1 ± 10,48	–
Полиинфицирование:	68	72,3 ± 4,61	64	87,7 ± 3,85	< 0,05
CMV+ HSV+ TOXO	14	10,59 ± 4,90	19	29,69 ± 5,71	< 0,05
CMV+ HSV	24	35,29 ± 5,80	21	32,81 ± 5,87	–
HSV+ TOXO	13	19,12 ± 4,77	10	15,63 ± 4,54	–
CMV+TOXO	17	25,00 ± 5,25	14	21,88 ± 5,17	–

Вторичное бесплодие имело место у 73 пациенток (подгруппа IB), что составляет  $43,71 \pm 3,84\%$ . В этой подгруппе достоверно реже ( $p < 0,05$ ), чем в подгруппе IA, регистрировались маркеры только к одной инфекции и достоверно чаще ( $p < 0,05$ ) определялось сочетание IgG к различным тестируемым заболеваниям. Антитела только к цитомегаловирусу (CMV IgG) были обнаружены у 3 человек, антитела только к токсоплазме – у 1, антитела только к вирусам герпеса (HSV I–II IgG) – у 5. Инфицированность несколькими возбудителями в разных сочетаниях встречалась в 7,8 раза чаще, чем моноинфицирование, и отмечена у 64 человек, что составило  $87,7 \pm 3,85\%$ . Достоверно чаще, чем в подгруппе IA ( $p < 0,05$ ), определялись антитела сразу к трем возбудителям – цитомегаловирусу, вирусам герпеса HSV I–II и токсоплазме ( $29,69 \pm 5,71\%$ ) (см. табл. 3).

Вторая группа (группа сравнения), в которой ЭКО у 282 женщин завершилось рождением детей в срок, также была разделена на 2 подгруппы в зависимости от вида бесплодия: первичное бесплодие (подгруппа IIA) и вторичное бесплодие (подгруппа IIB).

С диагнозом первичного бесплодия (подгруппа IIA) наблюдались 84 человека ( $29,72 \pm 2,72\%$ ). Гинекологическая патология, выявленная в данной группе, была следующей: диффузные изменения эндометрия – у 17,2%, полип эндометрия – у 4%, спаечный процесс в малом тазу – у 20%. Серологические маркеры только к одной оппортунистической инфекции наблюдались в  $38,1 \pm 5,30\%$  случаев. Инфицированность несколькими возбудителями в разных сочетаниях встречалась в 1,6 раза чаще и имела место у  $61,9 \pm 5,30\%$  обследованных. Различные сочетания антител к оппор-

**Частота регистрации серологических маркеров оппортунистических инфекций у женщин 2-й группы исследования при первичном и вторичном бесплодии**

IgG	Подгруппа IIA		Подгруппа IIB		p
	число наблюдений, n	M ± m, %	число наблюдений, n	M ± m, %	
Моноинфицирование:	32	38,10 ± 5,30	48	24,24 ± 3,05	< 0,05
CMV	8	25,00 ± 7,65	9	18,75 ± 5,63	–
HSV	19	59,38 ± 8,68	34	70,83 ± 6,56	–
TOXO	5	15,63 ± 6,48	5	10,42 ± 4,41	–
Полиинфицирование:	52	61,90 ± 5,30	150	75,76 ± 3,05	< 0,05
CMV+ HSV+ TOXO	14	26,92 ± 6,15	34	22,67 ± 3,42	–
CMV+ HSV	12	23,08 ± 5,84	88	58,67 ± 4,02	< 0,001
HSV+ TOXO	11	21,15 ± 5,66	10	6,67 ± 2,04	< 0,05
CMV+TOXO	15	28,85 ± 6,28	19	12,67 ± 2,72	< 0,05

тунистическим возбудителям регистрировались в близких долях.

У 198 пациенток имело место вторичное бесплодие (подгруппа ПВ), что составляло  $70,21 \pm 2,72\%$ . В этой группе была диагностирована следующая гинекологическая патология: диффузные изменения эндометрия – 7,2%, полип эндометрия – 1%, спаечный процесс в малом тазу – 16%. Антитела только к одному из тестированных заболеваний определены в  $24,24 \pm 3,05\%$  случаев, что достоверно ниже частоты моноинфицирования в подгруппе ПА ( $p < 0,05$ ). Инфицированность несколькими возбудителями в разных сочетаниях встречалась в 3 раза чаще и имела место у 150 человек, что составило  $75,76 \pm 3,05\%$ , а также была достоверно выше, чем в подгруппе ПА. При этом, подгруппа ПВ отличалась большей частотой обнаружения маркеров вирусных инфекций, а именно: антитела к цитомегаловирусу (CMV IgG) и вирусам герпеса (HSV I–II IgG) обнаружены у 88 человек ( $58,67 \pm 4,02\%$ ) (табл. 4).

### Обсуждение

Таким образом, у женщин как с первичным, так и со вторичным типом бесплодия, планирующих ЭКО, в подавляющем большинстве случаев определяются серологические маркеры к оппортунистическим инфекциям, что в целом, с учетом возраста пациенток, может отражать состояние инфицированности в популяции. Однако частота регистрации маркеров различается в зависимости от вида бесплодия и исхода ЭКО.

Среди изученной группы женщин с признаками латентного течения оппортунистических инфекций положительные результаты ЭКО отмечены в 40% случаев. При успешном завершении ЭКО срочными родами чаще присутствуют маркеры только к вирусам герпеса I–II типа, и реже регистрируются маркеры к цитомегаловирусной инфекции. Напротив, при наступлении преждевременных родов или срыва беременности определяются маркеры инфицирования несколькими оппортунистами.

Наибольшая частота регистрации IgG к тестируемым инфекциям выявлена у женщин со вторичным бесплодием, у которых в результате ЭКО случились преждевременные роды или прерывание беременности на разных сроках гестации. В этой группе достоверно чаще ( $p < 0,05$ ), чем при

первичном бесплодии, присутствовали маркеры нескольких оппортунистических инфекций, и достоверно реже ( $p < 0,05$ ) регистрировались маркеры только к одному заболеванию.

Наиболее значимым, на наш взгляд, было присутствие IgG к цитомегаловирусу. Цитомегаловирусная инфекция способна к реактивации при наступлении гипоиммунных состояний, что нередко становится причиной срыва беременности [3, 4]. В 1-й группе исследования, в которой после наступления беременности в результате ЭКО в последующем случились преждевременные роды или произошло прерывание на разных сроках гестации, частота выявления IgG к CMV составила  $74,25 \pm 3,38\%$ , что достоверно больше частоты во второй группе сравнения с благополучным течением беременности  $62,12 \pm 2,99\%$  ( $p < 0,01$ ). Однако при сравнении частоты регистрации IgG к CMV в подгруппах со вторичным бесплодием IV и ПВ достоверных различий получено не было.

Известно, что исследование на оппортунистические инфекции позволяет сузить круг причин бесплодия. Лишь третьей части всех женщин после ЭКО удастся забеременеть. Обязательно ли обследовать на оппортунистические инфекции перед планированием ЭКО? Безусловно, это позволит исключить внутриутробное инфицирование и поднимет шансы наступления беременности. На успешность ЭКО влияют не только отсутствие гинекологических заболеваний, но также тип оппортунистической инфекции, выраженность иммунного ответа [2].

Наличие маркеров инфицирования (IgG) токсоплазмозом, герпетическими вирусами I и II типов, цитомегаловирусом не является противопоказанием к проведению ЭКО. Однако, как показывает наше исследование, высокая частота инфицирования оппортунистическими инфекциями может отрицательно сказываться на течении беременности и ее исходе. В этих случаях рекомендуется проводить повторное обследование женщины для своевременного выявления реактивации инфекционного процесса.

### Заключение

Сочетание нескольких оппортунистических инфекций, в том числе при латентном течении, может оказывать негативное влияние на эффективность

ЭКО, приводя к снижению процента положительных результатов.

Для вторичного бесплодия характерно присутствие маркеров нескольких оппортунистических инфекций.

Обследование на оппортунистические инфекции является необходимой частью подготовки женщины к процедуре ЭКО.

### Дополнительная информация

**Благодарность.** Авторы выражают благодарность главному врачу Клиники Кубанского государственного медицинского университета д.м.н. В.А. Крутовой за помощь в организации сбора данных при написании статьи.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Участие авторов:** концепция и дизайн исследования – Авдеева М.Г., Кончакова Е.А., Кончакова А.А.; сбор и обработка материала –

Кончакова Е.А., Кончакова А.А., Добриев Х.Я.; статистическая обработка – Кончакова Е.А., Кончакова А.А., Добриев Х.Я.; написание текста – Кончакова Е.А., Кончакова А.А.; редактирование – Авдеева М.Г. Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

**Acknowledgements.** The authors Express their gratitude to the chief doctor Kuban State Medical University V.A. Krutovoiy MD, PhD for assistance in organizing data collection when writing an article.

**Funding.** The study had no sponsorship.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Participation of the authors:** concept and design of the study – Avdeeva M.G., Konchakova E.A., Konchakova A.A.; collection and processing of material – Konchakov E.A., Konchakova A.A., Dobriev H.Ya.; statistical processing – Konchakov E.A., Konchakova A.A., Dobriev H.Ya.; writing of the text – Konchakov E.A., Konchakova A.A.; editing – Avdeeva M.G.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Саидова Т.Ш., Каримова О.А., Сафарова Г.М., Хотамова Н.Д. Распространенность токсоплазмоза у женщин репродуктивного возраста. *Наука и инновация*. 2016;4(12):35–39.
2. Авдеева М.Г., Кончакова А.А., Котова Н.В., и др. Оппортунистические инфекции и иммунологический дефицит у женщин с неэффективными циклами ЭКО. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2017;22(4):183–189.
3. Хуако М.А., Костюшок Н.Я. Эффективность экстракорпорального оплодотворения у женщин с хроническими оппортунистическими (TORCH) инфекциями. В кн.: *Молодой исследователь: вызовы и перспективы: сб. ст. по материалам XLIII международной научно-практической конференции*. № 18(43). М.: Интернаука, 2017. — С. 69–74.
4. Чехова Ю.С., Кашуба Э.А., Дроздова Т.Г., и др. Современные представления о влиянии активных форм цитомегаловирусной инфекции на проблему вынашивания и рождения здоровых детей у женщин с экстракорпоральным оплодотворением (обзор литературы). *Медицинская наука и образование Урала*. 2018;19(1):196–203.
5. Чехова Ю.С., Кашуба Э.А., Дроздова Т.Г., и др. Иммунные дисфункции у беременных с активными формами ЦМВИ, в том числе при ЭКО. В кн.: *Современные проблемы развития фундаментальных и прикладных наук. Материалы I Международной научно-практической конференции*. Т. 1. М.: Printing house, 2016. — С. 29–36.
6. Кончакова А.А., Авдеева М.Г. Актуальность изучения оппортунистических инфекций у женщин, планирующих беременность методом ЭКО. В кн.: *Актуальные вопросы инфекционной патологии Юга России. Материалы II Межрегионального научно-практического форума*. — Краснодар, 2017. — С. 77–78.
7. Радионченко А.А., Филиппов О.С. Клинико-эпидемиологические аспекты бесплодного брака в Западной Сибири. *Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук*. 2000;3–4:108–113.
8. Овсянникова Т.В., Макаров И.О., Камилова Д.П. Бесплодный брак: принципы диагностики и лечения. *Эффективная фармакотерапия*. 2012;18:7–9.
9. Российская Ассоциация Репродукции Человека. Регистр ВРТ. Отчет за 2017. Доступ по [http://www.rahr.ru/d\\_registr\\_otchet/RegistrART2017.pdf](http://www.rahr.ru/d_registr_otchet/RegistrART2017.pdf) (дата обращения: 16.04.2020).
10. Кончакова А.А., Авдеева М.Г., Кулбужева М.И. Пример лечения острого приобретенного токсоплазмоза на фоне беременности. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2016;21(2):99–102.

### REFERENCES

1. Saidova TSh, Karimova OA, Safarova GM, Khotamova ND. Opportunistic infections and immune deficiency in women with poor IVF response. *Nauka i innovatsiya*. 2016;(4):35-39. (In Russ).
2. Avdeeva MG, Konchakova AA, Kotova NV, et al. Opportunistic infections and immunological deficits in women with ineffective IVF cycles. *Epidemiology and infectious diseases*. 2017;22(4):183-189. (In Russ).
3. Khuako MA, Kostyushok NYA. *Effektivnost' ekstrakorporal'nogo oplodotvoreniya u zhenshchin s khronicheskimi opportunisticheskimi (TORCH) infektsiyami*. In: *Molodoy issledovatel': vyzovy i perspektivy. (Conference proceedings) Materialy XLIII mezh-*

- dunarodnoy nauchno-prakticheskoy konferentsii*. Issue 18(43). Moscow: Internauka; 2017. P. 69-74. (In Russ).
4. Chekhova YuS, Kashuba EA, Drozdova TG, et al. Morden interpretation of the effect of active forms of cytomegalovirus infection on the problem of gestation and the birth of healthy children from women with in vitro fertilization. *Meditinskaya nauka i obrazovaniye Urala*. 2018;19(1):196-203. (In Russ).
  5. Konchakova AA, Avdeeva MG. Aktual'nost' izucheniya oportunisticheskikh infektsiy u zhenshchin, planiruyushchikh beremennost' metodom EKO. In: *Aktual'nye voprosy infektsionnoy patologii Yuga Rossii*. (Forum proceedings) Materialy II Mezhhregional'nogo nauchno-prakticheskogo foruma. Krasnodar; 2017. P. 77-78. (In Russ).
  6. Chekhova YuS, Kashuba EA, Drozdova TG, et al. *Imunnye disfunktsii u beremennykh s aktivnymi formami TsMV1, v tom chisle pri EKO*. In: *Modern problems of fundamental and applied sciences*. (Conference proceedings) Materialy I Mezhdunarodnoy nauchno-prakticheskoy konferentsii. Vol. 1. Moscow: Printing house; 2016. P. 29-36. (In Russ).
  7. Radionchenko AA, Filippov OS. Clinical and epidemiological aspects of barren marriage in Western Siberia. *Bull Sib Otd Ross Akad Med Nauk*. 2000;(3-4):108-113. (In Russ).
  8. Rossiyskaya Assotsiatsiya Reproduktsii Cheloveka. Registr VRT. Otchet za 2017 [cited 2020 Apr 16]. Available at: [http://www.rahr.ru/d\\_registr\\_otchet/RegistrART2017.pdf](http://www.rahr.ru/d_registr_otchet/RegistrART2017.pdf). (In Russ).
  9. Ovsyannikova TV, Makarov IO, Kamilova DP. Besplodnyy brak: printsipy diagnostiki i lecheniya. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2012;(18):7-9. (In Russ).
  10. Konchakova AA, Avdeeva MG, Kulbuzheva MI. Case of acute acquired toxoplasmosis treatment during pregnancy. *Epidemiology and infectious diseases*. 2016;21(2):99-102. (In Russ).

