

Volume 25 • Issue 6 • 2020

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

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ и инфекционные болезни

Epidemiology
and Infectious
Diseases

Том 25 • № 6 • 2020

ISSN 1560-9529



9 771560 952009



ЭКО • ВЕКТОР

УЧРЕДИТЕЛЬ
ОАО «Издательство
«Медицина»»
ЛР № 010215 от 29.04.1997

Издатель:
ООО «Эко-Вектор Ай-Пи»

Почтовый адрес

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

E-mail: info@eco-vector.com

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

Журнал индексируется:

РИНЦ
Google Scholar
Ulrich's International
Periodicals Directory
WorldCat

ОТДЕЛ РЕКЛАМЫ

Юлия Юрьевна Ильичёва
+7 903 172 96 73

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

Зав. редакцией

Елена Андреевна Филиппова
E-mail: infj@eco-vector.com

Подписка на печатную версию
через интернет:
www.akc.ru, www.pressa-rf.ru

Подписка на электронную версию
журнала: www.elibrary.ru,
<https://journals.eco-vector.com/1560-9529>

Индекс по каталогу
"Пресса России": 43184

Редактор, корректор *М.Н. Шошина*

Обработка графического материала,
вёрстка *Е.А. Труханова*

Эпидемиология и инфекционные
болезни. 2020. 25(6). С. 233–278.

Сдано в набор 11.10.2021
Подписано в печать 13.10.2021
Формат 60 × 88%. Печать офсетная.

Отпечатано в типографии Михаила Фурсова.
196105, Санкт-Петербург, ул. Благодатная, 69.
Тел.: +7 812 646 33 77

© ООО «Эко-Вектор Ай-Пи», 2020
Все права защищены.

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

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

Эпидемиология и инфекционные болезни

Научно-практический журнал

Выходит 6 раз в год

Основан в 1996 году

Том 25 • № 6 • 2020

НОЯБРЬ-ДЕКАБРЬ

Главный редактор В.В. НИКИФОРОВ,
доктор мед. наук, профессор

Заместитель В.Б. БЕЛОБОРОДОВ,
главного редактора доктор мед. наук, профессор

Научный редактор В.А. МАЛОВ,
доктор мед. наук, профессор

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

М.Г. АВДЕЕВА, доктор мед. наук, профессор

М.Д. АХМЕДОВА, доктор мед. наук, профессор

А.М. БРОНШТЕЙН, доктор мед. наук, профессор

Е.И. БУРЦЕВА, доктор мед. наук, профессор

А.М. БУТЕНКО, доктор мед. наук, профессор

Е.В. ВОЛЧКОВА, доктор мед. наук, профессор

А.А. ГОЛУБКОВА, доктор мед. наук, профессор

Е.А. ГРИШИНА, доктор биол. наук, доцент

С.С. КОЗЛОВ, доктор мед. наук, профессор

И.В. НИКОЛАЕВА, доктор мед. наук, доцент

С.С. СМИРНОВА, кандидат мед. наук

Т.Г. СУРАНОВА, кандидат мед. наук, профессор

Г.Р. ХАСАНОВА, доктор мед. наук, профессор

Ю.Н. ХОМЯКОВ, кандидат мед. наук,

доктор биол. наук,

О.В. ШАМШЕВА, доктор мед. наук, профессор

М.З. ШАХМАРДАНОВ, доктор мед. наук, профессор

Журнал «Эпидемиология и инфекционные болезни» включен в перечень изданий,
рекомендованных Высшей аттестационной комиссией
Министерства образования и науки Российской Федерации
для публикации статей, содержащих материалы докторских диссертаций.



FOUNDER
Izdatel'stvo "MEDITSINA"
LR №010215, 29.04.1997

PUBLISHER
LLC «Eco-Vector»

ADDRESS:

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

E-mail: 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

ADVERTICEMENT CONTACT:

Yulia Y. Il'icheva
Phone: +7 903 172 96 73

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

Managing Editor

Elena A. Philippova
E-mail: infj@eco-vector.com

Subscription via the Internet:

www.akc.ru,
www.pressa-rf.ru
<https://journals.eco-vector.com/1728-2802>

Copyeditor: *M.N. Shoshina*
Proofreader: *M.N. Shoshina*
Layout editors: *E.A. Trukhtanova*

Epidem. and Infect. Dis.
2020;25(6):233–278.

© LLC «Eco-Vector», 2020

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

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

Epidemiology and Infectious Diseases

Epidemiologiya i Infektsionnye Bolezni

Peer-review medical journal
6 times a year
Published Since 1996

Vol. 25 • Issue 6 • 2020

November - December

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.

EDITORIAL BOARD:

- M.G. AVDEEVA,** MD, Dr. Med. Sci., professor (Krasnodar, Russia)
M.D. AKHMEDOVA, MD, Dr. Med. Sci., professor
(Tashkent, Uzbekistan)
A.M. BRONSTEIN, MD, Dr. Med. Sci., professor (Moscow, Russia)
E.I. BURTSEVA, MD, Dr. Med. Sci., professor (Moscow, Russia)
A.M. BUTENKO, MD, Dr. Med. Sci., professor (Moscow, Russia)
E.V. VOLCHKOVA, MD, Dr. Med. Sci., professor (Moscow, Russia)
A.A. GOLUBKOVA, MD, Dr. Med. Sci., professor (Moscow, Russia)
E.A. GRISHINA, Dr. Biol. Sci. (Moscow, Russia)
S.S. KOZLOV, MD, Dr. Med. Sci., professor
(St. Petersburg, Russia)
I.V. NIKOLAEVA, MD, Dr. Med. Sci., Associate professor
(Kazan, Russia)
S.S. SMIRNOVA, Cand. Med. Sci., (Ekaterinburg, Russia)
T.G. SURANOVA, MD, Cand. Med. Sci., professor (Moscow, Russia)
G.R. KHASANOVA, MD, Dr. Med. Sci., professor (Kazan, Russia)
Yu.N. KHOMYAKOV, MD, Cand. Med. Sci., Dr. Biol. Sci.
(Moscow, Russia)
O.V. SHAMSHEVA, MD, Dr. Med. Sci., professor (Moscow, Russia)
M.Z. SHAKHMARDANOV, MD, Dr. Med. Sci., professor (Moscow, Russia)

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Умбетова К.Т., Арутюнова Д.Д., Герасимов А.Н., Белая О.Ф., Малов В.А., Пшеничная Н.Ю.** Использование компьютерных методик для оптимизации диагностики туберкулёза у ВИЧ-инфицированных пациентов на стадии вторичных заболеваний 236
- Селянская Н.А., Левченко Д.А., Егиазарян Л.А., Пасюкова Н.И.** Гетерогенность по признаку антибиотикочувствительности и генотипу штаммов холерных вибрионов Эль-Тор, выделенных из объектов окружающей среды на территории России 246
- Фомичева А.А., Пименов Н.Н., Комарова С.В., Уртиков А.В., Паевская О.А., Цапкова Н.Н., Чуланов В.П.** Эпидемиологические особенности гепатита В в Российской Арктике 253

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

- Волчкова Е.В., Белая О.Ф., Умбетова К.Т., Пшеничная Н.Ю., Малов В.А., Коннова Ю.А.** Возможности современных методов лабораторной диагностики в изучении вирусного гепатита А 264
- Волчкова Е.В.** Практические замечания о водобоязни. Сочинение доктора, статского советника и кавалера Енегольма 269

ORIGINAL STUDY ARTICLES

- Umbetova K.T., Arutyunova D.D., Gerasimov A.N., Belaya O.F., Malov V.A., Pshenichnaya N.Yu.** The use of computer techniques to optimize the diagnosis of tuberculosis in HIV-infected patients at the secondary diseases stage
- Selyanskaya N.A., Levchenko D.A., Egiazaryan L.A., Pasyukova N.I.** Heterogeneity by antibiotic sensitivity and genotype of *Vibrio Cholerae* El Tor strains isolated from environmental objects in Russia
- Fomicheva A.A., Pimenov N.N., Komarova S.V., Urtikov A.V., Paevskaya O.A., Tsapkova N.N., Chulanov V.P.** Epidemiological features of hepatitis B in the Russian Arctic

CASE REPORTS

- Volchkova E.V., Belaya O.F., Umbetova K.T., Pshenichnaya N.Yu., Malov V.A., Konnova Yu.A.** Possibilities of modern methods of laboratory diagnostics in the study of viral hepatitis A
- Volchkova E.V.** Practical remarks on hydrophobia (Rabies): publication of Enegolm, Medical Doctor, State Counselor and Chevalier of Russian Empire

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

К.Т. Умбетова¹, Д.Д. Арутюнова¹, А.Н. Герасимов¹, О.Ф. Белая¹, В.А. Малов¹, Н.Ю. Пшеничная²

¹ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

² Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии, Москва, Российская Федерация

Использование компьютерных методик для оптимизации диагностики туберкулёза у ВИЧ-инфицированных пациентов на стадии вторичных заболеваний

Обоснование. Течение туберкулёза у ВИЧ-инфицированных пациентов не имеет значимых клинико-диагностических отличий от поражения органов и систем другой этиологии. Рост новых случаев сочетанной инфекции ВИЧ/туберкулёз обуславливает необходимость пересмотра диагностических подходов, их усовершенствование для повышения эффективности обследования и ведения ВИЧ-инфицированных пациентов в зависимости от стадии и показателей иммунного статуса.

Цель исследования — определить методом комплексной статистической обработки основные клинические и лабораторно-инструментальные критерии для совершенствования диагностики туберкулёза у ВИЧ-инфицированных пациентов на стадии вторичных заболеваний.

Материал и методы. Дизайн исследования носил ретроспективный характер. Объектом исследований были истории болезни 113 пациентов с ВИЧ-инфекцией на стадии вторичных заболеваний (классификация В.И. Покровского с соавт., 2006) с преимущественным поражением органов дыхания, находившихся на стационарном лечении в период с 2013 по 2016 г. Для статистического анализа использовали методы параметрической и непараметрической статистики, компьютерный анализ изображений с помощью программы Gradient (А.Н. Герасимов) для оценки возможности использования микро- и макропрепаратов тканей и органов больных ВИЧ-инфекцией.