КОНТАКТНАЯ  
ИНФОРМАЦИЯ

**\* Авдеева Марина Геннадьевна**, д.м.н., профессор [**Marina G. Avdeeva**, MD, PhD, Professor]; **адрес:** 350063, Краснодар, ул. Седина, д. 4 [**address:** 4 Sedina str., 350063 Krasnodar, Russia]; **e-mail:** [avdeevam@mail.ru](mailto:avdeevam@mail.ru), **SPIN-код:** 2066-2690, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-4979-8768>

**Кончакова Екатерина Александровна** [**Ekaterina A Konchakova**, MD]; **e-mail:** [konchakova01@mail.ru](mailto:konchakova01@mail.ru)

**Кончакова Анна Александровна** [**Anna A Konchakova**, MD]; **e-mail:** [AAKK93@yandex.ru](mailto:AAKK93@yandex.ru), **SPIN-код:** 7674-8090, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-2899-5084>; **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-2899-5084>

**Добриев Хусен Яхьяевич** [**Husen A. Dobriev**, student]; **e-mail:** [nogueira08@mail.ru](mailto:nogueira08@mail.ru)

\* Для корреспонденции / For correspondence

Поступила 15.04.2020  
Принята в печать 15.05.2020  
Received 15.04.2020  
Accepted 15.05.2020

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2020

УДК 614.446.3.614.442.614.454

С.Ш. Рожнова, К.В. Кулешов, А.С. Павлова, А.Н. Гусева, Т.А. Кожухметова, Н.К. Акулова, А.Т. Подколзин

Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии, Москва, Российская Федерация

## Гетерогенность изолятов нетифоидных сальмонелл из различных источников выделения в Российской Федерации в 2010–2019 гг

**Цель** – на основании исследований изолятов нетифоидных *Salmonella enterica* subsp. *enterica*, изолированных из клинического материала и различных объектов окружающей среды в РФ в период 2011–2019 гг., провести оценку гетерогенности популяции *Salmonella enterica* subsp. *enterica*

**Материал и методы.** Было проведено субвидовое типирование 3076 изолятов нетифоидных *Salmonella enterica* subsp. *enterica*, выделенных из образцов фекалий пострадавших при спорадических и групповых случаях сальмонеллеза ( $n = 2518$ ), пищевых продуктов и образцов воды ( $n = 558$ ), с применением серотипирования по схеме Кауфмана–Уайта и анализа набора продуктов рестрикции тотальной ДНК в пульсирующем электрическом поле – пульс-электрофореза (PFGE – Pulsed Field Gel Electrophoresis) с использованием эндонуклеаз рестрикции *XbaI* и *BlnI* по стандартизированному протоколу PulseNet International Network.

**Результаты.** Изученный комплекс изолятов дифференцировался на 73 серотипа и 601 PFGE-тип. Сравнительный анализ сальмонелл, изолированных из различных источников выделения, позволил идентифицировать субтипы, имевшие достоверные различия в их распространенности у человека и потенциальных факторах передачи. Значительная доля образцов мяса кур, индейки и свинины содержала субтипы сальмонелл, не характерные для клинического материала. Были выявлены региональные различия в гетерогенности популяции сальмонелл.

**Заключение.** Выявленные различия в представленности субтипов *Salmonella enterica* subsp. *enterica* среди изолятов, выделенных от человека и потенциальных факторов передачи, свидетельствуют о значительной вариабельности вирулентных свойств данных возбудителей и необходимости дифференцированной оценки их эпидемиологического потенциала.

Ключевые слова: сальмонеллез; субтип; серотипирование; пульс-электрофорез; факторы передачи.

**Для цитирования:** Рожнова С.Ш., Кулешов К.В., Павлова А.С., Гусева А.Н., Кожухметова Т.А., Акулова Н.К., Подколзин А.Т. Гетерогенность изолятов нетифоидных сальмонелл из различных источников выделения в Российской Федерации в 2010–2019 гг. // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2020;25(1):26-34. DOI: <https://doi.org/10.17816/EID35184>

Rozhnova S.Sh., Kuleshov K.V., Pavlova A.S., Guseva A.N., Kozhakhmetova T.A., Akulova N.K., Podkolzin A.T.

Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russian Federation

### Heterogeneity of *Salmonella* isolates obtained from various sources in Russia 2010–2019

**Aim:** the goal of the study was to evaluate the heterogeneity of the *Salmonella enterica* subsp. *enterica* strains isolated from clinical specimens and various environmental sources in the Russian Federation during the period 2011–2019.

**Materials and methods.** The data of 3076 non-typhoid isolates of *Salmonella* obtained from sporadic and outbreak cases of salmonellosis ( $n = 2518$ ), food and water samples ( $n = 558$ ) were used. These isolates were serotyped according to the Kaufman–White scheme and genotyped by Pulsed-Field Gel Electrophoresis (PFGE) using *XbaI* and *BlnI* restriction endonucleases according to a standard PFGE-protocol developed by PulseNet International Network.

**Results.** The studied *Salmonella* isolates were differentiated into 73 serotypes and 601 PFGE types. A comparative analysis of isolates from various sources made it possible to identify subtypes that differed significantly in their prevalence in humans and potential transmission factors (sources). A significant proportion of chicken, turkey, and pork meat samples contained PFGE-subtypes which did not occur in clinical samples. Regional differences in the heterogeneity of the *Salmonella* spp. were also identified.

**Conclusions.** Genetic heterogeneity of the *Salmonella* population from humans and other sources shows significant variability of virulent properties and indicates the necessity of differentiated assessment of their epidemiological potential.

**Key words:** salmonellosis; subtype; serotyping; PFGE; transmission factors.

**For citation:** Rozhnova SS, Kuleshov KV, Pavlova AS, Guseva AN, Kozhakhmetova TA, Akulova NK, Podkolzin AT. Heterogeneity of *Salmonella* isolates obtained from various sources in Russia 2010–2019. *Epidemiology and infectious diseases*. 2020;25(1):26-34. DOI: <https://doi.org/10.17816/EID35184>

## Введение

Одной из ключевых характеристик популяции возбудителя является ее гетерогенность, обуславливающая потенциальную адаптивную способность в окружающей среде [1, 2]. Применительно к пищевым антропозоозам это свойство отражает в том числе и адаптацию патогена к широкому спектру естественных хозяев [3, 4]. Человек в эпидемическом процессе данных нозологий представляет собой индикаторное звено, реагирующее на изоляты, способные преодолеть его гастральный барьер и обладающие значимым потенциалом вирулентности для развития манифестных форм заболеваний.

Сопоставление разнообразия субвидовых типов (субтипов) возбудителей, изолируемых из продуктов питания, внешней среды и человека, позволяет точнее идентифицировать пути и факторы их передачи, особенно при их сочетанной активности в очагах заболеваемости, и выявить возможные ассоциации с конкретными видами продукции. Так, в странах ЕС в последние годы прослеживаются ассоциации серотипа *Newport* с мясом индеек и бройлеров, *Infantis* – с мясом бройлеров, «монофазных» *Typhimurium* со свининой и мясом бройлеров [5]. Наряду с этим значительная часть изолятов сальмонелл, выделенных из естественных источников, относится к субтипам, крайне редко выявляемым у человека, что ставит под сомнение их эпидемический потенциал и требует осторожной оценки фактов их выявления в продуктах питания.

Понимание данных особенностей находит отражение в подходах к контролю безопасности продуктов питания в рамках надзора за сальмонеллезом, которые могут существенно различаться в разных государствах. В странах ЕС требования по отсутствию содержания сальмонелл в продуктах питания на этапе их розничной продажи касаются только двух серотипов – *S. enteritidis* и *S. typhimurium* [6]. В Российской Федерации традиционным является подход, при котором оценка безопасности продукта питания не учитывает субвидовой характеристики выявляемых изолятов сальмонелл\*.

\* Лабораторная диагностика сальмонеллезом, обнаружение сальмонелл в пищевых продуктах и объектах окружающей среды. Методические указания, МУ 4.2.2723-10.

Ограниченная дифференцирующая способность серотипирования как метода внутривидовой дифференцировки сальмонелл не позволяет достичь высокой достоверности реконструкции связей между различными звеньями цепи передачи патогена при проведении эпидемиологических расследований и требует применения более чувствительных дифференцирующих методов. Одним из наиболее распространенных методов субвидовой дифференцировки сальмонелл на протяжении многих лет являлся анализ набора продуктов рестрикции тотальной ДНК в пульсирующем электрическом поле – пульс-электрофорез (PFGE – Pulsed Field Gel Electrophoresis). Стандартизированные протоколы данных методик нашли широкое применение в практике эпидемиологического надзора разных стран [7, 8].

Целью данной работы является сравнительная субвидовая характеристика изолятов нетифоидных *Salmonella enterica subsp. enterica*, выделенных из клинического материала и различных объектов окружающей среды в РФ в период 2011–2019 гг.

## Материал и методы

Изоляты *Salmonella spp.*, включенные в исследование, были выделены от людей, предполагаемых пищевых факторов передачи возбудителя и образцов воды, исследованных в очагах заболеваемости вне зависимости от наличия доказательств их связи с заболеваниями человека. Выделение изолятов проводилось в ФБУЗ «ЦГиЭ» Роспотребнадзора в субъектах РФ, их дальнейшие исследования – в ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора.

Видовая идентификация штаммов выполнялась методом MALDI-TOF масс-спектрометрии (Bruker microflex (Bruker Daltonics, США). Для серотипирования использовались моноклональные реагенты Enteroclons (Sifin, Германия).

Генетическое субтипирование осуществлялось методом пульс-гель электрофореза (PFGE – Pulsed Field Gel Electrophoresis) – рестрикции тотальной бактериальной ДНК эндонуклеазами рестрикции *XbaI* и *BlnI* по протоколу PulseNet International Network с применением программного комплекса Bionumerix 6.6 (Applied Maths, США) [9].

Субтипы сальмонелл распределялись с помощью индексов  $\alpha$ -разнообразия Симпсона и Шеннона (натуральный логарифм):

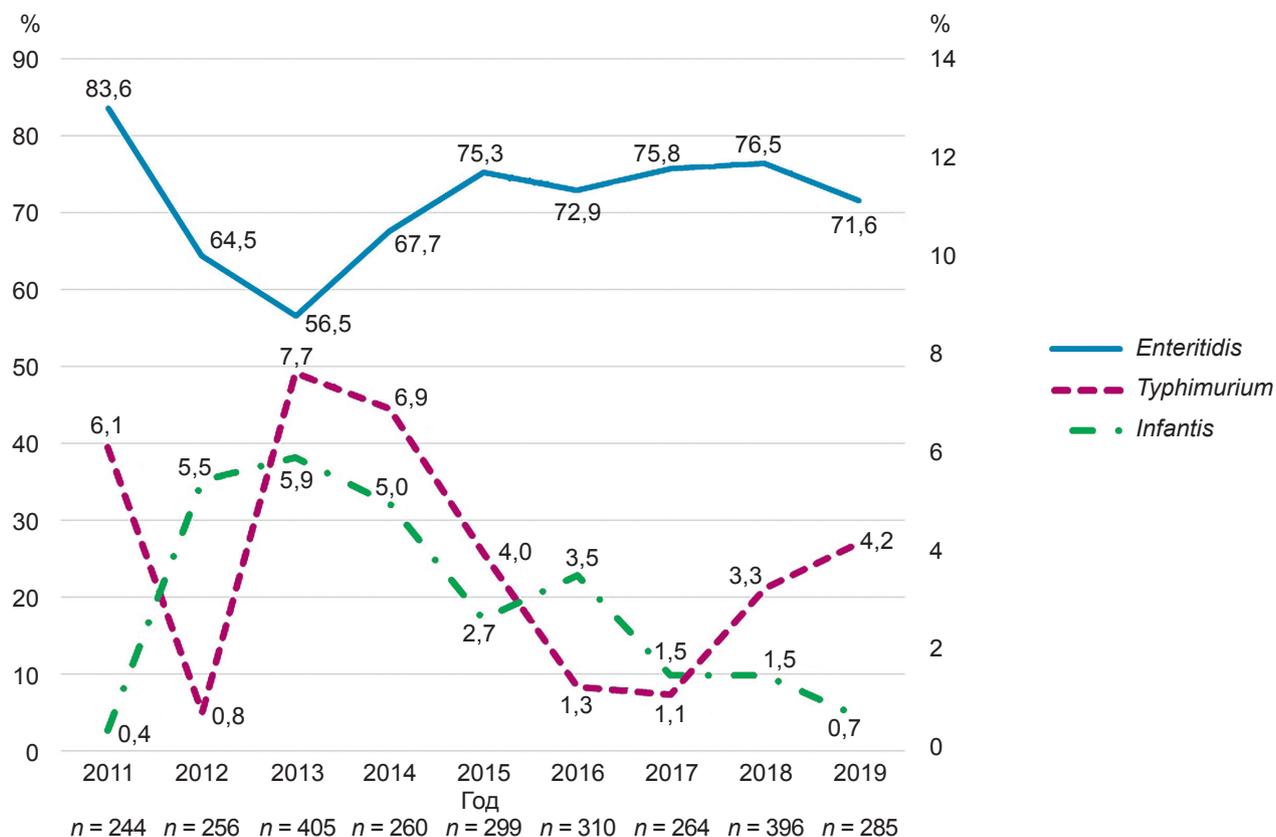


Рис. 1. Доля трех ведущих серотипов *Salmonella enterica subsp. enterica*, среди изолятов, выделенных от человека (2011–2019 гг., ежегодное количество исследованных изолятов от 244 до 405, данные по серотипам Typhimurium и Infantis представлены по вспомогательной оси).

$$\text{Simpson Index } \frac{\sum n_i(n_i - 1)}{N(N - 1)},$$

$$\text{Shannon Index } -\sum \left( \frac{n_i}{N} \cdot \ln \left( \frac{n_i}{N} \right) \right).$$

Достоверность различий в распространенности субтипов сальмонелл в различных источниках выделения оценивалась с использованием критерия  $\chi^2$  Пирсона. Оценка корреляции между параметрами, характеризующими разнообразие генотипов, проводилась с использованием коэффициента корреляции Пирсона.

## Результаты

Динамика превалирования трех ведущих серотипов *Salmonella enterica subsp. enterica* среди изолятов, выделенных от человека, в период 2011–2019 гг., представлена на рис. 1.

Ассоциация 20 доминирующих серотипов сальмонелл с продуктами питания и водой представлена на рис. 2.

Распределение исследованных изолятов *Salmonella enterica subsp. enterica* с их дифференцировкой на серотипы и PFGE-типы для различных источников выделения представлено в табл. 1.

Наиболее высокое разнообразие PFGE-типов наблюдалось в различных типах водных объектов и в мясе кур, наименьшее – в яйцах кур и многокомпонентных блюдах (в состав которых часто входят яйца кур). Разнообразие изолятов, выделяемых от человека, в данном ряду занимало промежуточное положение.

Распределение исследованных изолятов *Salmonella enterica subsp. enterica* с их дифференцировкой на серотипы и PFGE-типы для превалирующих серотипов представлено в табл. 2.

Среди трех превалирующих серотипов минимальное разнообразие PFGE-генотипов наблюдалось у наиболее распространенного Enteritidis, более высокое – у Infantis и Typhimurium.

Коэффициент корреляции между разнообразием генотипов сальмонелл во внешней среде и

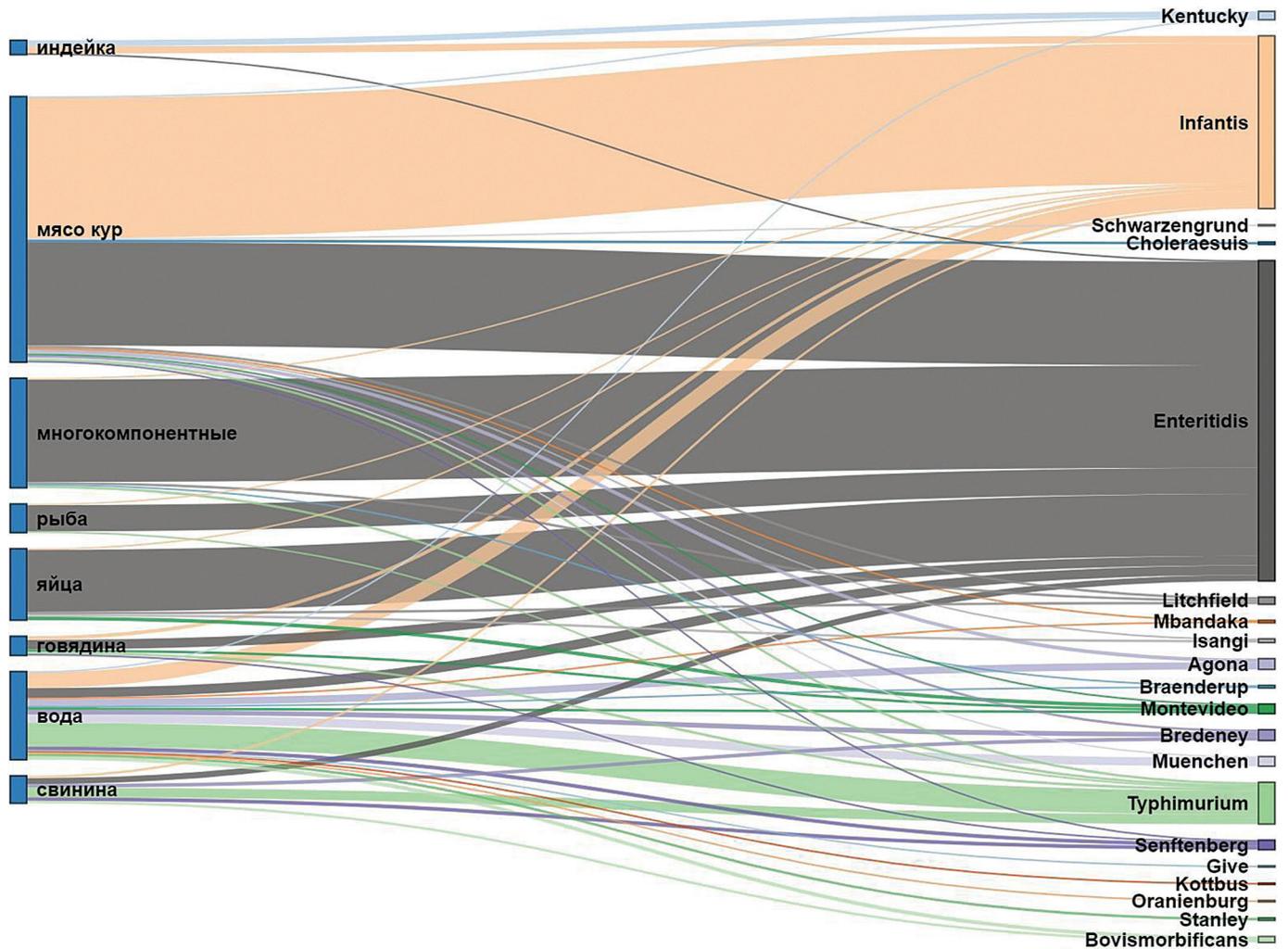


Рис. 2. Sankey-диаграмма распределения двадцати ведущих по распространенности у людей сероваров сальмонелл по различным источникам изоляции (Российская Федерация, 2010–2019 гг.).

Таблица 1

Распределение изолятов, серотипов и параметры разнообразия PFGE-типов *Salmonella enterica subsp. enterica* в различных источниках выделения

Источник выделения изолята	Количество изолятов	Количество серотипов	Количество PFGE-типов	PFGE-тип	
				индекс Симпсона	индекс Шеннона
Человек	2518	69	449	0,20	3,52
Мясо кур	235	21	107	0,06	3,91
Яйца кур	60	5	19	0,25	2,05
Свинина	26	9	22	0,02	2,99
Говядина	18	6	12	0,08	2,29
Индейка	14	5	10	–*	–*
Рыба	24	3	9	–*	–*
Вода (открытые водоемы, сточная)	89	28	67	0,01	4,09
Многокомпонентные блюда	92	5	20	0,15	2,27

Примечание. \* – неприменим в связи с малым количеством типов.

Таблица 2

Параметры разнообразия PFGE-типов для 10 серотипов *Salmonella enterica subsp. enterica*, преваляровавших в исследованной выборке образцов

Серотип	Количество изолятов	Количество PFGE-типов	PFGE-тип	
			индекс Симпсона	индекс Шеннона
Enteritidis	2062	102	0,38	2,00
Infantis	227	98	0,04	3,89
Typhimurium	134	66	0,04	3,69
Muenchen	64	30	0,08	2,94
Agona	39	11	0,13	2,06
Senftenberg	35	12	0,27	1,75
Kottbus	34	13	0,17	2,07
Braenderup	30	10	0,26	1,67
Bredeney	29	11	0,05	2,71
Litchfield	29	18	0,25	1,77

популяции человека составил по индексу Симпсона 0,770 ( $p = 0,015$ ), по индексу Шеннона – 0,705; ( $p = 0,034$ ) (табл. 3).

Разнообразие PFGE генотипов сальмонелл трех ведущих серотипов сальмонелл в различных источниках выделения представлено на рис. 3.

Все серотипы сальмонелл, изолированные из продуктов питания встречались также среди клинических изолятов. В образцах воды были выявлены четыре штамма, относимых к четырем

серотипам сальмонелл (*Agama*, *Dabou*, *Fluntern*, *Konstanz*), которые не обнаруживались в исследованной выборке образцов клинического материала. Два из них (серотипы *Agama* и *Konstanz*) были изолированы из воды открытых водоемов и два других (серотипы *Dabou* и *Fluntern*) – из сточных вод.

Штаммы, характеризовавшиеся идентичностью PFGE-паттернов при использовании двух эндонуклеаз рестрикции (*XbaI* и *BlnI*), встречались только в пределах одного серотипа сальмонелл.

Использованный протокол PFGE обладал более высокой разрешающей способностью в отношении изолятов серотипа *Typhimurium* (индекс Шеннона 3,69) и *Infantis* (индекс Шеннона 3,89), более низкой – в отношении серотипа *Enteritidis* (индекс Шеннона 2,00).

Соотношение общих с выделяемыми от человека и уникальных для фактора передачи PFGE-типов сальмонелл, представлено на рис. 4.

Одними из наиболее распространенных суб-типов сальмонелл, уникальных для различных источников выделения, являлись (здесь и далее номенклатура PFGE-типов сальмонелл приведена в соответствии с шаблоном Pulse Net International по внутренней базе данных лаборатории МДиЭ кишечных инфекций ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора):

- для мяса кур – PFGE-типы серотипа *Infantis* JFXX01.0074/JFXA26.0066, JFXX01.0089/JFXA26.0044,

Таблица 3

Параметры разнообразия PFGE-типов *Salmonella enterica subsp. enterica* среди клинических изолятов и объектов окружающей среды в период 2011–2019 гг.

Год	Клинический материал				Внешняя среда			
	изоляты	количество PFGE-типов	PFGE-тип		изоляты	количество PFGE-типов	PFGE-тип	
			индекс Симпсона	индекс Шеннона			индекс Симпсона	индекс Шеннона
2011	244	22	0,41	1,57	19	7	0,3	1,44
2012	256	51	0,24	2,52	40	16	0,11	2,38
2013	406	105	0,12	3,44	91	36	0,11	2,88
2014	260	73	0,2	2,74	47	21	0,11	2,59
2015	299	72	0,31	2,38	57	21	0,11	2,52
2016	310	78	0,23	2,74	57	37	0,06	3,21
2017	264	67	0,22	2,61	53	36	0,04	3,33
2018	396	83	0,15	2,93	153	79	0,04	3,81
2019	252	65	0,19	2,80	177	82	0,07	3,70

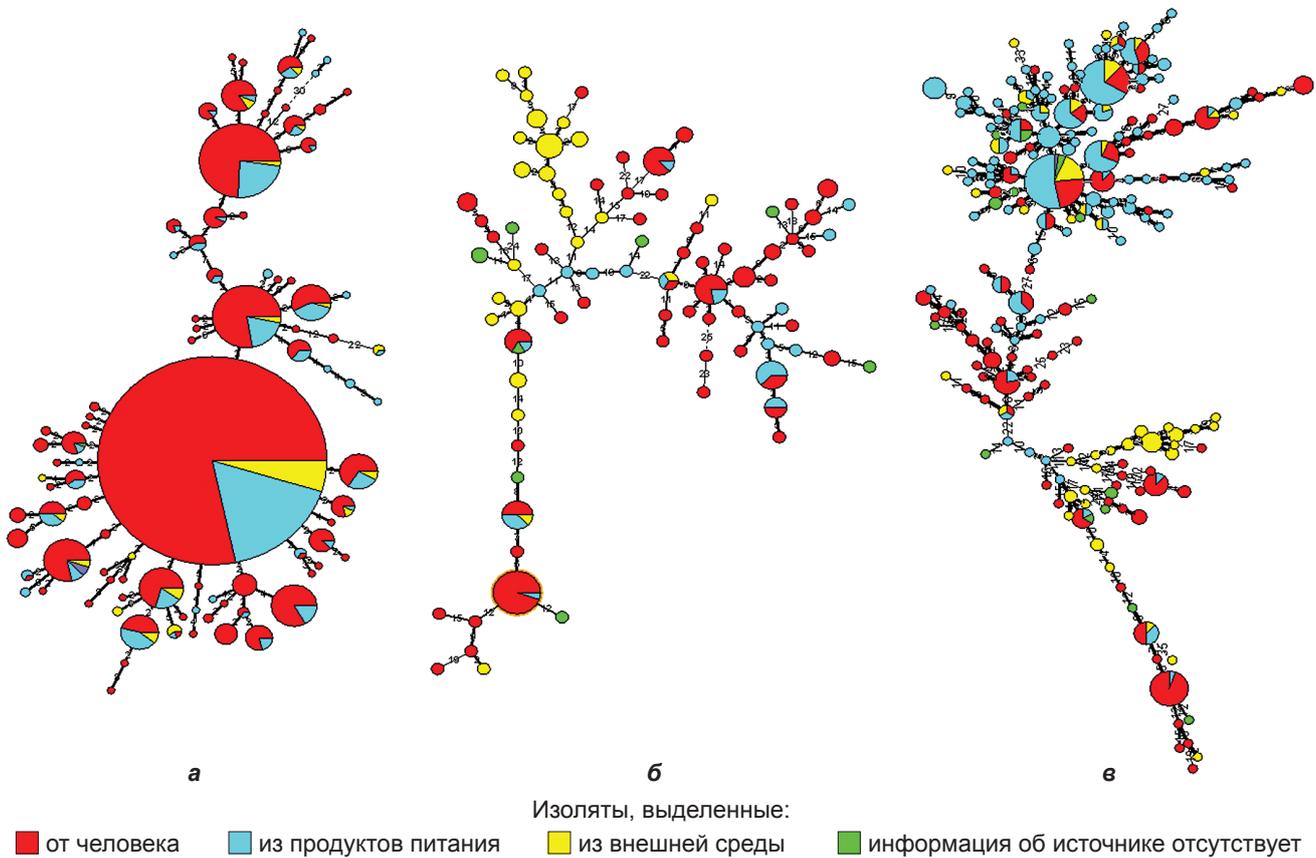


Рис. 3. Минимальное остовное дерево PFGE-генотипов с использованием эндонуклеаз рестрикции *XbaI* и *BlnI* для *S. enteritidis* ( $n = 2270$ ) (а), *S. typhimurium* ( $n = 170$ ) (б), *S. infantis* ( $n = 482$ ) (в) в различных источниках изоляции.