Результаты. Методом корреляционной адаптометрии установлено, что нет существенных различий в клиническом течении у больных ВИЧ-инфекцией как с туберкулёзом различной локализации, так и с поражением органов дыхания другой этиологии. Применение многофакторных моделей вероятности позволило выявить диагностически значимые факторы риска летального исхода: больные с дальнейшим летальным исходом в 66,7% случаев предъявляли жалобы на боль в грудной клетке при дыхании ($p=0,004$), а также имели достоверно высокую скорость оседания эритроцитов — $77 \pm 1,99$ ($p=0,019$).

Заключение. Мультикомплексное инструментально-лабораторное обследование позволяет диагностировать туберкулёз различной локализации на начальной стадии развития. Применение компьютерных методик оптимизирует и унифицирует диагностический поиск у больных ВИЧ-инфекцией и определяет своевременную лечебную тактику.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция на стадии вторичных заболеваний; туберкулёз; компьютерный анализ; лучевая диагностика.

Для цитирования: Умбетова К.Т., Арутюнова Д.Д., Герасимов А.Н., Белая О.Ф., Малов В.А., Пшеничная Н.Ю. Использование компьютерных методик для оптимизации диагностики туберкулёза у ВИЧ-инфицированных пациентов на стадии вторичных заболеваний // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2020. Т. 25. № 6. С. 236–245. DOI: <https://doi.org/10.17816/EID82731>

К.Т. Umbetova¹, D.D. Arutyunova¹, A.N. Gerasimov¹, O.F. Belaya¹, V.A. Malov¹, N.Yu. Pshenichnaya²

¹ The First Sechenov Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

² Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russian Federation

The use of computer techniques to optimize the diagnosis of tuberculosis in HIV-infected patients at the secondary diseases stage

BACKGROUND: The course of tuberculosis in HIV-infected patients has no significant clinical and diagnostic differences from damage to organs and systems of other etiology. The growth of new cases of HIV/TB co-infection necessitates a revision of diagnostic approaches, their improvement in order to increase the efficiency of examination and management of HIV-infected patients, depending on the stage and indicators of the immune status.

AIM: Of the study was to determine by the method of complex statistical processing the main clinical and laboratory-instrumental criteria for improving the diagnosis of tuberculosis in HIV-infected patients at the stage of secondary diseases.

MATERIALS AND METHODS: The study design was retrospective. The object of the research was the case histories of 113 patients with HIV infection at the stage of secondary diseases (classification by V.I. Pokrovsky), of parametric and non-parametric statistics, computer analysis of images with the gradient program proposed by Dr. Sci. A.N. Gerasimov, to assess the possibility of using micro- and macro-preparations of tissues and organs of patients with HIV infection.

RESULTS: Using the method of correlation adaptometry, it was found that there are no significant differences in the clinical course of HIV-infected patients with tuberculosis of various localization, and with lesions of the respiratory organs of other etiology. The use of multivariate probability models made it possible to identify significant diagnostic risk factors for lethal outcome — 66.7% of patients with further lethal outcome complained of chest pain during breathing ($p=0.004$), and ESR was significantly accelerated in patients with a lethal outcome in the hospital — 77 ± 1.99 ($p=0.019$).

CONCLUSION: The multicomplex instrumental and laboratory examination makes it possible to diagnose tuberculosis of various localization at the initial stage of development. The use of computer techniques optimizes and unifies the diagnostic search in patients with HIV infection and determines the timely treatment tactics.

Keywords: HIV infection at the secondary diseases stage; tuberculosis; computer analysis; radiation diagnostics.

For citation: Umbetova KT, Arutyunova DD, Gerasimov AN, Belaya OF, Malov VA, Pshenichnaya NYu. The use of computer techniques to optimize the diagnosis of tuberculosis in HIV-infected patients at the secondary diseases stage. *Epidemiology and Infectious Diseases*. 2020;25(6):236–245. DOI: <https://doi.org/10.17816/EID82731>

Обоснование

Неуклонный рост числа больных ВИЧ-инфекцией — актуальная проблема здравоохранения во всём мире [1, 2]. По данным объединённой программы ООН по ВИЧ/СПИД ЮНЕЙДС (Joint United Nations Programme on HIV and AIDS, UNAIDS), в 2020 г. число людей, умерших от связанных со СПИДом болезней, составило 680 тыс. [480 000–1,0 млн] человек, причём туберкулёз лидирует среди летальных исходов у ВИЧ-позитивных лиц [1, 2].

У лиц, живущих с ВИЧ, меняется тип воспалительной реакции, в связи с чем туберкулёзный процесс утрачивает свою специфичность [3, 4], при этом туберкулёз приобретает клиническую картину неспецифической бактериальной инфекции, а характерный для него скиалогический симптомокомплекс — атипичный характер, в том числе может не выявляться на рентгенограммах [5–7].

Несмотря на расширение возможностей лучевой диагностики и молекулярной радиологии, существующие алгоритмы диагностического поиска туберкулёза у больных на разных стадиях ВИЧ-инфекции во многих странах, в том числе в Российской Федерации, недостаточно информативны. Рост новых случаев сочетанной инфекции ВИЧ/туберкулёз на фоне других оппортунистических инфекций обуславливает необходимость пересмотра диагностических подходов, их усовершенствование для повышения эффективности обследования и ведения ВИЧ-инфицированных пациентов в зависимости от стадии и показателей иммунного статуса.

Цель исследования выявление на основе комплексной статистической обработки клинических

и лабораторно-инструментальных унифицированных критериев для совершенствования диагностики туберкулёза у ВИЧ-инфицированных пациентов на стадии вторичных заболеваний.

Материал и методы

Дизайн исследования

Ретроспективное исследование.

Условия проведения

Исследование проведено на кафедре инфекционных болезней Института клинической медицины ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова), на базе ГБУЗ «Инфекционная клиническая больница № 2» (ГБУЗ ИКБ № 2) Департамента здравоохранения г. Москвы в период с 2017 по 2019 г.

Описание медицинского вмешательства

Проанализировано 113 историй болезни пациентов с ВИЧ-инфекцией на стадии вторичных заболеваний с преимущественным поражением органов дыхания, из них на стадии IVA — 1 больной, IVB — 28, IVB — 84. Пациенты (76 мужчин, 37 женщин) находились на стационарном лечении в ГБУЗ ИКБ № 2 в период с 2013 по 2016 г. Средний возраст пациентов составил $36,61 \pm 0,59$ (с колебаниями от 24 до 57) лет.

При обследовании пациентов применяли общемедицинские и специальные виды исследований согласно принятым стандартам обследования и лечения больных ВИЧ-инфекцией¹.

¹ Стандарт медицинской помощи больным болезнью, вызванной вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) (при оказании специализированной помощи); утв. приказом Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 9 июля 2007 г. No. 475. Режим доступа: https://xn--d1aaqkckg.xn--p1ai/files/STANDARTYI/01KLASS/prikaz_minzdravsocrazvitiya_rf_ot_09_07_2007_n_475.pdf. Дата обращения: 15.11.2020.

Этическая экспертиза

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, протокол № 07-17 от 13.09.2017 на основании требований Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» от июня 1964 г. с учётом критериев включения и исключения.

Статистический анализ

Для решения поставленных в работе задач проводили статистическую обработку данных с использованием методов параметрической и непараметрической статистики. Анализ клинических данных проводили методами статистической обработки с использованием программного обеспечения для ПК Microsoft Excel, IBM SPSS Statistics 23. Для выявления межгрупповых различий при условии нормального распределения количественного признака использовали *t*-критерий Стьюдента и дисперсионный анализ. Применимость методов параметрической статистики проверяли путём расчёта коэффициентов асимметрии и эксцесса. В случае отсутствия нормального распределения пользовались непараметрическим критерием χ^2 . Также применяли непараметрические критерии Манна–Уитни, Колмогорова–Смирнова, Краскела–Уоллиса. Для установления прямой или обратной корреляционной зависимости вычисляли коэффициент парной корреляции и его статистическую значимость. Для анализа связи числовых показателей использовали коэффициент корреляции Пирсона (r) и коэффициент ранговой корреляции Спирмена (ρ). Для всех критериев и тестов критический уровень значимости (если не оговорено иное) принимался равным 95%, т.е. нулевая гипотеза отвергалась при $p < 0,05$.

Для оценки особенностей течения туберкулёза использовали также кластерный анализ (вариант *K*-средних для нормализованных рангов). Для оценки степени изменения тяжести состояния пациентов в ходе лечения применяли метод корреляционной адаптометрии. Впервые был применён компьютерный анализ изображений

с помощью программы Gradient², предложенной докт. физ.-мат. наук А.Н. Герасимовым для оценки возможности использования микро- и макропрепаратов тканей и органов больных ВИЧ-инфекцией. Программа позволяет определить возможность применения формальных характеристик цветности изображения в диагностике степени поражения тканей лёгких и кишечника у пациентов с ВИЧ-инфекцией на стадии вторичных заболеваний. Прогнозирование индивидуальной вероятности исходов и осложнений проводили при помощи метода линейной регрессии, модифицированного докт. физ.-мат. наук А.Н. Герасимовым для данного клинического исследования и переведённого в компьютерную методику. Точность прогнозирования оценивали при помощи ROC-кривой.

Результаты

Объекты (участники) исследования

При анализе данных 113 больных основную группу составили пациенты с туберкулёзом различной локализации — 87 (77%), из них 36 (41,4%) с лёгочным туберкулёзом, 45 (51,7%) с туберкулёзом множественной локализации, включая органы дыхания, 6 (6,9%) с внелёгочным туберкулёзом.

У 26 ВИЧ-инфицированных больных с лихорадкой и подозрением на туберкулёз диагноз не подтвердился (рис. 1). У 22 больных диагностирована пневмония различной этиологии, в том числе пневмоцистная пневмония у 6 (5,3%), манифестная цитомегаловирусная (ЦМВ) инфекция с поражением лёгких у 5 (4,4%), пневмония смешанной этиологии у 7 (6,2%), из них ЦМВ + пневмоциста у 6; ЦМВ + грибковая у 1; у 4 (3,5%) пациентов этиологический фактор пневмонии не установлен.

Только у 1 больного диагностирован немикобактериальный туберкулёз кишечника; у 3 пациентов с туберкулёзом в анамнезе при обследовании не выявлено данных за активность туберкулёзного процесса.