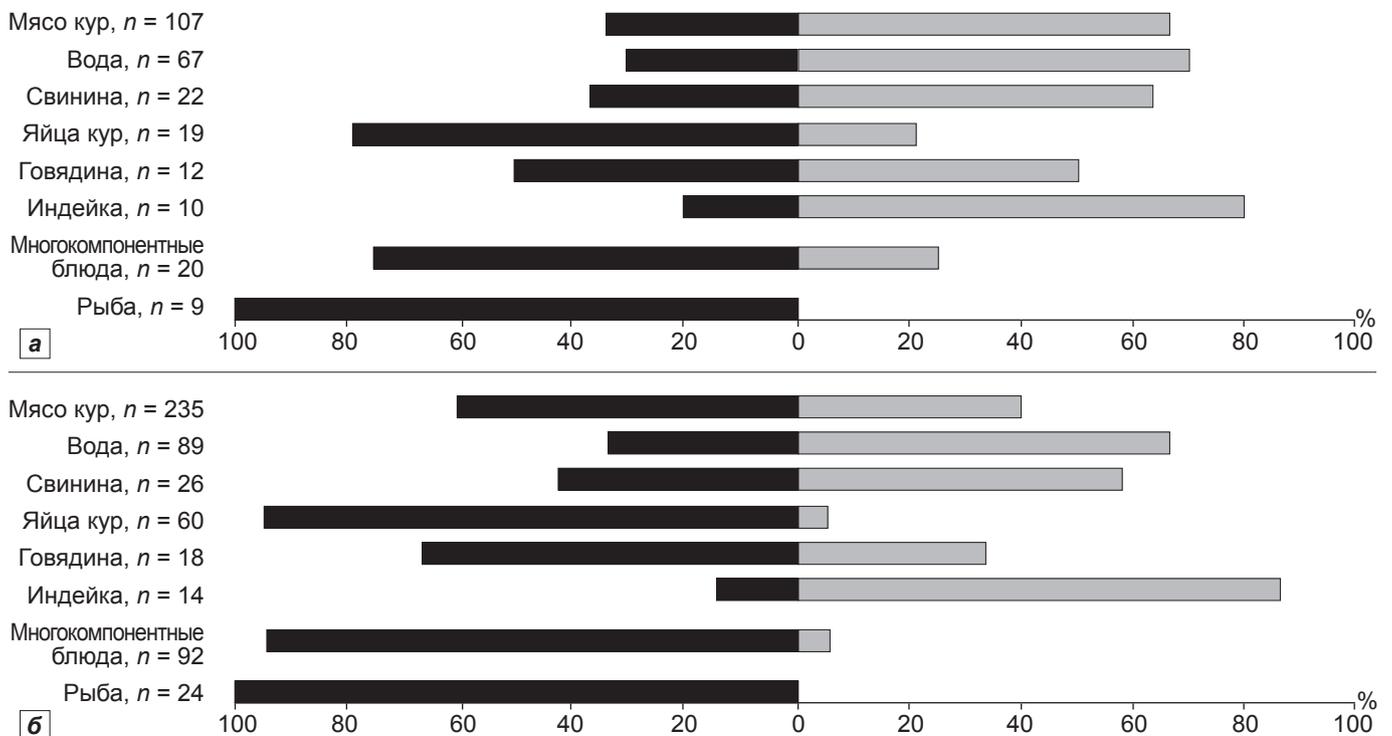


Рис. 4. Доля PFGE-типов (а) и относимых к ним изолятов сальмонелл (б), общих для факторов передачи и клинического материала (черные блоки) и уникальных, не выявлявшихся у человека (серые блоки).

Таблица 4

**PFGE-типы сальмонелл, имеющие достоверные различия в частоте выявления в клиническом материале и объектах окружающей среды**

Серотип_PFGE-тип	Частота выявления					Значимость по критерию $\chi^2$ Пирсона, <i>p</i>
	у человека		в других источниках выделения			
	абс.	%	источник	абс.	%	
Enteritidis_JEGX01.0001/JEGA26.0001	1118	44,4	Мясо кур	51	21,7	< 0,0001
			Свинина	4	15,38	0,002
			Вода	4	4,49	< 0,0001
Enteritidis_JEGX01.0005/JEGA26.0006	160	6,35	Рыба	5	20,83	0,017
			Мясо кур	3	1,28	< 0,0001
Enteritidis_JEGX01.0012/JEGA26.0012	9	0,36	Яйца кур	5	8,33	< 0,0001
Infantis_JFXX01.0015/JFXA26.0011	11	0,44	Мясо кур	15	6,38	< 0,0001
Montevideo_JJXX01.0001/JJXA26.0001	2	0,08	Яйца кур	3	5,0	< 0,0001
Montevideo_JJXX01.0002/JJXA26.0002	7	0,28	Говядина	2	11,11	0,002

Таблица 5

**Разнообразие PFGE-типов сальмонелл, изолируемых из клинического материала и объектов окружающей среды на различных территориях**

Территория выделения	Изоляты из окружающей среды			Изоляты из клинического материала		
	индекс Симпсона	индекс Шеннона	количество образцов, <i>n</i>	индекс Симпсона	индекс Шеннона	количество образцов, <i>n</i>
Омск	0,05	0,15	78	0,06	0,22	181
Новосибирск	0,06	0,16	47	0,15	0,35	57
Улан-Удэ	0,13	0,24	41	0,21	0,37	97

JFXX01.0018/JFXA26.0005, JFXX01.0024/JFXA26.0004, JFXX01.0056/JFXA26.0004;

- для мяса индейки – PFGE-тип JGPX01.0002/JGRA26.0001 серотипа *Kentucky*;
- для свиней – PFGE-тип JMPX01.0005/JMPA26.0012 серотипа *Senftenberg*;
- для воды естественных источников – PFGE-тип JPXX01.0029/JPXA26.0025 серотипа *Typhimurium*.

Наряду с уникальными для объектов окружающей среды, были идентифицированы субтипы сальмонелл, диспропорционально представленные среди клинических изолятов и других источников выделения (табл. 4).

При сопоставлении данных субвидового типирования по различным территориям, можно было отметить как существенные различия в разнообразии выявляемых PFGE-типов на различных территориях, так и соответствие разнообразия субтипов сальмонелл, изолируемых из клинического материала, их разнообразию в потенциальных факторах передачи (табл. 5).

**Обсуждение**

Субвидовое генетическое типирование является важным инструментом в надзоре за пищевыми зоонозными инфекциями, который позволяет на качественно новом уровне оценивать ассоциации заболеваний с потенциальными факторами передачи патогена. Однако выход на такой уровень возможен при накоплении минимально достаточного количества информации, получаемой при применении данных методов. Проведенный массив исследований, выполненный на базе отдельной организации, позволил дать динамическую оценку разнообразию клинических изолятов сальмонелл, выделенных от пострадавших на протяжении нескольких лет, но был недостаточен для аналогичной оценки штаммов, выделяемых из потенциальных факторов передачи возбудителя. В силу этих причин примеры наиболее успешного внедрения в практику данных алгоритмов исследований базируются на создании многоцентровых сетей,

объединяющих комплекс лабораторных подразделений, использующих унифицированные протоколы исследований на национальном уровне [7]. Рассматриваемые ранее в качестве эталонных методики PFGE-типирования в настоящее время уже не могут претендовать на эту роль, хотя и остаются широко распространенными в силу своей низкой экономической затратности [8, 19]. Разрешающая способность PFGE с использованием двух эндонуклеаз рестрикции (*XbaI* и *BlnI*) остается недостаточной для дифференцировки наиболее распространенного у человека PFGE-типа Enteritidis\_JEGX01.0001/JEGA26.0001, составляющего 44% клинических изолятов в Российской Федерации. Для решения этой задачи незаменимыми являются методы полногеномного секвенирования на основе анализа коровых однонуклеотидных вариаций или полногеномного мультилокусного сиквенс-типирования, детектируя эволюционные изменения в геномах штаммов с высокой временной дискретностью.

Зависимость гетерогенности клинических изолятов сальмонелл от их разнообразия в потенциальных факторах передачи кажется очевидным фактом и подтверждается результатами проведенного исследования (см. табл. 3). Однако априорное рассмотрение всего комплекса сальмонелл, выявляемых в продуктах питания, в качестве облигатных возбудителей заболеваний у человека неправомерно, и может приводить к ошибочным оценкам при решении задач эпидемиологического прогнозирования. Выраженное превалирование общих с клиническими изолятами субтипов сальмонелл в куриных яйцах в сравнении с мясом кур и особенно индеек может объяснять ведущую роль куриных яиц в формировании вспышек сальмонеллеза в странах ЕС [5]. Полученные данные могут служить основой для дифференцированного подхода к оценке пищевой безопасности различных категорий продуктов

питания с вычленением их типов, требующих более эффективного мониторинга.

## Заключение

Отсутствие определенных субтипов сальмонелл в исследованном перечне клинических изолятов, безусловно, не может рассматриваться как критерий их авирулентности. Однако полученные результаты доказывают, что вирулентность является количественным, а не качественным параметром, и может варьировать у данной группы патогенов в широких пределах, определяемых степенью специфической адаптации к организму основного хозяина и наличием субтип-специфичных генетических детерминант вирулентности. Данные факты позволяют рассматривать популяцию *Salmonella enterica subsp. enterica* как очень разнородный комплекс потенциальных патогенов, требующих дифференцированной оценки их эпидемиологического потенциала.

## Дополнительная информация

**Финансирование.** Исследование проведено в рамках отраслевой программы научно-исследовательских работ Роспотребнадзора «Научно-методическое обеспечение эпидемиологического надзора за острыми кишечными инфекциями».

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

**Участие авторов.** Все авторы внесли значительный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Funding.** The study was carried out within the framework of the Rospotrebnadzor's sectoral research program "Scientific and methodological support for epidemiological surveillance of acute intestinal infections."

## ЛИТЕРАТУРА

- Davis KM, Isberg RR. Defining heterogeneity within bacterial populations via single cell approaches. *Bioessays*. 2016;38(8):782-90. doi: 10.1002/bies.201500121.
- Магданова Л.А., Голясная Н.В. Гетерогенность как адаптивное свойство бактериальной популяции. *Микробиология*. 2013;82(1):3-13. doi: 10.7868/S0026365613010072.
- Abee T, Koomen J, Metselaar KI, et al. Impact of pathogen population heterogeneity and stress-resistant variants on food safety. *Annu Rev Food Sci Technol*. 2016;7:439-56. doi: 10.1146/annurev-food-041715-033128.
- Tsai CN, Coombes BK. The role of the host in driving phenotypic heterogeneity in salmonella. *Trends Microbiol*. 2019;27(6):508-23. doi: 10.1016/j.tim.2019.01.004.
- The European Union summary report on trends and sources of zoonoses, zoonotic agents and food-borne outbreaks in 2017 European Food Safety Authority and European Centre for Disease Prevention and Control (EFSA and ECDC). *EFSA J*. 2018; 16(12):e05500. doi: 10.2903/j.efsa.2018.5500.
- Commission Regulation (EU) No 1086/2011 of 27 October 2011 amending Annex II to Regulation (EC) No 2160/2003

- of the European Parliament and of the Council and Annex I to Commission Regulation (EC) No 2073/2005 as regards salmonella in fresh poultry meat. *Official Journal of the European Union*. 2011; 281: 7–11.
- Gerner-Smidt P, Hise K, Kincaid J, et al. PulseNet USA: a five-year update. *Foodborne Pathog Dis*. 2006;3(1):9-19. doi: 10.1089/fpd.2006.3.9.
  - Standard operating procedure for PulseNet PFGE of *Escherichia coli* O157:H7, *Escherichia coli* non-O157 (STEC), *Salmonella* serotypes, *Shigella sonnei* and *Shigella flexneri*. Available at: <https://www.cdc.gov/pulsenet/pdf/ecoli-shigel-la-salmonella-pfge-protocol-508c.pdf> (accessed 24 March 2020).
  - Peters TM. Pulsed-field gel electrophoresis for molecular epidemiology of food pathogens. *Methods Mol Biol*. 2009;551:59-70. doi: 10.1007/978-1-60327-999-4\_6.
  - TECHNICAL REPORT ECDC. Roadmap for integration of molecular and genomic typing into European-level surveillance and epidemic preparedness. Version 2.1, 2016–2019. Available at: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/ecdc-roadmap-integration-molecular-typing-and-genomic-typing-european-level> (accessed 24 March 2020).

## REFERENCES

- Davis KM, Isberg RR. Defining heterogeneity within bacterial populations via single cell approaches. *Bioessays*. 2016;38(8):782-90. doi: 10.1002/bies.201500121.
- Magdanova LA, Golyasnaya NV. Heterogeneity as an adaptive trait of microbial populations. *Mikrobiologiya*. 2013; 82(1): 3-13. (in Russian) doi: 10.7868/S0026365613010072.
- Abee T, Koomen J, Metselaar KI, et al. Impact of pathogen population heterogeneity and stress-resistant variants on food safety. *Annu Rev Food Sci Technol*. 2016;7:439-56. doi: 10.1146/annurev-food-041715-033128.
- Tsai CN, Coombes BK. The role of the host in driving phenotypic heterogeneity in salmonella. *Trends Microbiol*. 2019;27(6):508-23. doi: 10.1016/j.tim.2019.01.004.
- The European Union summary report on trends and sources of zoonoses, zoonotic agents and food-borne outbreaks in 2017 European Food Safety Authority and European Centre for Disease Prevention and Control (EFSA and ECDC). *EFSA J*. 2018; 16(12):e05500. doi: 10.2903/j.efsa.2018.5500.
- Commission Regulation (EU) No 1086/2011 of 27 October 2011 amending Annex II to Regulation (EC) No 2160/2003 of the European Parliament and of the Council and Annex I to Commission Regulation (EC) No 2073/2005 as regards salmonella in fresh poultry meat. *Official Journal of the European Union*. 2011; 281: 7–11.
- Gerner-Smidt P, Hise K, Kincaid J, et al. PulseNet USA: a five-year update. *Foodborne Pathog Dis*. 2006;3(1):9-19. doi: 10.1089/fpd.2006.3.9.
- Standard operating procedure for PulseNet PFGE of *Escherichia coli* O157:H7, *Escherichia coli* non-O157 (STEC), *Salmonella* serotypes, *Shigella sonnei* and *Shigella flexneri*. Available at: <https://www.cdc.gov/pulsenet/pdf/ecoli-shigella-salmonella-pfge-protocol-508c.pdf> (accessed 24 March 2020).
- Peters TM. Pulsed-field gel electrophoresis for molecular epidemiology of food pathogens. *Methods Mol Biol*. 2009;551:59-70. doi: 10.1007/978-1-60327-999-4\_6.
- TECHNICAL REPORT ECDC. Roadmap for integration of molecular and genomic typing into European-level surveillance and epidemic preparedness. Version 2.1, 2016–2019. Available at: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/ecdc-roadmap-integration-molecular-typing-and-genomic-typing-european-level> (accessed 24 March 2020).

- КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ**
- \* **Кулешов Константин Валерьевич**, к.б.н. [*Konstantin V. Kuleshov*, PhD]; **адрес:** 111123, Москва, ул. Новогиреевская, д. 3А [**address:** Novogireevskaya St. 3A, 111123, Moscow, Russia]; **e-mail:** konstantinkul@gmail.com; **SPIN-код:** 7404-4080, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-5238-7900>
- Рожнова Софья Шаевна**, д.б.н. [*Sofia Sh. Rozhnova*, PhD]; **e-mail:** salm@pcr.ru; **SPIN-код:** 8888-2294, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-3009-8593>
- Павлова Анастасия Сергеевна** [*Anastasia S. Pavlova*, MD]; **e-mail:** epid-okii@pcr.ru; **SPIN-код:** 7102-1513, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0003-4619-9337>
- Гусева Анна Николаевна** [*Anna N. Guseva*, MD]; **e-mail:** epid-okii@pcr.ru; **SPIN-код:** 3419-6926, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-7028-0253>
- Кожухметова Татьяна Александровна** [*Tatiana A. Kozhakhmetova*, MD]; **e-mail:** epid-okii@pcr.ru; **SPIN-код:** 4942-3575, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-4821-7992>
- Акулова Надежда Константиновна** [*Nadezhda K. Akulova*, MD]; **e-mail:** epid-okii@pcr.ru; **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0003-0208-7165>
- Подколзин Александр Тихонович** [*Alexander T. Podkolzin*, MD, PhD]; **e-mail:** epid-okii@pcr.ru; **SPIN-код:** 8937-5504, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-0044-3341>

\* Для корреспонденции / For correspondence

Поступила 04.03.2020  
Принята к печати 04.05.2020

Received 04.03.2020  
Accepted 04.05.2020

## ОБЗОР

УДК 616-002.2:579.84

Бойченко М.Н., Кравцова Е.О., Буданова Е.В., Белая О.Ф., Малолетнева Н.В., Умбетова К.Т.

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

# Некоторые аспекты развития персистирующей инфекции при брюшном тифе и бруцеллезе

Бактерии – вакуолярные внутриклеточные паразиты, в частности, бактерии родов *Salmonella* и *Brucella*, – способны вызывать персистирующую, пожизненно текущую хроническую инфекцию, при которой происходит репликация возбудителя внутри организма хозяина, несмотря на формирование у последнего иммунного ответа. Эти бактериальные внутриклеточные паразиты обладают стратегией «убегания» от иммунного ответа, что играет ключевую роль в развитии хронической инфекции. Реализация этой стратегии направлена на ингибирование действия факторов врожденного иммунитета. У бруцелл этот процесс опосредуется неканоническим строением липополисахарида (ЛПС), в результате чего не происходит узнавания патогена клетками врожденного иммунитета, а также функционированием T4CC, эффекторные белки которой блокируют развитие воспалительной реакции. У *Salmonella typhi* в результате экспрессии генов островка патогенности сальмонелл 7 (ОПС7) происходит синтез Vi-антигена, который ингибирует узнавание патогена клетками врожденного иммунитета, а также синтез тифоидного генотоксина, вызывающего гибель иммунных клеток. При развитии хронической инфекции, вызванной обоими возбудителями, в организме хозяина начинает преобладать популяция альтернативно активированных макрофагов. Эти микробы способны регулировать метаболизм макрофагов под свои потребности в процессе персистенции в них. Обзор источников информации по данной проблеме позволяет заключить, что как возбудитель брюшного тифа *S. typhi*, так и возбудители бруцеллеза используют одинаковые стратегии для развития хронического инфекционного процесса, но реализация этих стратегий осуществляется специфически.

Ключевые слова: хроническая инфекция; *Brucella* spp.; ЛПС; T4CC; *S. typhi*; ОПС7.

Для цитирования: Бойченко М.Н., Кравцова Е.О., Буданова Е.В., Белая О.Ф., Малолетнева Н.В., Умбетова К.Т. Некоторые аспекты развития персистирующей инфекции при брюшном тифе и бруцеллезе. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2020;25(1):35-40. DOI: <https://doi.org/10.17816/EID35180>

Boichenko M.N., Kravtsova E.O., Budanova E.V., Belaia O.F., Maloletneva N.V., Umbetova K.T.

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

## Some aspects of development of typhoid fever and persistent brucellosis infection

Bacterial vacuolated intracellular parasites, such as *Salmonella* spp. and *Brucella* spp., possess the ability to cause persistent, long-life chronic infection during which the microbe continues to replicate inside the host organism in spite of the development of an immune response. Such bacteria develop a strategy to evade the immune response, which plays a key role in the development of chronic infection. The implementation of this strategy is aimed at inhibiting the action of factors of innate immunity. In *Brucella*, this process is mediated by the noncanonical structure of lipopolysaccharide (LPS), as a result of which the pathogen is not recognized by the cells of innate immunity, as well as by the functioning of T4CC, the effector proteins of which block the development of the inflammatory response. The strategy of *S. Typhi* is realized via the expression of genes of pathogenicity island 7 encoding Vi-antigen and genotoxin. Vi-antigen inhibits recognition of the microbe by cells of the innate immune system. Typhoid genotoxin causes the death of immune cells. *Brucella* realizes this strategy via the noncanonical structure of LPS and T4SS, effector proteins of which block the development of inflammation. Alternative activated macrophages appear during chronic infection caused by both pathogens. These microbes are able to regulate the metabolism of macrophages according to their needs while persisting in them. A review of the sources of information on this problem allows us to conclude that both the causative agent of typhoid fever *S. Typhi* and the causative agents of brucellosis use the same strategies for the development of a chronic infectious process, but the implementation of these strategies is carried out specifically.

Key words: chronic infection; *Brucella* spp.; LPS; T4SS; *S. Typhi*; SPI7.

For citation: Boichenko MN, Kravtsova EO, Budanova EV, Belaia OF, Maloletneva NV, Umbetova KT. Some aspects of development of typhoid fever and persistent brucellosis infection. *Epidemiology and infectious diseases*. 2020;25(1):35-40. DOI: <https://doi.org/10.17816/EID35180>

Бактерии – вакуолярные внутриклеточные паразиты, в частности бактерии родов *Salmonella* и *Brucella*, – способны вызывать персистирующую, пожизненно текущую инфекцию [1]. Персистирующая инфекция может протекать как в хронической форме, при которой организм может все-таки освободиться от возбудителя, так и в латентной, которая будет протекать в течение всей жизни [2].

При хронически текущей инфекции происходит репликация возбудителя внутри организма-хозяина, несмотря на формирование у последнего иммунного ответа [1, 2]. Одним из свойств бактериальных внутриклеточных паразитов является их умение «убегать» от иммунного ответа. Первой линией защиты хозяина на внедрившийся микроб, как известно, является врожденный иммунитет. В организме хозяина развиты механизмы распознавания присутствующего в нем патогена системой врожденного иммунитета, которая способна узнавать ассоциированные с патогеном молекулярные шаблоны (паттерны, от англ. «pattern»). К таким рецепторам, узнающим микробные шаблоны (паттерны), относятся Toll-подобные рецепторы TLR (Toll-like receptor, TLR), которые присутствуют на клеточной мембране. Взаимодействие TLR с бактериальным паттерном через систему сигнальной трансдукции активирует транскрипционный фактор Nf-Kb и, как следствие, приводит к развитию воспалительного процесса [2]. ЛПС, липопроотеины, флагеллы являются бактериальными паттернами, которые способны взаимодействовать с определенными TLR, индуцируя развитие воспаления. Бактерии, вызывающие хроническую персистирующую инфекцию, обладают способностью избегать от узнавания их паттерн TLR. Рассмотрим течение этого процесса у бактерий родов *Salmonella* и *Brucella*.

Заболевание у человека и теплокровных животных, как известно, вызывают различные серовары, входящие в вид *Salmonella enterica*. Они подразделяются на 2 группы: нетифоидные сальмонеллы (НТС) вызывают заболевания, протекающие чаще всего в форме гастроэнтерита; тифоидные сальмонеллы (ТС) способны вызывать системную инфекцию, которая может протекать в хронической форме [3]. Наиболее хорошо этот процесс изучен у серовара *S. typhi* – возбудителя

брюшного тифа [4]. Как ТС, так и НТС после проникновения в организм человека *per os* первоначально инвазируют интестинальный эпителий. Сальмонеллы проходят через интестинальный барьер несколькими путями: через эпителиальные клетки, через М-клетки, которые помогают осуществлять транспорт сальмонелл транзитом в субэпителиальное пространство, к подлежащим лимфоидным образованиям, таким как Пейеровы бляшки, и через непосредственный их захват дендритными клетками. Проникновение сальмонелл в непрофессиональные фагоциты осуществляется при помощи третьего типа секреторной системы (ТЗСС-1). После интернализации в различные клетки хозяина наступает внутриклеточная фаза патогенеза сальмонеллезной инфекции, в процессе которой сальмонеллы сохраняются внутри клетки в содержащей сальмонеллы вакуоле (ССВ). Способность сальмонелл сохраняться и реплицироваться внутри макрофага, избегая слияния с НАДФ Н<sup>+</sup>-оксидазным комплексом, является существенным для развития системной инфекции. Этот процесс связан с функционированием ТЗСС-2. В результате секреции эффекторных белков ТЗСС-2 из ССВ в цитоплазму клетки-хозяина сальмонеллы, используя эти белки, направляют биогенез ССВ таким образом, чтобы вакуоль отделилась от эндосомальной системы клетки, избегая тем самым слияния фагосомы с лизосомой. Детально эти процессы разобраны в работах [4, 5].

Дальнейшее поведение сальмонелл группы НТС и ТС различается. Тифоидные серовары *S. enterica* после прохождения эпителиального кишечного барьера достигают подлежащей лимфоидной ткани и размножаются внутри мононуклеарных фагоцитов. Инфекция быстро становится системной, с распространением микроба от мезентериальных лимфатических узлов к лимфоидным образованиям печени, легких, костного мозга, селезенки. Из печени возбудитель попадает по желчным протокам в желчный пузырь, вызывая вторичное инфицирование тонкого кишечника через секрецию желчи [6].

По сравнению с сероварами НТС, тифоидные серовары сальмонелл не вызывают выраженного интестинального воспаления, сопровождающегося инфильтрацией нейтрофилов в просвет кишечника [4], в процессе возникновения кото-

рого принимают участие эффекторные молекулы ТЗСС [4, 5]. Инфекция в этом случае приобретает системный характер и, как отмечено выше, может перейти в хроническую форму в форме (носительство).

Причина этого различия лучше изучена у возбудителя брюшного тифа и заключается в особенности строения генома *S. typhi*. Синтез факторов патогенности у сальмонелл связан с экспрессией генов-островков патогенности сальмонелл (ОПС). У сероваров *S. enterica* описано наличие нескольких островков патогенности. Среди них имеются общие как для сероваров тифоидной группы сальмонелл, так и для сероваров нетифоидной группы сальмонелл [7], в частности 5 островков патогенности (с 1 по 5). *S. enterica* серовара *S. typhi*, обладает четырьмя ОПС: 7, 15, 17, 18 [7,8]. Процесс «ускользания» от иммунного ответа у *S. typhi* связан с экспрессией генов, расположенных на островке патогенности 7.