При проведении рентгенографии органов грудной клетки (ОГК) 111 пациентам (98,2%) выявлены специфические изменения у 35 (32,1%); двум пациентам данное исследование не прово-

² Дистрибутив программы Gradient на сайте <http://imgmu.com/nau/spisokizo.html>.



Рис. 1. Распределение пациентов по диагнозам.

Fig. 1. Distribution of patients based on diagnosis.

дилось, поскольку в ранние сроки госпитализации развился летальный исход. Компьютерная томография (КТ) выполнена 51 больному (45,1% общего числа обследованных), у 31 (60,8% обследованных с помощью КТ) больного заподозрен туберкулёз.

При исследовании бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) у 48 больных (42,5% общего числа обследованных) в 12 (26,6%) случаях выявлена ДНК микобактерии туберкулёза. Кислотоустойчивые микобактерии выявлены в мокроте у 9 (10,7%) из 84 больных, в моче — у 1/55 (1,8%); в кале — у 3/65 (4,6%).

Люмбальная пункция проведена 27 больным, и только у 1 (3,7%) пациента в ликворе обнаружена ДНК микобактерии туберкулёза методом ПЦР. Диагноз на основании патоморфологического исследования биопсийного материала лимфатических узлов поставлен в 8 случаях.

При постановке диагноза туберкулёза среди лабораторно-инструментальных методов обследования лидирующее место отводится КТ, однако, учитывая неспецифический характер течения туберкулёзного процесса у больных ВИЧ-инфекцией, возникает необходимость дополнять его комплексным обследованием [8].

С целью детального анализа и комплексного клиничко-лабораторного и инструментального обследования больные ВИЧ-инфекцией были разделены на 5 групп. Основным принципом рас-

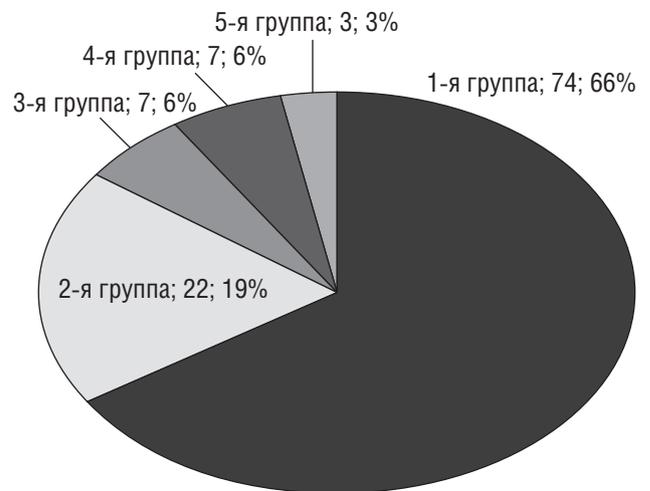


Рис. 2. Распределение пациентов по группам сравнения.

Fig. 2. Distribution of patients based on comparison groups.

пределения больных по группам служил различный характер поражения органов дыхания:

- 1) в 1-ю группу (74; 66%) включены больные туберкулёзом органов дыхания и туберкулёзом других органов;
- 2) во 2-ю группу (22; 19%) — пациенты с пневмонией различной этиологии без туберкулёза;
- 3) в 3-ю группу (7; 6%) — пациенты с микст-инфекцией (туберкулёз органов дыхания и пневмония различной этиологии);
- 4) в 4-ю группу (7; 6%) — пациенты без патологии лёгких;
- 5) в 5-ю группу (3; 3%) — пациенты, имевшие в анамнезе туберкулёз различной локализации, в том числе органов дыхания, без признаков активности на момент данного обследования (рис. 2).

По возрасту и полу группы пациентов были сопоставимы.

При анализе состава 1-й группы установлено, что 26 (35,14%) пациентов находились на стадии IVAБ и 48 (64,86%) на стадии IVB; во 2-й группе — 1 (4,55%) больной на стадии IVAБ и 21 (95,45%) на стадии IVB; в 3-й группе — 1 (14,29%) больной на стадии IVAБ и 6 (85,71%) на стадии IVB; в 4-й группе — 7 (100%) больных на стадии IVB; в 5-й группе — 1 (33,33%) больной на стадии IVAБ и 2 (66,67%) на стадии IVB.

Дыхательная недостаточность выявлялась у 40,91% больных 2-й группы, 28,57% — 3-й группы, 9,46% — 1-й группы.

Среди оппортунистических заболеваний у больных ВИЧ-инфекцией на стадии вторичных заболеваний во всех 5 сравниваемых группах наиболее часто диагностировали орофарингеальный кандидоз (до 100%) и цитомегаловирусную инфекцию (до 100%). Кандидоз пищевода наблюдали у больных всех исследуемых групп (от 17,81 до 71,43% случаев).

Больные 2; 3 и 4-й групп имели глубокий иммунодефицит (уровень CD4+-лимфоцитов <100 кл/мкл), причём самый низкий уровень CD4+-лимфоцитов выявлен у больных 2-й группы (44,68±16,10 кл/мкл). У больных 5-й группы уровень CD4+-лимфоцитов (353,0±162,58 кл/мкл) был достоверно выше, чем у больных 2; 3 и 4-й групп, что не противоречит общепринятым данным о развитии туберкулёза при уровне CD4+-лимфоцитов от 350 кл/мкл у больных ВИЧ-инфекцией [9].

У больных всех сравниваемых групп уровень CD8+-лимфоцитов (кл/мкл) был в пределах референсных значений, иммунорегуляторный индекс (CD4+/CD8+) — в диапазоне от 0,34 до 0,07.

У больных всех сравниваемых групп определялась высокая вирусная нагрузка РНК ВИЧ (копий/мл), при этом наиболее высокая — у пациентов 3-й (1291970,50±703042,61 копий/мл) и 4-й (1862145,29±756493,26 копий/мл) групп, что соответствует патогенетическим механизмам: оппортунистические инфекции, такие как пневмоцистная пневмония и манифестная цитомегаловирусная инфекция, активизируются на фоне глубокого иммунодефицита и роста вирусной нагрузки РНК ВИЧ в результате отсутствия антиретровирусной терапии.

Основные результаты исследования

Между группами пациентов выявлены достоверные различия следующих данных: метода КТ ($p=0,028$), ПЦР ДНК ЦМВ в крови ($p=0,004$), ПЦР ДНК ЦМВ в плазме + рентгенография ОГК ($p=0,002$), ПЦР ДНК ЦМВ в плазме + рентгенография ОГК + КТ ($p=0,017$), ПЦР ДНК ЦМВ в крови + ПЦР ДНК ЦМВ в БАЛ + КТ ($p < 0,001$), грибы рода *Candida* в мокроте + КТ + клиническая картина ($p=0,004$), ПЦР ДНК *Pneumocystis jirovecii* в БАЛ + КТ ($p=0,013$), кислотоустойчивые микобактерии в кале + клинико-anamnestические данные ($p=0,004$), туберкулёз в анам-

незе ($p < 0,001$), летальный исход в стационаре без вскрытия ($p=0,004$).

На основании данных рентгенографии ОГК чаще диагноз устанавливался у больных 3-й (28,57%) и 1-й (27,03%) групп. При помощи КТ наиболее часто изменения в лёгких регистрировались среди больных 1-й и 5-й групп — у 35,14 и 33,33% соответственно ($p=0,001$). Суммируя эти данные, можно сделать вывод, что при широком применении метода рентгенографии ОГК, который входит в стандарт обследования больных ВИЧ-инфекцией, КТ ОГК является наиболее информативной для диагностики туберкулёза и других патологических процессов органов дыхания у данной группы больных.

Исследование БАЛ методом ПЦР наиболее часто проводили у пациентов 2-й группы в сравнении с другими группами ($p < 0,001$).

У 100% больных 3-й группы выявлены признаки пневмонии на фоне туберкулёзного процесса, и диагностирован туберкулёз врачом-фтизиатром на основании данных комплексного обследования при отсутствии рентгенологических признаков. Признаки пневмонии на рентгенограмме выявлены у 77,27% больных 2-й группы. Признаки специфического процесса (туберкулёз?) на рентгенограмме выявлены у больных 1-й группы в 41,1% случаев ($p < 0,001$) и на снимках КТ у 24 (32,4%) из 74 человек. Отсутствие данных за наличие специфического процесса на рентгеновских снимках не может являться достоверным признаком и не исключает диагноз туберкулёза у больных ВИЧ-инфекцией на стадии вторичных заболеваний.

Методами параметрической (дисперсионный анализ) и непараметрической (критерий Краскела–Уоллиса, коэффициент корреляции Спирмена) статистики получены достоверные различия в показателях таких переменных, как «длительность пребывания в стационаре (койко-день)» ($p < 0,001$) и «диагноз поставлен на день госпитализации» ($p=0,023$). У больных 2-й и 4-й групп средние значения длительности госпитализации были больше, чем в других группах сравнения.

Факторы риска летального исхода рассчитывали с использованием многофакторных моделей вероятности летального исхода. Из 113 больных ВИЧ-инфекцией выписаны или переведены в специализированную клинику 80,53% пациентов. Летальный исход развился в 19,46% случаев, из них 11,50% пациентов умерли в стационаре,

7,96% — вне стационара после выписки. Установлено, что 100% больных 5-й группы были выписаны из стационара под амбулаторное наблюдение специалистов центра СПИД; 85,7% больных 3-й группы и 90,5% (67 из 74) пациентов 1-й группы переведены в туберкулёзную больницу для дальнейшего обследования.

Анализируя результаты пребывания больных в стационаре, мы выявили диагностически значимые факторы неблагоприятного исхода. Так, жалобы на боль в грудной клетке при дыхании предъявляли 66,7% больных с дальнейшим летальным исходом после выписки/перевода ($p=0,004$), в то время как у пациентов с летальным исходом в стационаре была достоверно ускорена СОЭ ($p=0,019$).

Особый интерес представляют данные, полученные нами при анализе различий в клинических характеристиках пациентов с летальным исходом ($n=22$) в сопоставлении с пациентами с исходом «выписан/переведён» ($n=91$). Данные анамнеза и результаты исследований пациентов были разделены на группы. Для оценки характера и уровня связей показателей с группами сравнения и исходами пребывания больных в стационаре мы использовали кластерный анализ К-средние [10].

Для каждой группы переменных был проведён кластерный анализ с делением пациентов

на 2 и 5 групп. Далее было рассчитано совместное распределение с делением по кластерам и исходам и по кластерам и группам сравнения. Для каждой группы переменных были выделены следующие показатели: терапия и её характер, анамнез, сопутствующие заболевания и оппортунистические инфекции, клинические проявления и осложнения, количественные лабораторные показатели, количественные и качественные лабораторные показатели, иммунный статус, рентгенография ОГК, клинико-анамнестические данные.

Для многих групп переменных связи между номером кластера и группой сравнения статистически достоверны, но нет достоверных связей между группами переменных (сопутствующие заболевания и оппортунистические инфекции, клинические проявления и осложнения), что ещё раз подтверждает высказанные ранее предположения об отсутствии патогномичных признаков оппортунистических инфекций у ВИЧ-инфицированных больных (табл. 1).

Принимая во внимание низкий уровень связи между летальным исходом и характеристиками больного, рассчитан прогноз летального исхода с учётом числа больных с летальным исходом — 19,46% общего числа всех больных.

Таблица 1. Совместное распределение групп сравнения и номера кластера с делением на 2 и 5 кластеров при кластеризации по разным группам переменных

Table 1. Joint distribution of comparison groups and cluster numbers with division into 2 and 5 clusters when clustering according to different groups of variables

Группа переменных	Число переменных	Число кластеров	df	хи-квадрат	<i>p</i>
Терапия и ее характер	4	2	4	19,949	0,001
		5	16	47,542	<0,001
Анамнез	8	2	4	13,097	0,011
		5	16	38,639	0,001
Сопутствующие заболевания и оппортунистические инфекции	27	2	4	1,073	0,899
		5	16	11,114	0,802
Клинические проявления и осложнения	59	2	4	1,073	0,899
		5	16	24,895	0,072
Количественные лабораторные показатели	25	2	4	1,599	0,809
		5	16	11,671	0,766
Количественные и качественные лабораторные показатели	62	2	4	24,884	<0,001
		5	16	44,499	<0,001
Иммунный статус и ВН	7	2	4	11,934	0,018
		5	16	27,94	0,032
Рентгенография органов грудной клетки	2	2	4	4,718	0,317
		5	16	0,34361	0,005
Клинико-анамнестические данные	27	2	4	1,073	0,899
		5	16	11,114	0,802

Для оценки вероятности летального исхода рассчитаны коэффициенты прогноза летального исхода по методу линейной регрессии [11, 12], модифицированному докт. физ.-мат. наук А.Н. Герасимовым для данного клинического исследования и переведённому в автоматизированную программу. При расчёте коэффициентов прогноза летального исхода установлено, что чем выше уровень фибриногена на момент начала госпитализации, тем лучше прогноз выживаемости пациента, а высокий уровень других переменных повышает вероятность летального исхода, например нарушение диуреза — анурия.

Модифицированный для данного клинического исследования расчёт величины прогноза позволит автоматизированно спрогнозировать вероятность летального исхода (табл. 2) и, соответственно, скорректировать терапию для предупреждения развития возможного неблагоприятного исхода.

У больных ВИЧ-инфекцией клиническая картина туберкулёза, как правило, не имеет типичных клинических проявлений, не зависит от локализации специфического процесса, поэтому для оценки состояния и динамики течения инфекционного процесса им проводилась корреляционная адаптометрия. Нами получено отсутствие выраженной связи клинических проявлений и жалоб у больных, а также отсутствие выраженной связи показателей иммунного статуса и вирусной нагрузки у больных как с туберкулёзом различной локализации, так и с другим этиологическим фактором поражения органов дыхания.

У всех исследуемых больных среднее количество CD4-лимфоцитов составило $109,82 \pm 15,3$ кл/мкл при среднем значении вирусной нагрузки РНК ВИЧ $905118,27 \pm 163839,6$ коп/мл (Ме 341151,0), что обусловлено прогрессированием иммуносупрессии у больных ВИЧ-инфекцией на стадии вторичных заболеваний.

Степень поражения ткани лёгких и кишечника у пациентов с ВИЧ-инфекцией на стадии

вторичных заболеваний оценивали при помощи автоматизированной программы Gradient, предложенной докт. физ.-мат. наук А.Н. Герасимовым (<http://imgmu.com/nau/spisokizo.html>). Изображения макро- и микропрепаратов секционного материала ткани лёгкого и кишечника, полученные от 13 больных ВИЧ-инфекцией с преимущественным поражением органов дыхания (30 изображений, из них 8 макро- и 22 микропрепарата), анализировали, рассчитывая распределение по цвету точек изображения и скорость изменения цвета точек при изменении их положения (рис. 3).

При использовании программы Gradient были получены различия в исследованных характеристиках изображений, что позволяет использовать их в диагностике, искать статистически достоверные связи между изображениями и гистологическими изменениями, а также может служить основой прогноза течения заболевания.

При сравнении изображений микропрепаратов ткани лёгких пациентов с туберкулёзом и нетипичными микобактериозами не выявлено различий величины ρ^2 , и при сравнении внутри группы больных с нетипичными микобактериозами так же не выявлено различий. При сравнении суммы этих двух подгрупп с другими изображениями микропрепаратов лёгких выявлено, что изображения в группе больных туберкулёзом и нетипичными микобактериозами более гомогенны, чем изображения лёгких при других нозологических формах.

При сравнении фрагментов изображений микропрепаратов ткани лёгких пациентов с бактериальной пневмонией различия в среднем меньше, чем при сравнении изображений препаратов пациентов с бактериальной пневмонией и другими вариантами поражений лёгких, а также между другими вариантами небактериальной этиологии друг с другом. Полученные результаты свидетельствуют, что выявленные различия в исследованных характеристиках изображений можно применять в диагностике, а поиск статистически

Таблица 2. Перевод величины прогноза в вероятность летального исхода

Table 2. Converting the forecast value into the probability of death

Величина прогноза	Летальный исход			Летальность, %
	нет	да	всего	
До 0,3	92	3	95	3,16
0,3–0,7	5	4	9	44,44
От 0,7	0	4	4	100,00
	97	16	113	14,16

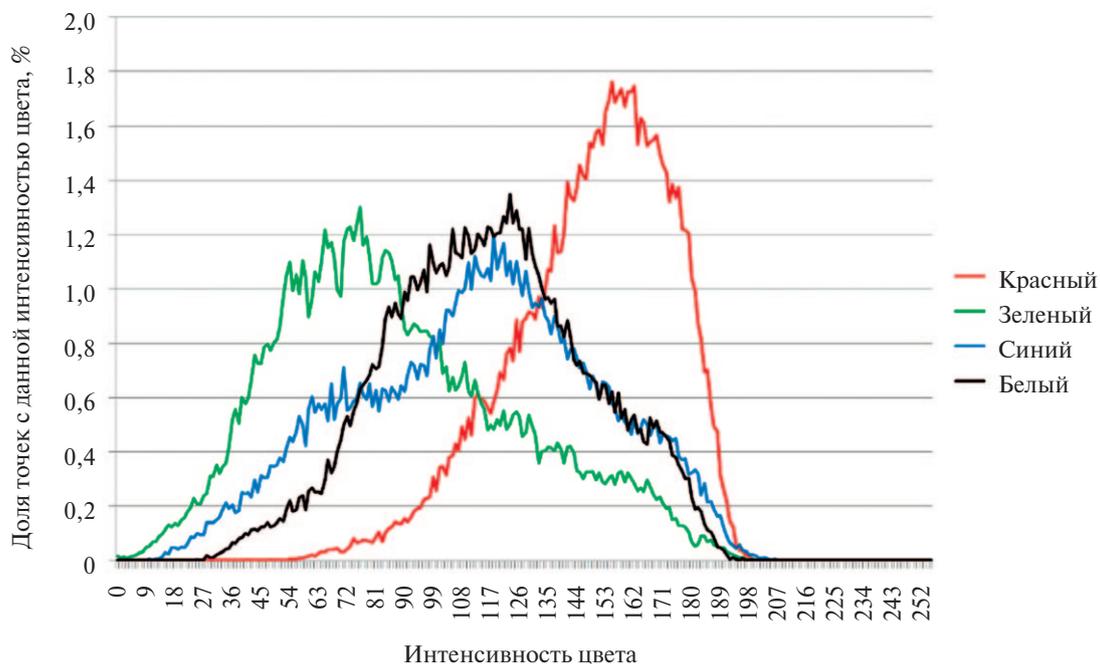


Рис. 3. Распределение по интенсивности цветов точек.

Fig. 3. Distribution by intensity of colors of points.

достоверных связей между изображениями и гистологическими изменениями позволит прогнозировать течение заболевания.

Обсуждение

При проведении статистической обработки совокупности всех клинико-лабораторных и инструментальных данных установлено, что наиболее часто изменения в органах дыхания выявлялись при комплексном инструментальном обследовании (рентгенография ОГК и КТ): у 100,00% ВИЧ-инфицированных больных 5-й группы, 95,45% — 2-й группы, 91,89% — 1-й группы, 50% — 3-й группы. Полученные данные статистического анализа демонстрируют большую информативность применения двух инструментальных методов обследования по сравнению с результатами одного метода, что позволяет верифицировать диагноз в течение первых дней госпитализации.

У пациентов 4-й группы в сравнении с больными других групп диагноз чаще подтверждался методом ПЦР и бактериоскопическим методом — 28,57 и 14,29% соответственно. Согласно полученным данным, у больных ВИЧ-инфекцией с поражением органов дыхания ПЦР-диагностика более информативна в сравнении с бактериоско-

пическим методом. В то же время у ряда больных с положительным результатом бактериоскопического исследования получены отрицательные результаты ПЦР. Следовательно, одновременное применение двух лабораторных методов обследования (ПЦР-диагностика и бактериоскопия) является более информативным для постановки диагноза в ранние сроки заболевания в сопоставлении с результатами, полученными при применении только одного из методов.

При совместном применении ПЦР-диагностики и инструментальных методов обследования диагноз подтверждали достоверно чаще у больных 2-й группы — 72,73% ($p < 0,001$).

В ходе исследования установлено, что одновременное использование бактериоскопии, ПЦР-диагностики и инструментальных методов обследования одинаково информативно у больных 3-й (14,29%), 4-й (14,29%) и 1-й (13,51%) групп.