На ОПС7 расположен *viaB* локус, кодирующий синтез полисахаридного Vi-антигена. Vi-антиген закрывает ЛПС, делая его неузнаваемым для TLR4. У сальмонелл липид А ЛПС является агонистом TLR4, а белок флагеллин – TLR5 [2]. Известно, что *viaB* локус содержит также ген *tviA*, который ответствен за осмоларно зависимые фенотипические изменения. Продукт этого гена *TviA* положительно регулирует синтез Vi-антигена, и негативно – синтеза флагеллина и ТЗСС-1. В условиях высокого осмотического давления при нахождении *S. typhi* в просвете тонкого кишечника происходит ингибция осмочувствительного гена *tviA*, которая позволяет микробу быть подвижным и инвазивным. Когда *S. typhi* попадает в *lamina propria*, где наблюдается низкое осмотическое давление, начинается быстрая экспрессия *tviA*, происходит синтез Vi-антигена, падает синтез флагеллина и ТЗСС. Микроб «убегает» от узнавания иммунной системой человека, при этом воспаление не развивается, и инфекция приобретает системный характер [1].

Другую причину хронизации процесса, вызванного *S. typhi*, связывают в последнее время с действием тифозного генотоксина (ТТ) [9, 10], синтез которого регулируется генами, также расположенными на ОПС7 [11, 12]. Опыты, проведенные на гуманизированных мышах, показали, что главная роль ТТ заключается в развитии

персистирующей инфекции [13, 14]. Введенный мышам внутривенно ТТ преимущественно обнаруживался в двух органах – селезенке и мозге. Эффект ТТ был дозозависимым. Введенный в низких концентрациях ТТ связывался с моноцитами, лимфоцитами, макрофагами, помогая *S. typhi* устанавливать персистирующую инфекцию. В высоких концентрациях ТТ вызывал смерть иммунных клеток [13, 14].

Вышеизложенные данные позволяют констатировать, что развитие характерной для брюшного тифа системной инфекции, которая может переходить в хроническую персистирующую, связано с убеганием возбудителя от иммунного ответа или его подавления. «Убегание» *S. typhi* от иммунного ответа и его возможное подавление связано с экспрессией генов специфического для *S. typhi* островка патогенности 7. Экспрессия гена *tviA* этого ОПС7 помогает микробу избежать узнавания иммунной системой. Особый интерес представляет продукт другого гена ОПС7 – тифоидный генотоксин, молекулярный механизм действия которого в развитии патогенеза хронического носительства *S. typhi* изучен еще недостаточно изучен.

Макрофаги и дендритные клетки являются основными клетками, в которых размножаются бруцеллы. Бруцеллы не обладают и не используют ТЗСС в процессе проникновения в организм. Интернализация бруцеллы в клетку происходит по zipper-подобному механизму. После проникновения в фагоцитарную и нефагоцитарную клетки бруцеллы оказываются внутри мембранного образования, называемого бруцеллосодержащей вакуолью (БСВ). БСВ начинает продвигаться по эндосомальному пути, приобретая ранние и поздние эндосомальные мембранные маркеры, внутри нее происходит понижение рН до 4,5. Под влиянием низкого рН начинается активация *VigV* оперона, синтезирующего ТЗСС, через которую в клетку хозяина сквозь мембрану БСВ поставляются эффекторные молекулы для модуляции клеточных функций и биогенеза БСВ. Процесс биогенеза БСВ подробно описан [15, 16].

Уже на ранних этапах инфекционного патогенеза бруцеллы модулируют механизм иммунного ответа, используя различные стратегии «убегания» от него для установления хронической инфекции [17]. Липид А у бруцелл по

сравнению с другими грамотрицательными бактериями обладает неканонической структурой. Он содержит элонгированные молекулы жирных кислот ( $C_{28}$ ) в отличие от ( $C_{12}$ – $C_{16}$ ) у других грамотрицательных бактерий, вследствие этого снижаются как токсичность эндотоксина, так и врожденный иммунный ответ, потому что такой ЛПС служит слабым агонистом для TLR4 [18]. Бруцеллы обладают и другой стратегией супрессирования врожденного иммунитета, действуя на этапе развития сигнальной трансдукции [2]. Эффекторные белки T4CC не только участвуют в регуляции биогенеза БСВ.

В ингибции врожденного иммунитета принимают участие эффекторные молекулы T4CC: VtpA у *B. abortus* и TspB у *B. melitensis*. Эти эффекторные молекулы обладают TIR (toll-interleukin receptor) доменом, который является функциональным блокатором TIR домена адапторного белка MyD88 [2], вызывая ингибирование сигнального каскада узнавания клетки хозяина и приводя к нарушению TLR-опосредованной продукции провоспалительных факторов [19, 20]. По мнению ряда авторов [2, 19–21], эти эффекторные молекулы, контролирующие TLR-сигнальный путь, вовлечены в процесс созревания дендритных клеток и, как следствие, оказывают эффект на активность Т-лимфоцитов и презентацию антигена.

Дендритные клетки играют решающую роль в инициации и контроле развития адаптивного иммунного ответа [2, 17]. После внедрения бруцелл в дендритные клетки происходит подавление их созревания и уменьшение продукции провоспалительных цитокинов ИЛ-12 и ФНО [21]. В результате подавления созревания дендритных клеток уменьшается экспрессия молекул второго типа главного комплекса гистосовместимости и костимулирующих молекул, необходимых для представления антигенной детерминанты Т-лимфоцитам. Это способствует «убеганию» микроба и от адаптивного иммунного ответа, что приводит к развитию хронической инфекции [17].

«Убегание» от иммунного ответа является не единственным механизмом формирования патогеном хронической инфекции. Как уже отмечалось выше, патогенез бруцеллеза и брюшного тифа связан с размножением возбудителя в макрофагах. В опытах моделирования как хро-

нической формы бруцеллеза [22], так и брюшного тифа [23] на мышах было показано, что популяции макрофагов, инфицированных патогенами, отличались в периоды острой и хронической инфекций.

В течение острой инфекции наблюдалось значительное увеличение классически активированных макрофагов (КАМ), что согласовывалось с повышенным уровнем гамма-интерферона. При развитии хронической инфекции преобладали альтернативно активированные макрофаги (ААМ). Также было показано, что культура клеток ААМ ТНР, полученная из моноцитов крови человека, поддерживала высокий уровень репликации *S. typhi*. Популяции КАМ и ААМ различаются в способах получения энергии. КАМ получают энергию в процессе анаэробного гликолиза, сопровождающегося расходом глюкозы в клетке [24]. ААМ получают энергию в процессе окисления жирных кислот бета-оксидативным путем, в результате в клетке накапливается глюкоза, которая является источником углерода и энергии, которые необходимы для репликации бактерий. Мутанты *B. abortus*, *S. typhi*, дефектные по утилизации глюкозы, оказались неспособными персистировать в ААМ [10,25]. Присутствие обоих типов микробов в ААМ связано с активацией рецептора Peroxisomeproliferator-activated receptor), который связывают с поляризацией фенотипа макрофага [26]. Это предполагает, что, попадая в макрофаг, возбудитель начинает регулировать Pparg, подгоняя метаболизм макрофага под свои потребности [1].

## Заключение

Обзор источников информации по данной проблеме позволяет заключить, что как возбудитель брюшного тифа *S. typhi*, так и возбудители бруцеллеза используют одинаковые стратегии для развития хронического инфекционного процесса. Реализация этих стратегий осуществляется специфически: у бруцелл – через генетически обусловленное строение липополисахарида и функционирование T4CC; у возбудителя брюшного тифа – в результате экспрессии генов островка патогенности 7. Также эти микробы способны регулировать метаболизм макрофагов под свои потребности в процессе персистирования в них.

## Дополнительная информация

**Финансирование.** Поисково-аналитическая работа проведена на личные средства авторского коллектива.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Участие авторов.** Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналити-

ческой работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Funding.** The publication had no sponsorship.

**Authors contribution.** All authors made a significant contribution to the search and analysis work and preparation of the article, read and approved the final version before publication.

## ЛИТЕРАТУРА

- Byndloss MX, Tsois RM. Chronic bacterial pathogens: mechanisms of persistence. *Microbiol Spectr.* 2016;4(2): doi: 10.1128/microbiospec.VMBF-0020-2015.
- Thakur A, Mikkelsen H, Jungersen G. Intracellular pathogens: host immunity and microbial resistance strategies. *J Immunol Res.* 2019;1356540. doi: 10.1155/2019/1356540.7.
- Gal-Mor Oh, Boyle EC, Grassl GA. Same species different disease: how and why typhoidal and non-typhoidal *Salmonella enteric serovars differ.* *Front microbiology.* 2014;5:391-398. doi: 10.3389/fmicb.2014.00391.
- Бойченко М.Н., Зверев В.В., Волчкова Е.В. Взаимодействие сальмонелл с организмом хозяина. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.* 2017;4:91-100. doi: 10.36233/0372-9311-2017-4-91-100
- Бойченко М.Н., Зверев В.В., Волчкова Е.В., Белая О.Ф. Некоторые вопросы молекулярного патогенеза внутриклеточного паразитизма бактерий. *Инфекционные болезни.* 2017;15(4):77-81. doi: 10.20953/1729-9225-2017-4-77-81
- O'Neill LAJ, Hardie DJ. Metabolism of inflammation limited by AMPK and pseudo starvation. *Nature.* 2013;493:346-355. doi: 10.1038/nature11862.
- Winter SE, Winter MG, Thiennimitr P, et al. The TviA auxiliary protein renders the *Salmonella enterica* serotype typhi RcsB regulon responsive to changes in osmolarity. *Mol Microbiol.* 2009;74:175-193. doi: 10.1111/j.1365-2958.2009.06859.x.9.
- Sabbagh SC, Forest CG, Lepage C, et al. So similar yet different: unconvincing distinctive features in the genomes of *Salmonella enterica* serovar typhimurium and typhi. *FEMS Microbiol Lett.* 2010;305:1-13. doi: 10.1111/j.1574-6968.2010.01904.x.
- Galan JE. Typhoid toxin provides a window into typhoid fever and the biology of *Salmonella typhi.* *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 2016;113(23):6338-6344. doi: 10.1073/pnas.1606335113.
- Gibani M, Jones E, Barton A, et al. Investigation of the role of typhoid toxin in acute typhoid fever in a human challenge model. *Nat Med.* 2019;25(7):1082-1088. doi: 10.1038/s41591-019-0505-4.10.
- Hodak H, Galan JE. A *Salmonella typhi* homologue of bacteriophage muramidases controls typhoid toxin secretion. *EMBO Rep.* 2013;14(1):95-102 doi: 10.1038/embor.2012.186.13.
- Spano S, Ugalde JE, Galan JE. Delivery of a *Salmonella typhi* exotoxin from a host intracellular compartment. *Cell Host Microbe.* 2008;3(1):30-38. doi: 10.1016/j.chom.2007.11.001.12.
- Del BelBelluz L, Guidid R, Pateras I, et al. The typhoid toxin promotes host survival and the establishment of a persistent asymptomatic infection. *PLoS Pathog.* 2016;12(4):e1005528. doi: 10.1371/journal.ppat.1005528.
- Song J, Willinger T, Rongvaux A, et al. A mouse model for the human pathogen *Salmonella typhi.* *Cell Host Microbe.* 2010;8(4):369-376. doi: 10.1016/j.chom.2010.09.003.
- Бойченко М.Н., Зверев В.В., Кравцова Е.О. Механизмы внутриклеточного паразитизма бактерий. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.* 2019;5:61-72. doi: 10.36233/0372-9311-2019-5-61-72
- Celli J. The intracellular life cycle of *Brucella* spp. *Microbiol Spectr.* 2019;7(2). doi: 10.1128/microbiospec.BAI-006-2019.
- Ahmed W, Zeng K, Liu ZF. Establishment of chronic infection: *Brucella's* stealth strategy. *Front Cell Infect Microbiol.* 2016;6:30-46. doi: 10.3389/fcimb.2016.00030b4.
- Conde-Alvarez R, Arce-Gorvel V, Iriarte M, et al. The lipopolysaccharide core of *Brucella abortus* acts as shield against innate immunity recognition. *Plos Pathog.* 2012;8:e1002675. doi: 10.1371/journal.ppat.1002675.
- Salcedo SP, Marchesini MI, Degos C, et al. BtpB, a novel *Brucella* TIR-containing effector protein with immune modulatory functions. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2013;3:28. doi: 10.3389/fcimb.2013.00028
- Snyder GA, Deredge D, Waldhuber A, et al. Crystal structures of the Toll/Interleukin-1receptor (TIR) domains from the *Brucella* protein TcpB and host adaptor TIRAP reveal mechanisms of molecular mimicry. *J. Biol. Chem.* 2014;289(2):669-679. doi: 10.1074/jbc.M113.523407.
- Atluri VL, Xavier MN, de Jong MF, et al. Interactions of the human pathogenic *Brucella* species with their hosts. *Annu. Rev. Microbiol.* 2011;65:523-541. doi: 10.146/annurev-micro-090110-102905.
- Kenny EF, O'Neill LAJ. Signalling adaptors used by Toll-like receptors: an update. *Cytokine.* 2008;43:342-349. doi: 10.1016/j.cyto.2008.07.010.
- Salcedo SP, Marchesini ML, Lelouard H, et al. *PLoS Pathog.* 2008;4:e40021. doi: 10.1371/journal.ppat.0040021.
- Xavier MN, Winter MG, Spees AM, et al. PPAR $\gamma$ -mediated increase in glucose availability sustains chronic *Brucella abortus* infection in alternatively activated macrophages. *Cell Host Microbe.* 2013;14(2):159-170. doi: 10.1016/j.chom.2013.07.009.
- Eisele NA, Ruby T, Jacobson A, et al. *Salmonella* require the fatty acid regulator PPAR $\delta$  for the establishment of a metabolic environment essential for long-term persistence. *Cell Host Microbe.* 2013;14(2):171-182. doi: 10.1016/j.chom.2013.07.010.
- Odegaard JI, Ricardo-Gonzales RR, Goforth MH, et al. Macrophage-specific PPAR $\gamma$  controls alternative activation and improves insulin resistance. *Nature.* 2007;447:1116-1120. doi: 10.1038/nature05894.