Установлены статистически достоверные связи кластеров с группами сравнения (все группы наблюдения) и группами переменных показателей, такими как клинические проявления и осложнения, количественные лабораторные показатели, иммунный статус/вирусная нагрузка и результаты рентгенологического исследования

ОГК, которые доказывают, что по мере прогрессирования иммунодефицита клиническая картина оппортунистических заболеваний у больных ВИЧ-инфекцией теряет характерные клинико-патогенетические особенности.

Результаты проведённого нами анализа, полученные при использовании компьютерной программы Gradient, демонстрируют возможность разработки автоматизированной методики, которая на предварительном этапе обработки изображений поможет распознать характерные изменения в тканях органов для каждой нозологии, тем самым уменьшая объём работы врача-гистолога.

Заключение

Результаты комплексного исследования свидетельствуют, что выявленные и унифицированные при статистической обработке клинические и лабораторные данные для больных ВИЧ-инфекцией на стадии вторичных заболеваний не отличаются при лёгочных и внелёгочных формах туберкулёза, а также при поражении органов дыхания другим этиологическим фактором. Диагностика туберкулёза различной локализации на начальной стадии развития возможна при мультикомплексном инструментально-лабораторном обследовании.

Разработанный с применением метода компьютерного анализа алгоритм прогноза вероятности исхода у больных ВИЧ-инфекцией на стадии вторичных заболеваний позволит своевременно скорректировать лечение и повысить его эффективность на ранних этапах патологического процесса.

Проведённая оценка потенциальной эффективности компьютерного анализа изображений открывает возможности распознавания характерных изменений при разных нозологиях, что позволит повысить эффективность и унифицировать работу врача-гистолога, а также исключит субъективизм при оценке гистологических препаратов.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов

интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. К.Т. Умбетова — концепция и план исследования; Д.Д. Арутюнова — сбор данных; А.Н. Герасимов, К.Т. Умбетова, Д.Д. Арутюнова — анализ данных и выводы; К.Т. Умбетова, О.Ф. Белая, В.А. Малов, Н.Ю. Пшеничная — подготовка рукописи. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Authors' contribution. K.T. Umbetova — research concept and plan; D.D. Arutyunova — data collection; A.N. Gerasimov, K.T. Umbetova, D.D. Arutyunova — data analysis and conclusions; K.T. Umbetova, O.F. Belaya, V.A. Malov, N.Yu. Pshenichnaya — preparation of the manuscript. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

ЛИТЕРАТУРА

- UNAIDS report shows that people living with HIV face a double jeopardy, HIV and COVID-19, while key populations and children continue to be left behind in access to HIV services. Режим доступа: <http://www.unaids.org/en>. Дата обращения: 15.11.2020.
- Официальный сайт Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. Режим доступа: <https://rosпотребнадзор.ru>.
- Зими́на В.Н., Васи́льева И.А., Кра́вченко А.В., и др. Диагностика туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией // Туберкулез и болезни легких. 2014. № 10. С. 3–10. doi: 10.21292/2075-1230-2014-0-10-87-92
- Пантелеев А.М. Туберкулез органов дыхания у больных ВИЧ-инфекцией // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессия. 2010. Т. 2, № 1. С. 16–22.
- Покровский В.В. ВИЧ-инфекция и СПИД. Национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2013. С. 144–146.
- Мордык А.В., Пузырева Л.В., Десенко А.С., Русанова Н.Н. Туберкулез центральной нервной системы и мозговых оболочек в Омской области за 2009–2012 годы // Медицина и образование в Сибири. 2013. № 5. С. 10–14.
- Mathur M., Badhan RK., Kumari S., et al. Radiological manifestations of pulmonary tuberculosis — a comparative study between immunocompromised and immunocompetent patients // J Clin Diagn Res. 2017. Vol. 11, N 9. P. TC06–TC09. doi: 10.7860/JCDR/2017/28183.10535
- Boyle D. Tuberculosis Diagnostics Technology and Market Landscape. 5th Edition. Vernier: World Health Organization Unitaidd Secretariat, 2017.

9. UNAIDS calls for an integrated approach to HIV and TB services. GENEVA, 2 March 2012. Режим доступа: http://www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/pressstatement/2012/03/20120302_PS_HIV_TB_en.pdf. Дата обращения: 15.11.2020.
10. Герасимов А.Н. Медицинская статистика. Москва: МИА; 2007. 480 с.
11. Багдасаров В.В., Багдасарова Е.А., Герасимов А.Н., и др. Возможности прогнозирования исхода острой интестинальной ишемии в рамках многофакторного регрессионного анализа // Хирургическая практика. 2015. № 3. С. 39–46.
12. Голубь А.В., Бокарев И.Н., Попова Л.В., и др. Модель расчета риска венозных тромбозов // Российский кардиологический журнал. 2019. Т. 24, № 5. С. 37–43. doi: 10.15829/1560-4071-2019-5-37-43.
4. Pantelev AM. Tuberculosis of the respiratory organs in patients with HIV infection. *HIV Infection Immunosuppression*. 2010;2(1):16–22. (In Russ).
5. Pokrovsky VV. HIV infection and AIDS. National leadership. Moscow: GEOTAR-Media; 2013. P. 144–146. (In Russ).
6. Mordyk AV, Puzyreva LV, Desenko AS, Rusanova NN. Tuberculosis of the central nervous system and meninges in the Omsk region for 2009–2012. *Medicine Education in Siberia*. 2013;(5):10–14. (In Russ).
7. Mathur M, Badhan RK, Kumari S, et al. Radiological manifestations of pulmonary tuberculosis — a comparative study between immunocompromised and immunocompetent patients. *J Clin Diagn Res*. 2017;11(9):TC06–TC09. doi: 10.7860/JCDR/2017/28183.10535
8. Boyle D. Tuberculosis Diagnostics Technology and Market Landscape. 5th Edition. Vernier: World Health Organization Unitaidd Secretariat, 2017.
9. UNAIDS calls for an integrated approach to HIV and TB services. GENEVA, 2 March 2012. Available from: http://www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/pressstatement/2012/03/20120302_PS_HIV_TB_en.pdf. Accessed: 15.11.2020.
10. Gerasimov A.N. Medical statistics. Moscow: MIA; 2007; p. 480
11. Bagdasarov VV, Bagdasarova EA, Gerasimov AN, et al. Possibilities of predicting the outcome of acute intestinal ischemia in the framework of multivariate regression analysis. *Surgical Practice*. 2015;(3):39–46.
12. Golub AV, Bokarev IN, Popova LV, et al. A model for calculating the risk of venous thrombosis. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(5): 37–43. (In Russ). doi: 10.15829/1560-4071-2019-5-37-43.

REFERENCES

1. UNAIDS report shows that people living with HIV face a double jeopardy, HIV and COVID-19, while key populations and children continue to be left behind in access to HIV services. Available from: <http://www.unaids.org/en>. Accessed: 15.11.2020.
2. Official website of the Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-being. Available from: <https://rosпотребнадзор.ru>.
3. Zimina VN, Vasilyeva IA, Kravchenko AV, et al. Diagnosis of tuberculosis in patients with HIV infection. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2014;(10):3–10. (In Russ). doi: 10.21292/2075-1230-2014-0-10-87-92

ОБ АВТОРАХ

***Умбетова Карина Туракбаевна**, д.м.н., профессор;
адрес: Россия, 119991, Москва, Трубетцкая ул., 8, стр. 2;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0902-9267>;
eLibrary SPIN: 3197-9205; **e-mail:** karinasara@inbox.ru

Арутюнова Дарья Дмитриевна, к.м.н.;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0058-7748>;
eLibrary SPIN: 6185-7910; **e-mail:** dashulka_555@mail.ru

Герасимов Андрей Николаевич, д.ф.-м.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4549-7172>;
eLibrary SPIN: 4742-1459; **e-mail:** andr-gerasim@yandex.ru

Белая Ольга Федоровна, д.м.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2722-1335>;
eLibrary SPIN: 3921-7227; **e-mail:** ofbelaya@mail.ru

Малов Валерий Анатольевич, д.м.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6157-1654>;
eLibrary SPIN: 4790-8986; **e-mail:** valmalov@list.ru

Пшеничная Наталья Юрьевна, д.м.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2570-711X>;
eLibrary SPIN: 5633-7265; **e-mail:** natalia-pshenichnaya@yandex.ru

* Для корреспонденции / For correspondence

Поступила 06.10.2021
 Принята к печати 08.10.2021
 Опубликована 13.10.2021

Received 06.10.2021
 Accepted 08.10.2021
 Published 13.10.2021

AUTHORS' INFO

***Karina T. Umbetova**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
address: 8-2 Trubetskaya street, 119991 Moscow, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0902-9267>;
eLibrary SPIN: 3197-9205; **e-mail:** karinasara@inbox.ru

Daria D. Arutyunova, MD, Cand. Sci. (Med.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0058-7748>;
eLibrary SPIN: 6185-7910; **e-mail:** dashulka_555@mail.ru

Andrey N. Gerasimov, Dr. Sci. (Phys.-Math.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4549-7172>;
eLibrary SPIN: 4742-1459; **e-mail:** andr-gerasim@yandex.ru

Olga F. Belaya, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2722-1335>;
eLibrary SPIN: 3921-7227; **e-mail:** ofbelaya@mail.ru

Valeri A. Malov, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6157-1654>;
eLibrary SPIN: 4790-8986; **e-mail:** valmalov@list.ru

Natalia Yu. Pshenichnaya, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2570-711X>;
eLibrary SPIN: 5633-7265; **e-mail:** natalia-pshenichnaya@yandex.ru

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Н.А. Селянская, Д.А. Левченко, Л.А. Егиазарян, Н.И. Пасюкова

Ростовский-на-Дону ордена Трудового Красного Знамени научно-исследовательский противочумный институт Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Ростов-на-Дону, Российская Федерация

Гетерогенность по признаку антибиотикочувствительности и генотипу штаммов холерных вибрионов Эль-Тор, выделенных из объектов окружающей среды на территории России

Обоснование. Ежегодно во всём мире от болезней, передаваемых через воду, умирает 3,4 млн человек. Холера — одно из таких заболеваний. Ежегодно в мире регистрируется до 4 млн случаев этой инфекции, из них более чем 100 тыс. заканчиваются летальным исходом. Пластичность генома возбудителя холеры, мобильность генетических элементов, несущих факторы патогенности и антибиотикорезистентности, способствуют вариабельности и непредсказуемости спектра устойчивости, формированию новых фено- и генотипов. Один изолят *Vibrio cholerae* может содержать до 40 различных генов, которые могут придавать устойчивость к 22 антибиотикам, представляющим 9 различных классов противомикробных препаратов. Способность холерного вибриона к долгосрочному выживанию в водных экосистемах, в которых активно идёт обмен генетической информацией и могут возникать новые, имеющие потенциальные преимущества в адаптации микроорганизмов к неблагоприятным условиям экологические линии, подчёркивает сложность путей передачи этой инфекции и необходимость проведения исследований на уровне окружающей среды. Периодические завозы холеры на территорию Российской Федерации с/без распространения возбудителя инфекции, контаминация *V. cholerae* поверхностных водоёмов, используемых в качестве источников водоснабжения и с целью рекреационного водопользования, возможность реализации основного при холере (водного) пути распространения возбудителя инфекции свидетельствуют о необходимости проведения ежегодного мониторинга антимикробной резистентности в рамках эпидемиологического надзора за холерой с целью получения информации о распространении, характере и динамике резистентности в конкретный период времени на данной территории.