## REFERENCES

- Byndloss MX, Tsois RM. Chronic bacterial pathogens: mechanisms of persistence. *Microbiol Spectr.* 2016;4(2): doi: 10.1128/microbiospec.VMBF-0020-2015.
- Thakur A, Mikkelsen H, Jungersen G. Intracellular pathogens: host immunity and microbial resistance strategies. *J Immunol Res.* 2019;1356540. doi: 10.1155/2019/1356540.7.
- Gal-Mor Oh, Boyle EC, Grassl GA. Same species different disease: how and why typhoidal and non-typhoidal *Salmonella enterica* serovars differ. *Front microbiology.* 2014;5:391-398. doi: 10.3389/fmicb.2014.00391.
- Boichenko MN, Zverev VV, Volchkova EV. Interaction of salmonella with host organism. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology.* 2017;4:91-100. (In Russ) doi: 10.36233/0372-9311-2017-4-91-100.
- Boichenko MN, Kravtsova EO, Volchkova EV, et al. Some problems of molecular pathogenesis of intracellular parasitism of bacteria. *Infectious diseases.* 2017;15(4):77-81. (In Russ) doi: 10.20953/1729-9225-2017-4-77-81.
- O'Neill LAJ, Hardie DJ. Metabolism of inflammation limited by AMPK and pseudo starvation. *Nature.* 2013;493:346-355. doi: 10.1038/nature11862.
- Winter SE, Winter MG, Thiennimitr P, et al. The TviA auxiliary protein renders the *Salmonella enterica* serotype typhi RcsB regulon responsive to changes in osmolarity. *Mol Microbiol.* 2009;74:175-193. doi: 10.1111/j.1365-2958.2009.06859.x.9.
- Sabbagh SC, Forest CG, Lepage C, et al. So similar yet different: unconvincing distinctive features in the genomes of *Salmonella enterica* serovar typhimurium and typhi. *FEMS Microbiol Lett.* 2010;305:1-13. doi: 10.1111/j.1574-6968.2010.01904.x.
- Galan JE. Typhoid toxin provides a window into typhoid fever and the biology of *Salmonella typhi*. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 2016;113(23):6338-6344. doi: 10.1073/pnas.1606335113.
- Gibani M, Jones E, Barton A, et al. Investigation of the role of typhoid toxin in acute typhoid fever in a human challenge model. *Nat Med.* 2019;25(7):1082-1088. doi: 10.1038/s41591-019-0505-4.10.
- Hodak H, Galan JE. A *Salmonella typhi* homologue of bacteriophage muramidases controls typhoid toxin secretion. *EMBO Rep.* 2013;14(1):95-102 doi: 10.1038/embor.2012.186.13.
- Spano S, Ugalde JE, Galan JE. Delivery of a *Salmonella typhi* exotoxin from a host intracellular compartment. *Cell Host Microbe.* 2008;3(1):30-38. doi: 10.1016/j.chom.2007.11.001.12.
- Del BelBelluz L, Guidid R, Pateras I, et al. The typhoid toxin promotes host survival and the establishment of a persistent asymptomatic infection. *PLoS Pathog.* 2016;12(4):e1005528. doi: 10.1371/journal.ppat.1005528.
- Song J, Willinger T, Rongvaux A, et al. A mouse model for the human pathogen *Salmonella typhi*. *Cell Host Microbe.* 2010;8(4):369-376. doi: 10.1016/j.chom.2010.09.003.
- Boichenko MN, Kravtsova EO, Zverev VV. Mechanism of intracellular bacterial parasitism. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology.* 2019;5:61-72. (In Russ) doi: 10.36233/0372-9311-2019-5-61-72.
- Celli J. The intracellular life cycle of *Brucella* spp. *Microbiol Spectr.* 2019;7(2). doi: 10.1128/microbiospec.BAI-006-2019.
- Ahmed W, Zeng K, Liu ZF. Establishment of chronic infection: *Brucella*'s stealth strategy. *Front Cell Infect Microbiol.* 2016;6:30-46. doi: 10.3389/fcimb.2016.00030b4.
- Conde-Alvarez R, Arce-Gorvel V, Iriarte M, et al. The lipopolysaccharide core of *Brucella abortus* acts as shield against innate immunity recognition. *Plos Pathog.* 2012;8:e1002675. doi: 10.1371/journal.ppat.1002675.
- Salcedo SP, Marchesini MI, Degos C, et al. BtpB, a novel *Brucella* TIR-containing effector protein with immune modulatory functions. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2013;3:28. doi: 10.3389/fcimb.2013.00028
- Snyder GA, Deredge D, Waldhuber A, et al. Crystal structures of the Toll/Interleukin-1receptor (TIR) domains from the *Brucella* protein TcpB and host adaptor TIRAP reveal mechanisms of molecular mimicry. *J. Biol. Chem.* 2014;289(2):669-679. doi: 10.1074/jbc.M113.523407.
- Atluri VL, Xavier MN, de Jong MF, et al. Interactions of the human pathogenic *Brucella* species with their hosts. *Annu. Rev. Microbiol.* 2011;65:523-541. doi: 10.1146/annurev-micro-090110-102905.
- Kenny EF, O'Neill LAJ. Signalling adaptors used by Toll-like receptors: an update. *Cytokine.* 2008;43:342-349. doi: 10.1016/j.cyt.2008.07.010.
- Salcedo SP, Marchesini ML, Lelouard H, et al. *PLoS Pathog.* 2008;4:e40021. doi: 10.1371/journal.ppat.0040021.
- Xavier MN, Winter MG, Spees AM, et al. PPAR $\gamma$ -mediated increase in glucose availability sustains chronic *Brucella abortus* infection in alternatively activated macrophages. *Cell Host Microbe.* 2013;14(2):159-170. doi: 10.1016/j.chom.2013.07.009.
- Eisele NA, Ruby T, Jacobson A, et al. *Salmonella* require the fatty acid regulator PPAR $\delta$  for the establishment of a metabolic environment essential for long-term persistence. *Cell Host Microbe.* 2013;14(2):171-182. doi: 10.1016/j.chom.2013.07.010.
- Odegaard JI, Ricardo-Gonzales RR, Goforth MH, et al. Macrophage-specific PPAR $\gamma$  controls alternative activation and improves insulin resistance. *Nature.* 2007;447:1116-1120. doi: 10.1038/nature05894.

\* **Кравцова Елена Олеговна**, к.м.н., доцент [**Elena O. Kravtsova**, MD, PhD, assistant professor]; **адрес:** Россия, 125009, Москва, ул. Моховая, д.11, стр.10 [**address:** bldg. 10, house 11, Mochovaya street, 125009 Moscow, Russia]; **e-mail:** elenakravtsov@yandex.ru; **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-9100-0422>; **SPIN-код:** 2660-6495

**Бойченко Марина Николаевна**, д.м.н., профессор, профессор [**Marina N. Bojchenko**, MD, PhD, Full Professor]; **e-mail:** shado-2002@yandex.ru; **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-9706-2691>; **SPIN-код:** 3038-6834

**Буданова Елена Вячеславовна**, к.м.н., доцент [**Elena V. Budanova**, MD, PhD, assistant professor]; **e-mail:** e.v.budanova@gmail.ru; **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-1864-5635>; **SPIN-код:** 8534-4961

**Белая Ольга Федоровна**, д.м.н., профессор [**Olga F. Belaia**, MD, PhD, full professor]; **e-mail:** ofbelaya@mail.ru; **ORCID:** <https://orcid.org/0000-00022722-1335>; **SPIN-код:** 3921-7227

**Малолетнева Наталья Викторовна**, к.м.н., доцент [**Natalya V. Maloletneva**, MD, PhD, assistant professor]; **e-mail:** natalya-maloletneva@yandex.ru, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-0430-731X>; **SPIN-код:** 8267-9750

**Умбетова Карина Туракбаевна**, д.м.н., доцент [**Karina T. Umbetova**, MD, PhD, assistant professor]; **e-mail:** karinasara@inbox.ru; **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-0902-9267>; **SPIN-код:** 3197-9205

\* Для корреспонденции / For correspondence

Поступила 03.04.2020  
Принята к печати 15.05.2020  
Received: 03.04.2020  
Accepted: 15.05.2020

## КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2020

УДК 616.831.9-002.155:616.98:578.869.1]-055.2-097

Домашенко О.Н., Гридасов В.А.

Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького, г. Донецк, Украина

### Случай менингоэнцефалита листериозной этиологии у иммунокомпетентной пациентки

*Нервные формы листериоза наблюдаются у 5–10% больных данным заболеванием, а также у 75% детей с бактериологически подтвержденным листериозом. Наиболее распространенным клиническим вариантом является листериозный менингит, составляющий 15 % всех случаев бактериальных и серозных менингитов. Уровень летальности при нейрوليستيرозе достигает 30–40%. Описан случай острого менингоэнцефалита у иммунокомпетентной женщины 37 лет, ассоциированный с *Listeria monocytogenes* 4b. Заболевание характеризовалось подострым началом, выраженной интоксикацией, длительной и высокой лихорадкой, церебральной комой, бульбарным синдромом, правосторонним гемипарезом, двусторонним гипертенусом сгибателей кистей, страбизмом, анизокорией, выраженным лейкоцитозом с палочкоядерным сдвигом лейкоцитарной формулы, СОЭ 45–59 мм/ч. В анализе спинно-мозговой жидкости: цитоз – 663 кл. в 1 мкл, нейтрофилы – 79%, лимфоциты – 21%, белок – 1451 мг/л, глюкоза – 3,8 ммоль/л. Диагноз подтвержден выявлением в ликворе методом РНИФ IgM к *Listeria monocytogenes* 4b, методом ПЦР – *Listeria monocytogenes*. Антибактериальная терапия осуществлялась меропенемом, ампициллином, эндолумбальным введением гентамицина 4 мг 1 раз в сутки в сочетании с пенициллином 24 млн/сутки внутривенно. На 50-й день пребывания в стационаре пациентка переведена на реабилитационное лечение в неврологическое отделение.*

Ключевые слова: нейрوليستيرоз; диагностика; лечение.

**Для цитирования:** Домашенко О.Н., Гридасов В.А. Случай менингоэнцефалита листериозной этиологии у иммунокомпетентной пациентки. *Эпидемиология и инфекционные болезни.* 2020;25(1):41-44. DOI: <https://doi.org/10.17816/EID35183>

Domashenko O.N., Gridasov V.A.

M. Gorki Donetsk national medical university, Donetsk, Ukraine

### Meningoencephalitis case with listeriosis etiology in an immunocompetent female patient

*Nervous forms of listeriosis are observed in 5%–10% of persons suffering from this disease and in 75% of children with bacteriologically confirmed listeriosis as well. The most widespread clinical variant is *Listeria meningitis*, making up 15% of all cases of bacterial and serous meningitides. The mortality rate at neuroliesteriosis reaches 30%–40%. A case of acute meningoencephalitis associated with *Listeria monocytogenes* 4b in a 37-year-old immunocompetent woman is described. The disease was characterized by subacute onset, manifested intoxication, long-lasting and high-grade fever, cerebral coma, bulbar syndrome, right-side hemiparesis, bilateral hypertonus of the wrist flexors, strabismus, anisocoria, manifested leukocytosis with leukocyte formula stab shift, ESR 45–59 mm/hour. Cerebrospinal fluid test: cytosis – 663 cells in 1 mcl, neutrophils – 79%, lymphocytes – 21%, protein – 1451 mg/l, glucose – 3.8 mmol/l. Diagnosis had been confirmed with detection of IgM against *Listeria monocytogenes* 4b in liquor using the indirect immunofluorescence reaction and *Listeria monocytogenes* by means of PCR. Antibacterial therapy had been conducted using Meropenem, Ampicillinum, endolumbal administration of 4 mg once daily of Gentamycinum combined with intravenous administration of 24 million of units/day of Penicillin. On day 50, she was transferred for rehabilitation treatment to the Department of Neurology.*

Keywords: neuroliesteriosis; diagnostics; treatment.

**For citation:** Domashenko ON, Gridasov VA. Meningoencephalitis case with listeriosis etiology in an immunocompetent female patient. *Epidemiology and infectious diseases.* 2020;25(1):41-44. DOI: <https://doi.org/10.17816/EID35183>

### Введение

Листериоз рассматривают как одну из актуальных пищевых инфекций, о чем свидетельствует анализ многочисленных эпидемических вспышек и спорадических случаев в высокоразвитых странах мира (США, Великобритания, Швейцария, Канада, Франция), связанных с употреблением

сыров и других молочных продуктов, а также салатов, мясных и рыбных полуфабрикатов, корнеплодов, не прошедших термическую обработку, особенно при длительном хранении в холодильнике или хранилищах [1]. В настоящее время листериоз зарегистрирован в 82 странах мира. Ежегодно нозоареал охватывает до 40 стран в Европе,

Азии, Австралии и Океании, Северной и Южной Америке, Африке [2]. В России заболеваемость листериозом составляет 40–100 случаев в год, в основном спорадических. При листериозе наблюдаются различные пути инфицирования (пищевой, контактный, аэрогенный, трансмиссивный, половой, вертикальный), полиморфизм клинических симптомов и форм. Группы риска представлены людьми пожилого возраста, лицами с иммунодефицитами различного генеза, чаще вторичного, реципиентами органов, пациентами, получающими иммунодепрессанты или стероиды по поводу других патологий, онкологическими больными, беременными [3–5].

Среди клинических форм листериоза важное значение имеет нейролистериоз (нервные формы) – менингиты, менингоэнцефалиты, энцефалиты, менингоэнцефалополинейропатии. Нейролистериоз наблюдается у 5–10% больных листериозом, а также у 75% детей с бактериологически подтвержденным листериозом. Наиболее распространенным клиническим вариантом является листериозный менингит, составляющий 15% всех случаев бактериальных и серозных менингитов. Листериозный менингит в типичных случаях характеризуется внезапным началом, лихорадкой неправильного типа, ознобом и выраженным интоксикационным синдромом (головная боль, бессонница, боли в мышцах, раздражительность), диссоциированными оболочечными знаками (выраженными менингосимптомами Кернига, Брудзинского, но редко описываемой ригидностью затылочных мышц), гиперрефлексией, гиперестезией, парестезиями, клоническими судорогами, нарушениями сознания [2, 3]. Описаны также энцефалополиневриты, гидроцефалия, деменция, тяжелые стволовые энцефалиты, абсцессы в головном мозге, стволе мозга и спинном мозге, а также другие спинномозговые поражения листериозной этиологии. Энцефалит листериозной этиологии сопровождается выраженным головокружением, тремором, нарушением зрения, судорогами, парезами, параличами, опистотонусом [2, 3]. Реже при листериозе наблюдаются психотические расстройства: депрессия, агрессия, галлюцинации, бредовые состояния [2, 3, 6]. Отмечены случаи выявления листерий у пациентов с установленным диагнозом атипичного паркинсонизма [7]. Уровень летальности при нейролистериозе дости-

гает 30–40% [8]. При генерализованных формах листериозной инфекции рекомендован к приему амоксициллин + клавулановая кислота внутривенно в сочетании с гентамицином в течение всего лихорадочного периода и до 3 недель с момента нормализации температуры. Опубликованы данные о высокой эффективности линезолида. Второй ряд препаратов представлен фторхинолонами. Результаты исследования датских ученых свидетельствуют, что в 90% случаев, клиницисты назначают цефалоспорины 3–4-го поколения, что является нецелесообразным и приводит к высоким показателям 30-дневной смертности. По мнению авторов, адекватными препаратами помимо бензилпенициллина и аминопенициллина, являются меропенем, сульфаметоксазол/триметоприм и пиперациллин/тазобактам [9].

### Описание клинического случая

Приводим описание клинического случая тяжелого течения менингоэнцефалита листериозной этиологии. Пациентка, 37 лет, считала себя здоровой. Изредка отмечала Herpes labialis. В 2014 г. – внематочная беременность, в 2018 г. – физиологические роды, ребенок здоров. До настоящего заболевания находилась в декретном отпуске по уходу за ребенком. Заболела подостро 31.10.2019 г., почувствовав головную боль в затылочной области, боль в мышцах шеи и грудной клетки. 01.11.2019 г. температура тела повысилась до 38,5 °С, появились озноб, выраженная слабость и сонливость. 02.11.2019 г. обследована амбулаторно: эритроциты –  $4,32 \cdot 10^{12}/л$ , Hb – 144/л, лейкоциты –  $18,2 \cdot 10^9/л$ , п – 10%, с – 84%, э – 1%, л – 3%, м – 2%, СОЭ 4 мм/час, токсическая зернистость нейтрофилов ++++. Анализ мочи без отклонения от нормы. Рентгенография легких патологии не выявила. УЗИ органов брюшной полости и почек – эхопризнаки желчекаменной болезни, холецистита. По назначению терапевта принимала цефподоксим (Цефма) по 200 мг 2 раза в сутки, новиган. На фоне приема препаратов продолжала фебрильно лихорадить. 05.11.2019 г. родственники заметили неадекватность поведения больной, отсутствовал продуктивный контакт, в этот же день госпитализирована в отделение интенсивной терапии для взрослых инфекционных больных. Состояние тяжелое. Температура тела 38,6 °С. Уровень сознания – сопор. Инструкции

не выполняет. На вопросы отвечает односложно после паузы. Сопrotивляется осмотру. Кожа чистая, бледная. Видимые слизистые не изменены. Периферические лимфоузлы не увеличены. ЧДД – 18/мин, дыхание над легочными полями везикулярное. Сердечные тоны приглушены, ритмичные. АД 120/80 мм рт. ст. Ps – 96/мин, ритмичный, SpO<sub>2</sub> – 96%. Язык с налетом, влажный. Живот мягкий, на пальпацию не реагирует. Печень +2,0 см ниже реберной дуги. Селезенка не пальпируется. Кишечник пальпаторно патологически не изменен. Стул и диурез не нарушены. Неврологический статус: лицо симметричное, глазные щели D = S, зрачки D = S, фотореакция зрачков живая. Резко выражены ригидность мышц затылка, симптомы Кернига и Брудзинского. Парезы, параличи, патологические симптомы не выявлены. Сухожильные рефлексы с конечностей высокие, D = S. Результаты обследования 05.11.2019 г.: спинномозговая жидкость – прозрачность мутная, цвет до и после центрифугирования – желтоватый, давление – 300 мм вод. ст., цитоз – 663 кл. в 1 мкл, нейтрофилы – 79%, лимфоциты – 21%, белок – 1451 мг/л, глюкоза – 3,8 ммоль/л. В анализе крови: эритроциты – 4,0·10<sup>12</sup> /л, Hb – 127/л, тромбоциты – 288 г/л, лейкоциты – 11,8·10<sup>9</sup>/л, п – 12%, с – 64%, э – 1%, л – 8%, м – 15%, СОЭ 45 мм/ч, общий белок – 61 г/л, мочевины – 4,8 ммоль/л, креатинин – 89 мкмоль/л, глюкоза – 7,6 ммоль/л, билирубин общий – 11,6 мкмоль/л, билирубин прямой – 4,6 мкмоль/л, АЛТ 32 Е/л, ПВ – 17,8 сек, ПТИ – 79%, МНО – 1,32 един., АЧТВ – 32 сек, фибриноген – 6,3 г/л, НВsAg – отриц., АТ-НСV суммарные – отриц. Методом ИФА антитела к ВИЧ не выявлены. СКТ головного мозга – данных за объемную и очаговую патологию головного мозга не выявлено. Расширены боковые желудочки и подбололочные пространства. Установлен диагноз: гнойный менингит неуточненной этиологии. Состояние больной прогрессивно ухудшалось: 06.11.2019 г. – церебральная кома II, переведена на ИВЛ. Продолжала высоко лихорадить, несмотря на постепенную санацию ликвора (от 18.11.2019 г. цитоз – 34 в 1 мкл, нейтрофилы – 8%, лимфоциты – 92%, белок 908 мг/л), нарастали симптомы энцефалита и вентрикулита – сознание отсутствовало, температура ежедневно повышалась до 40,0 °С, правосторонний гемипарез, двухсторонний гипер-

тонус сгибательных мышц кистей, страбизм, анизокория. В анализе крови от 18.11.2019 г.: гиперлейкоцитоз – 27,3·10<sup>9</sup>/л, миелоциты – 2%, п – 59%, с – 29%, э – 1%, л – 7%, м – 2%, СОЭ – 59 мм/ч. Присоединились признаки повреждения почек: креатинин – 143 мкмоль/л, мочевины – 17,5 ммоль/л, которые трактовались как острая почечная недостаточность. ПВ – 28,7 сек, ПТИ – 49%. Бактериологические исследования ликвора, крови, мочи, испражнений, носоглоточной слизи – отрицательные. Вирусологические исследования материала от пациентки негативные. 18.11.2019 г. в ликворе методом РНИФ исследованы IgM к вирусам гриппа, герпеса I–II типов, Herpes Zoster, аденовирусам, энтеровирусам, токсоплазме – результат отрицательный. 18.11.2019 г. в спинномозговой жидкости методом РНИФ (EUROIMMUN AG, Германия) выявлены IgM к *Listeria monocytogenes* 4b, в ликворе методом ПЦР (тест-система «ДНК-ТЕХНОЛОГИЯ», Москва) обнаружена *Listeria monocytogenes*. Таким образом, была установлена листериозная этиология менингоэнцефалита, осложненного вентрикулитом, почечной недостаточностью. С 23.11.2019 г. наметилась положительная динамика в состоянии больной: температура снизилась до субфебрильных цифр, регрессировали оболочечные симптомы и правосторонний гемипарез. Сознание восстановилось 12.12.2019 г., однако в неврологическом статусе преобладали симптомы энцефалита: умеренный бульбарный синдром, выраженный горизонтальный нистагм, двусторонний птоз S > D, страбизм (левое глазное яблоко ротировано кнутри, неподвижно), анизокория S > D. Длительно сохранялся двусторонний мышечный гипертонус кистей. Пациентка с момента госпитализации этапно получала антибактериальную терапию: меропенем (6 г/сутки), ампициллин (6 г/сутки), эндолюмбально гентамицин 4 мг 1 раз в сутки в сочетании с пенициллином 24 млн/сутки внутривенно. Наиболее эффективным оказалось сочетание пенициллина и гентамицина, на фоне чего достаточно быстро восстановилось сознание и регрессировала неврологическая симптоматика. К 10.12.2019 г. температура тела стойко нормализовалась, санировался ликвор. Больная выписана на 50-й день пребывания в стационаре для дальнейшего восстановительного лечения в неврологическом отделении.

## Заключение

Таким образом, нервная форма листериозной инфекции может наблюдаться у пациентов, не входящих в группу риска. Она характеризуется тяжелым течением, длительным периодом восстановления нарушенных функций. Несмотря на то, что это заболевание не входит в число распространенных инфекционных болезней, уровень летальности при нем абсолютно оправдывает состояние диагностической настороженности, в котором обязаны находиться врачи различных специальностей в целях обеспечения эффективной и своевременной помощи пациентам.

## Дополнительная информация

**Финансирование.** Публикация подготовлена на личные средства авторского коллектива.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

**Участие авторов.** Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Funding.** The study had no sponsorship.

**The participation of the authors.** All authors made a significant contribution to the search and analysis work and preparation of the article, read and approved the final version before publication.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Silk BJ, Date KA, Jackson KA, et al. Invasive listeriosis in the Foodborne Diseases Active Surveillance Network (FoodNet), 2004–2009: further targeted prevention needed for higher-risk groups. *Clin. Infect Dis.* 2012;54(Suppl. 5):S396–404. doi: 10.1093/cid/cis268.
2. Noordhout CM, Devleeschauwer B, Angulo FJ, et al. The global burden of listeriosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2014;14(11):1073–82. doi: 10.1016/S1473-3099(14)70870-9.
3. Swaminathan B, Gerner-Smidt P. The epidemiology of human listeriosis. *Microbes Infect.* 2007;9(10):1236–43. doi: 10.1016/j.micinf.2007.05.011.
4. Wing EG, Gregory SH. Listeria monocytogenes: clinical and experimental update. *J. Inf. Dis.* 2002;185(Suppl. 1):18–24. doi: 10.1086/338465.
5. Erdem H, Inan A, Guven E, et al. The burden and epidemiology of community-acquired central nervous system infections: a multinational study. *Eur J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2017;36(9):1595–611. doi: 10.1007/s10096-017-2973-0.
6. Домашенко О.Н., Гридасов В.А. Неврологические поражения при листериозе. В кн.: *Материалы X Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням с международным участием.* — Москва; 2018: 65 с.
7. Khan S, Kumar A, Kale S, et al. Multiple cortical brain abscesses due to Listeria monocytogenes in an immunocompetent patient. *Trop Doct.* 2018;48(2):160–3. doi: 10.1177/0049475517728670.
8. Юшук Н. Д., Кареткина Г.Н., Деконенко Е. П., и др. Листериоз с поражением нервной системы. *Терапевтический архив.* 2007;79(11):57–9.
9. Thønnings S, Knudsen JD, Schönheyder HC, et al. Antibiotic treatment and morality in patients with Listeria monocytogenes meningitis or bacteraemia. *Clin. Microbiol. Infect.* 2016;22(8):725–30. doi: 10.1016/j.cmi.2016.06.006.

## REFERENCES

1. Silk BJ, Date KA, Jackson KA, et al. Invasive listeriosis in the Foodborne Diseases Active Surveillance Network (FoodNet), 2004–2009: further targeted prevention needed for higher-risk groups. *Clin. Infect Dis.* 2012;54(Suppl. 5):S396–404. doi: 10.1093/cid/cis268.
2. Noordhout CM, Devleeschauwer B, Angulo FJ, et al. The global burden of listeriosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2014;14(11):1073–82. doi: 10.1016/S1473-3099(14)70870-9.
3. Swaminathan B, Gerner-Smidt P. The epidemiology of human listeriosis. *Microbes Infect.* 2007;9(10):1236–43. doi: 10.1016/j.micinf.2007.05.011.
4. Wing EG, Gregory SH. Listeria monocytogenes: clinical and experimental update. *J. Inf. Dis.* 2002;185(Suppl. 1):18–24. doi: 10.1086/338465.
5. Erdem H, Inan A, Guven E, et al. The burden and epidemiology of community-acquired central nervous system infections: a multinational study. *Eur J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2017;36(9):1595–611. doi: 10.1007/s10096-017-2973-0.
6. Domashenko ON, Gridasov VA. Neurological lesions in listeriosis. In: *Materials of the X Annual All-Russian Congress on Infectious Diseases with international participation [Materialy X Ezhгодnogo Vserossijskogo Kongressa po infektsionnym boleznyam s mezhdunarodnym uchastiem].* Moscow; 2018:65. (in Russian)
7. Khan S, Kumar A, Kale S, et al. Multiple cortical brain abscesses due to Listeria monocytogenes in an immunocompetent patient. *Trop Doct.* 2018;48(2):160–3. doi: 10.1177/0049475517728670.
8. Yushchuk ND, Karetkina GN, Dekonenko EP, et al. Listeriosis with affection of the nervous system. *Terapevticheskiy arkhiv.* 2007;79(11):57–9. (in Russian)
9. Thønnings S, Knudsen JD, Schönheyder HC, et al. Antibiotic treatment and morality in patients with Listeria monocytogenes meningitis or bacteraemia. *Clin. Microbiol. Infect.* 2016;22(8):725–30. doi: 10.1016/j.cmi.2016.06.006.