Цель исследования — анализ спектра антибиотикорезистентности штаммов холерных вибрионов серогруппы O1, выделенных из объектов окружающей среды на различных территориях Российской Федерации в 2020 г.

Материал и методы. Чувствительность/устойчивость 25 штаммов *V. cholerae* O1 El Tor, выделенных из объектов окружающей среды в Российской Федерации в 2020 г., к 13 антибактериальным препаратам определяли методом серийных разведений на плотной питательной среде в соответствии с МУК 4.2.2495-09. Генотипирование штаммов *V. cholerae* El Tor методом полимеразной цепной реакции проводили по 14 генам-мишеням с последующим кластерным анализом.

Результаты. У штаммов выявлены маркеры устойчивости к фуразолидону, триметоприму/сульфаметоксазолу, ампициллину, налидиксовой кислоте, цефтриаксону, которые образовали 5 фенотипов. ПЦР-генотипирование 14 генов-мишеней распределило штаммы на 5 генотипов (A1–A5), соответствующих определённым территориям. Профили антибиотикорезистентности в пределах одного генотипа у *V. cholerae* O1 El Tor, принадлежащих к разным территориям, были как одинаковыми, так и разными.

Заключение. Выявлены генотипическое разнообразие изолированных штаммов, вариабельность маркеров резистентности даже в одном регионе, что свидетельствует как об изменениях в популяции холерного вибриона, так и возможности циркуляции различных гено- и фенотипов, и подчёркивает важность постоянного наблюдения за данными патогенами.

Ключевые слова: холерные вибрионы O1 Эль-Тор; фенотипы антибиотикорезистентности; ПЦР-генотипирование.

Для цитирования: Селянская Н.А., Левченко Д.А., Егиазарян Л.А., Пасюкова Н.И. Гетерогенность по признаку антибиотикочувствительности и генотипу штаммов холерных вибрионов Эль-Тор, выделенных из объектов окружающей среды на территории России // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2020. Т. 25. № 6. С. 246–252. DOI: <https://doi.org/10.17816/EID81069>

N.A. Selyanskaya, D.A. Levchenko, L.A. Egiazaryan, N.I. Pasyukova

The Federal Government Health Institution Rostov-on-Don Plague Control Research Institute of the Federal Service for Surveillance in the Sphere of Consumers Rights Protection and Human Welfare, Rostov-on-Don, Russian Federation

Heterogeneity by antibiotic sensitivity and genotype of *Vibrio Cholerae* El Tor strains isolated from environmental objects in Russia

BACKGROUND: Waterborne diseases kill 3.4 million people worldwide each year. Cholera is one such disease. Up to 4 million cases of this infection occur in the world every year, leading to more than 100,000 deaths. The plasticity of the genome of the causative agent of cholera, the mobility of genetic elements carrying factors of pathogenicity and antibiotic resistance, contribute

to the variability and unpredictability of the spectrum of resistance, the formation of new pheno- and genotypes. A single *Vibrio cholerae* isolate can contain up to 40 different genes that can confer resistance to 22 antibiotics, representing nine different classes of antimicrobial drugs. The ability of *Vibrio cholerae* to long-term survival in aquatic ecosystems in which there is an active exchange of genetic information and new ecological lines may arise that have potential advantages in the adaptation of microorganisms to adverse conditions, emphasizes the complexity of the ways of transmission of this infection and the need for studies at the environmental level. Periodic deliveries of cholera to the territory of the Russian Federation with (without) the spread of the infectious agent, *V. cholerae* contamination of surface water bodies used as sources of water supply and for recreational water use, the possibility of implementing the main route for cholera (water) the pathway for the spread of the pathogen of the infection indicate the need for conducting annual monitoring of antimicrobial resistance as part of the epidemiological surveillance of cholera in order to obtain information on the distribution, nature and dynamics of resistance in a specific period of time in a given territory. **AIM:** Analysis of the spectrum of antibiotic resistance of *Vibrio cholerae* O1 serogroup strains isolated from environmental objects in various territories of the Russian Federation in 2020.

MATERIALS AND METHODS: 25 strains *V. cholerae* O1 El Tor, isolated from environmental objects in the Russian Federation in 2020. The sensitivity / resistance of the studied strains to 13 antibacterial drugs was determined by the method of serial dilutions on a solid nutrient medium in accordance with guidelines. PCR-genotyping of strains *V. cholerae* El Tor was performed for 14 target genes, followed by cluster analysis.

RESULTS: The strains showed resistance markers to furazolidone, trimethoprim/sulfamethoxazole, ampicillin, nalidixic acid, ceftriaxone, which formed 5 phenotypes. PCR-genotyping of 14 target genes divided the strains into five genotypes (A1–A5), corresponding to certain territories. The antibiotic resistance profiles within the same genotype in *V. cholerae* O1 El Tor belonging to different territories were both the same and different.

CONCLUSION: The genotypic diversity of isolated strains was revealed, the variability of resistance markers even in one region, which indicates both changes in the *V. cholerae* population and the possibility of circulation of various geno- and phenotypes, which emphasizes the importance of constant monitoring of these pathogens.

Key words: *Vibrio cholerae* O1 El Tor; antibiotic resistance phenotypes; PCR-genotyping.

For citation: Selyanskaya NA, Levchenko DA, Egiazaryan LA, Pasyukova NI. Heterogeneity by antibiotic sensitivity and genotype of *Vibrio Cholerae* El Tor strains isolated from environmental objects in Russia. *Epidemiology and Infectious Diseases*. 2020;25(6):246–252. DOI: <https://doi.org/10.17816/EID81069>

Обоснование

Ежегодно во всём мире от болезней, передаваемых через воду, умирает 3,4 млн человек [1]. Холера — одно из таких заболеваний. Ежегодно в мире возникает до 4 млн случаев этой инфекции, приводящих более чем к 100 тыс. смертей [2]. Пластичность генома возбудителя холеры, мобильность генетических элементов, несущих факторы патогенности и антибиотикорезистентности, способствуют вариабельности и непредсказуемости спектра устойчивости, формированию новых фено- и генотипов. Результаты исследований свидетельствуют о широком распространении антибиотикоустойчивости среди холерных вибрионов. Один изолят *Vibrio cholerae* может содержать до 40 различных генов, которые могут придавать устойчивость к 22 антибиотикам, представляющим 9 различных классов противомикробных препаратов [3].

Способность холерного вибриона к долгосрочному выживанию в водных экосистемах, в которых активно идёт обмен генетической информацией и могут возникать новые экологические линии с потенциальным преимуществом к адаптации микроорганизмов к неблагоприятным условиям, подчёркивает сложность путей передачи этой инфекции и необходимость про-

ведения исследований на уровне окружающей среды [4].

Периодические завозы холеры на территорию Российской Федерации с/без распространения возбудителя инфекции; контаминация *V. cholerae* O1 El Tor ctxA+tcpA+, *V. cholerae* O1 El Tor ctxA-tcpA+, *V. cholerae* O1 El Tor ctxA-tcpA- поверхностных водоёмов, используемых в качестве источников водоснабжения и с целью рекреационного водопользования, а также возможность реализации основного при холере (водного) пути распространения возбудителя инфекции [5] свидетельствуют о необходимости проведения ежегодного мониторинга антимикробной резистентности в рамках эпидемиологического надзора за холерой с целью получения информации о распространении, характере и динамике резистентности в конкретный период времени на данной территории. Эти данные могут быть использованы при разработке и внедрении более эффективных подходов к лечению, сдерживанию появления и распространения антимикробной резистентности на локальном, региональном, национальном и международном уровнях.

Цель исследования — анализ спектра антибиотикорезистентности штаммов холерных вибрионов серогруппы O1, выделенных из объектов

окружающей среды на различных территориях Российской Федерации в 2020 г.

Материал и методы

Штаммы

Из музея живых культур ФКУЗ «Ростовский-на-Дону ордена Трудового Красного Знамени научно-исследовательский противочумный институт» Роспотребнадзора были взяты штаммы *V. cholerae* O1 El Tor, выделенные в 2020 г. из объектов окружающей среды в Российской Федерации: Иркутской области (3 штамма), Удмуртской Республике (5 штаммов), Республике Татарстан (2 штамма), Ростовской области (9 штаммов), Забайкальском крае (4 штамма), Приморском крае и Республике Бурятия (по 1 штамму). Все штаммы не содержали гена холерного токсина *ctxA*; только 8 штаммов (Ростовская область) несли ген *tcrA*.

Антибактериальные препараты

Препараты отечественного производства: доксицилин, тетрацилин, левомицетин (хлорамфеникол), рифампицин, стрептомицин, канамицин, гентамицин, ампициллин, фуразолидон, ципрофлоксацин, триметоприм/сульфаметоксазол, цефтриаксон.

Препараты зарубежного производства: налидиксовая кислота (Невиграмон, Chinoïn, Венгрия).

Чувствительность/устойчивость изучаемых штаммов к антибактериальным препаратам определяли методом серийных разведений на плотной питательной среде: агар Мюллера–Хинтона, pH 7,5 (HIMEDIA, Индия). Посевная доза взвесей 16–18-часовых агаровых культур составляла $n \times 10^6$ м.к. по отраслевому стандарту мутности ФГБУ НЦЭСМП (ОСО-42-28-86). Интерпретацию результатов проводили в соответствии с МУК 4.2.2495-09 [6], используя контрольные антибиотикочувствительные штаммы: *V. cholerae* O1 El Tor P-5879 (*ctx+tcr+*, выделен от больного в Ростовской области в 1972 г.) и *V. cholerae* non O1/non O139 P-9741 (KM162) (*ctx-tcr-*, выделен из воды в Ростовской области в 1979 г.).

ПЦР-генотипирование штаммов *V. cholerae* El Tor проводили по 14 генам-мишеням с последующим кластерным анализом [7].

Результаты

Данные антибиотикограмм показали, что все изученные штаммы характеризовались чувствительностью к тетрациклам (тетрацилину и доксицилину), левомицетину, ципрофлоксацину, аминогликозидам (стрептомицину, канамицину, гентамицину) (рисунок).

Все холерные вибрионы Эль-Тор обладали устойчивостью либо пониженной чувствительностью к фуразолидону, а 16 штаммов — к триметоприму/сульфаметоксазолу. У 13 вибрионов выявлена резистентность к ампициллину, а у 5 — к налидиксовой кислоте либо к цефтриаксону. Спектр резистентности штаммов *V. cholerae* O1 El Tor (*ctxA-tcrA-*), выделенных из объектов окружающей среды на территории Российской Федерации в предыдущие годы (2005–2019), дополнительно включал стрептомицин, гентамицин, рифампицин, левомицетин с преобладанием устойчивости к фуразолидону и триметоприму/сульфаметоксазолу [8].

При отсутствии культур, чувствительных одновременно ко всем антибактериальным препаратам, взятым в исследование, холерные вибрионы по антибиотикоустойчивости распределились на 5 фенотипов и содержали от 1 до 6 маркеров антибиотикорезистентности (табл. 1).

Наибольшее количество штаммов (7) было нечувствительно к одному антибактериальному препарату (*Fur^r*). Пять штаммов несли по три и по шесть маркеров устойчивости. Свыше половины изолятов (16) характеризовались множественной антибиотикорезистентностью (к трём или более препаратам). Такие штаммы в настоящее время повсеместно распространены. Так, все *V. cholerae* O1 El Tor, выделенные из объектов окружающей среды в 2015–2016 гг. в Гане, были устойчивы к одному или нескольким из восьми использованных антибиотиков. Множественная устойчивость наблюдалась более чем в 97% случаев [9]. В Китае в 2018 г. около 57,6% экологических изолятов обладали 57 фенотипами множественной лекарственной устойчивости [10]; 99% штаммов *V. cholerae* в Индии были устойчивы более чем к двум антибиотикам [11].

С целью выявления сходств и различий между штаммами мы провели их ПЦР-генотипирование по 14 генам-мишеням, в результате чего штам-

Число штаммов

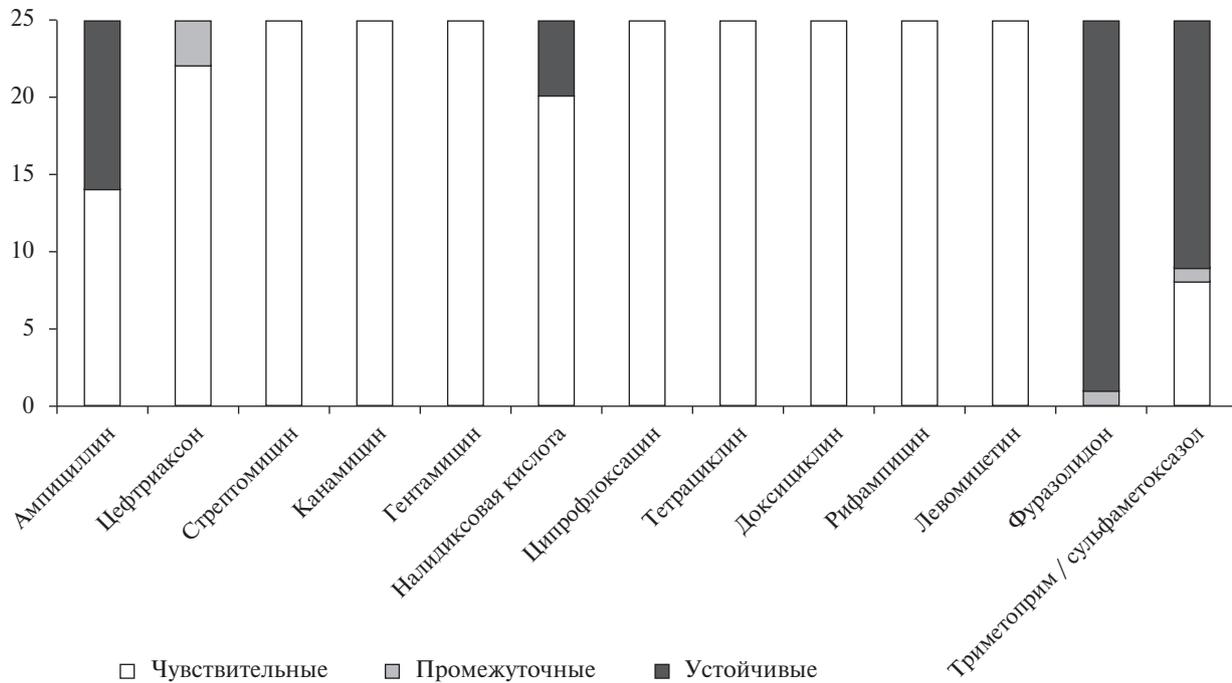


Рис. Чувствительность к антибактериальным препаратам культур холерных вибрионов Эль-Тор, выделенных в 2020 г.

Fig. Sensitivity to antibacterial drugs of *Vibrio cholerae* cultures El Tor, allocated in 2020.

Таблица 1. Фенотипы антибиотикорезистентности и ПЦР-генотипы штаммов *V. cholerae* O1 El Tor, выделенных на различных территориях Российской Федерации

Table 1. Antibiotic resistance phenotypes and Polymerase Chain Reaction-genotypes of strains *V. cholerae* O1 El Tor, allocated in various territories of the Russian

Число г-детерминант	Профили резистентности	Количество штаммов	ПЦР-генотип	Территории
1	<i>Fur^r</i>	1	A3	Республика Татарстан
		6	A1, A2	Ростовская область
2	<i>Fur^rAp</i>	1	A5	Иркутская область
		1	A2	Ростовская область
3	<i>Fur^rTmpSmz</i>	2	A3	Иркутская область
		1	A3	Удмуртская Республика
		2	A1, A2	Ростовская область
4	<i>Fur^rTmpSmzAp</i>	1	A3	Приморский край
		1	A3	Республика Татарстан
		4	A3	Удмуртская Республика
6	<i>Fur^rTmpSmzApCtrNal^r</i>	4	A3, A4	Забайкальский край
		1	A3	Республика Бурятия

Примечание. Устойчивость: *Fur^r* — к фуразолидону; *Tmp* — триметоприму; *Smz* — сульфаметоксазолу; *Nal^r* — налидиксовой кислоте, *Ap* — ампициллину, *Ctr* — цефтриаксону.

Note. Resistance: *Fur^r* — to furazolidone; *Tmp* — trimethoprim; *Smz* — sulfamethoxazole; *Nal^r* — nalidixic acid, *Ap* — ampicillin, *Ctr* — ceftriaxone.

мы распределились на 5 генотипов (A1–A5), соответствующих определённым территориям (см. табл. 1). Так, штаммы холерного вибриона, выделенные в 2020 г. в Ростовской области, бы-

ли отнесены к двум генотипам — A1 и A2. В Иркутской области и Забайкальском крае штаммы *V. cholerae* O1 имели генотипы A3 и A5, а также A3 и A4 соответственно. Самым распространён-

ным оказался генотип А3, который был выявлен у 13 штаммов, изолированных из объектов окружающей среды на 6 административных территориях России (Республики Бурятия, Татарстан, Удмуртия, Иркутская область, Забайкальский и Приморский края). Данный генотип характеризовался наличием генов системы секреции третьего типа, а также генов активатора и активного домена MARTX и маннозочувствительных пилей адгезии; остальные гены были представлены в различных сочетаниях (табл. 2).

Однако при проведении комплексного изучения биологических свойств путём распределения изолятов *V. cholerae* O1 на группы по критерию отличительных признаков (фенотипических и генотипических) установлено их распределение на 3 подгруппы:

- I — чувствительность к фагу Эль-Тор в диагностическом рабочем титре (ДРТ), принадлежность к серовару Инаба, генотип А3;
- II — устойчивость к фагу Эль-Тор, принадлежность к серовару Инаба, генотип А3;
- III — чувствительность к фагу Эль-Тор в ДРТ, принадлежность к серовару Огава, генотип А3.

Обсуждение

Таким образом, в пределах выявленных генотипов штаммы обладали индивидуальными особенностями. Возможно, это есть проявление генетических рекомбинаций, активно происходящих в водных экосистемах [4]. Холерные вибрионы способны изменять свой геном для структурирования метаболических процессов, развития лекарственной устойчивости, из-

Таблица 2. Генетическая характеристика штаммов холерных вибрионов O1 Эль-Тор, входящих в генотип А3

Table 2. Genetic characteristics of *Vibrio cholerae* strains O1 El Tor, included in the A3 genotype

Административная территория	№ штамма	Серовар	Фаголизабельность фаг Эль-Тор	Генотип	<i>rstA</i>	<i>tcpAelt</i>	<i>int</i>	<i>nanH</i>	<i>vce</i>	<i>rtxC</i>	<i>acd-rtxA</i>	<i>acd-vglG1</i>	<i>pbd-vglG3</i>	<i>vasK</i>	<i>vcsN2</i>	<i>vspD</i>	<i>mshA</i>	<i>stn/sto</i>	Подгруппа
Иркутская область	1-20	Инаба	ДРТ																I
Забайкальский край	100	Инаба	отр.																II
Иркутская область	2-20	Инаба	ДРТ																I
Республика Татарстан	50863	Инаба	ДРТ																
Удмуртская Республика	177	Инаба	отр.																II
Забайкальский край	2336	Инаба	ДРТ																I
Республика Бурятия	1557	Инаба	ДРТ	А3	-	-	+	+	-	+	+	-	+	+	+	+	+	-	
Удмуртская Республика	51	Инаба	отр.																
Удмуртская Республика	8/24Б	Инаба	отр.																
Удмуртская Республика	9/24Б	Инаба	отр.																II
Удмуртская Республика	12/24Б	Инаба	отр.																
Приморский край	541в-2020	Инаба	отр.																
Республика Татарстан	10349	Огава	ДРТ																III

Примечание. ДРТ — диагностический рабочий титр.

Note. ДРТ — diagnostic working title.

менения патогенных и других признаков, которые позволяют быстро адаптироваться к неблагоприятным условиям окружающей среды [12]. Имеются сообщения о постоянной смене генетических линий *V. cholerae* O1, циркулирующих в Калькутте (Индия) [13].

Сопоставив характеристики вибрионов по профилям антибиотикорезистентности, территориям выделения и ПЦР-генотипам, мы сделали вывод, что в пределах одного генотипа *V. cholerae* O1 El Tor, принадлежащих к разным территориям, могут обладать как одинаковой, так и разной чувствительностью. Так, штаммы генотипа A3 с фенотипом *Fur^rTmpSmzAp* изолированы в Приморском крае, Татарстане и Удмуртии. В то же время один штамм A3 из Удмуртской Республики обладал фенотипом *Fur^rTmpSmz*, а из Республики Татарстан — фенотипом *Fur^r*. Особенно отличались профили резистентности изолятов генотипа A3 из Забайкальского края и Республики Бурятия: эти штаммы обладали максимальным числом маркеров устойчивости (6), включая цефтриаксон и налидиксовую кислоту (см. табл. 1).

Фенотипы (*Fur^r* и *Fur^rTmpSmz*), аналогичные тем, которые были характерны для штаммов генотипа A3, выявлены и у вибрионов из Ростовской области, которые являлись самыми многочисленными в данном исследовании (9) и принадлежали к генотипам A1 или A2 (см. табл. 1).

Заключение

В проведённом исследовании выявлено генотипическое разнообразие изолированных штаммов, варибельность маркеров резистентности, появление одних и утрата других в короткий промежуток времени даже в одном регионе, что свидетельствует как об изменениях в популяции холерного вибриона, так и о возможности циркуляции различных гено- и фенотипов, что подчёркивает важность постоянного наблюдения за данными патогенами.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Authors' contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

ЛИТЕРАТУРА

1. Moehling T.J., Lee D.H., Henderson M.E., et al. A smartphone-based particle diffusometry platform for sub-attomolar detection of *Vibrio cholerae* in environmental water // *Biosens Bioelectron.* 2020. Vol. 167. P. 112497. doi: 10.1016/j.bios.2020.112497
2. Ali M., Nelson A.R., Lopez A.L., Sack D. Updated global burden of cholera in endemic countries // *PLoS Negl Trop Dis.* 2015. Vol. 9, N 6. P. e0003832. doi: 10.1371/journal.pntd.0003832
3. Wozniak R.A., Waldor M.K. Integrative and conjugative elements: mosaic mobile genetic elements enabling dynamic lateral gene flow // *Nat Rev Microbiol.* 2010. Vol. 8, N 8. P. 552–563. doi: 10.1038/nrmicro2382
4. Mavian C., Paisie T.K., Alam M.T., et al. Toxigenic *Vibrio cholerae* evolution and establishment of reservoirs in aquatic ecosystems // *Proc Natl Acad Sci USA.* 2020. Vol. 117, N 14. P. 7897–7904. doi: 10.1073/pnas.1918763117
5. Москвитина Э.А., Янович Е.Г., Куриленко М.Л., и др. Холера: мониторинг эпидемиологической обстановки в мире и России (2010–2019 гг.). Прогноз на 2020 г. // *Проблемы особо опасных инфекций.* 2020. № 2. С. 38–47. doi: 10.21055/0370-1069-2020-2-38-47
6. Методические указания 4.2.2495-09 «Определение чувствительности возбудителей опасных бактериальных инфекций (чума, сибирская язва, холера, туляремия, бруцеллез, сеп, мелиоидоз) к антибактериальным препаратам». Москва, 2009. 59 с.
7. Кругликов В.Д., Левченко Д.А., Водопьянов А.С., Непомнящая Н.Б. ПЦР-генотипирование нетоксигенных штаммов холерных вибрионов как один из подходов их актуализации в плане эпиднадзора за холерой // *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы.* 2018. № 2. С. 28–35. doi: 10.18565/epidem.2018.2.28-35
8. Селянская Н.А., Егизарян Л.А., Ежова М.И., и др. Анализ устойчивости к антибактериальным препаратам холерных вибрионов, выделенных из объектов окружающей среды в России в 2019 г. // *Антибиотики и химиотерапия.* 2021. Т. 66, № 3-4. С. 4–11. doi: 10.37489/0235-2990-2021-66-3-4-4-11
9. Abana D., Gyamfi E., Dogbe M., et al. Investigating the virulence genes and antibiotic susceptibility patterns of *Vibrio cholerae* O1 in environmental and clinical isolates in Accra, Ghana // *BMC Infect Dis.* 2019. Vol. 19, N 1. P. 76. doi: 10.1186/s12879-019-3714-z

10. Fu H., Yu P., Liang W., et al. Virulence, resistance, and genomic fingerprint traits of vibrio cholerae isolated from 12 species of aquatic products in shanghai, China // *Microb Drug Resist.* 2020. Vol. 26, N 12. P. 1526–1539. doi: 10.1089/mdr.2020.0269
11. Verma J., Bag S., Saha B., et al. Genomic plasticity associated with antimicrobial resistance in *Vibrio cholerae* // *Proc Natl Acad Sci USA.* 2019. Vol. 116, N 13. P. 6226–6231. doi: 10.1073/pnas.1900141116
12. Das B., Verma J., Kumar P., et al. Antibiotic resistance in *Vibrio cholerae*: Understanding the ecology of resistance genes and mechanisms // *Vaccine.* 2020. Vol. 38, Suppl. 1. P. A83–A92. doi: 10.1016/j.vaccine.2019.06.031
13. Imamura D., Morita M., Sekizuka T., et al. Comparative genome analysis of VSP-II and SNPs reveals heterogenic variation in contemporary strains of *Vibrio cholerae* O1 isolated from cholera patients in Kolkata, India // *PLoS Negl Trop Dis.* 2017. Vol. 11, N 2. P. e0005386. doi: 10.1371/journal.pntd.0005386

REFERENCES

1. Moehling TJ, Lee DH, Henderson ME, et al. A smartphone-based particle diffusometry platform for sub-attomolar detection of *Vibrio cholerae* in environmental water. *Biosens Bioelectron.* 2020;167:112497. doi: 10.1016/j.bios.2020.112497
2. Ali M, Nelson AR, Lopez AL, Sack D. Updated global burden of cholera in endemic countries. *PLoS Negl Trop Dis.* 2015; 9(6):e0003832. doi: 10.1371/journal.pntd.0003832
3. Wozniak RA, Waldor MK. Integrative and conjugative elements: mosaic mobile genetic elements enabling dynamic lateral gene flow. *Nat Rev Microbiol.* 2010;8(8):552–563. doi: 10.1038/nrmicro2382
4. Mavian C, Paisie TK, Alam MT, et al. Toxigenic *Vibrio cholerae* evolution and establishment of reservoirs in aquatic ecosystems. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2020;117(14):7897–7904. doi: 10.1073/pnas.1918763117
5. Moskvitina EA, Yanovich EG, Kurilenko ML, et al. Cholera: monitoring of epidemiological situation around the world

- and in Russia (2010–2019). Forecast for 2020. *Problems of Particularly Dangerous Infections.* 2020;(2):38–47. (In Russ). doi: 10.21055/0370-1069-2020-2-38-47
6. Guidelines 4.2.2495-09 Determination of the sensitivity of pathogens of dangerous bacterial infections (plague, anthrax, cholera, tularemia, brucellosis, sap, melioidosis) to antibacterial drugs. Moscow; 2009. 59 p. (In Russ).
7. Kruglikov VD, Levchenko DA, Vodopyanov AS, Nepomnyashchaya NB. PCR genotyping of non-toxigenic *Vibrio cholerae* strains as one of approaches to their actualization in terms of epidemiological surveillance of cholera. *Epidemiology and Infectious Disease. Current Issues.* 2018;(2):28–35. (In Russ). doi: 10.18565/epidem.2018.2.28-35
8. Selyanskaya NA, Egiazarjan IA, Ezhova MI, et al. Analysis of antibiotic resistance of *Vibrio cholerae* isolated from environmental objects in Russia in 2019. *Antibiotics and chemotherapy.* 2021;66 (3-4):4–11. (In Russ). doi: 10.37489/0235-2990-2021-66-3-4-4-11
9. Abana D, Gyamfi E, Dogbe M, et al. Investigating the virulence genes and antibiotic susceptibility patterns of *Vibrio cholerae* O1 in environmental and clinical isolates in Accra, Ghana. *BMC Infect Dis.* 2019;19(1):76. doi: 10.1186/s12879-019-3714-z
10. Fu H, Yu P, Liang W, et al. Virulence, resistance, and genomic fingerprint traits of vibrio cholerae isolated from 12 species of aquatic products in shanghai, China. *Microb Drug Resist.* 2020;26(12):1526–1539. doi: 10.1089/mdr.2020.0269
11. Verma J, Bag S, Saha B, et al. Genomic plasticity associated with antimicrobial resistance in *Vibrio cholerae*. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2019;116(13):6226–6231. doi: 10.1073/pnas.1900141116
12. Das B, Verma J, Kumar P, et al. Antibiotic resistance in *Vibrio cholerae*: Understanding the ecology of resistance genes and mechanisms. *Vaccine.* 2020;38(Suppl 1):A83–A92. doi: 10.1016/j.vaccine.2019.06.031
13. Imamura D, Morita M, Sekizuka T, et al. Comparative genome analysis of VSP-II and SNPs reveals heterogenic variation in contemporary strains of *Vibrio cholerae* O1 isolated from cholera patients in Kolkata, India. *PLoS Negl Trop Dis.* 2017; 11(2):e0005386. doi: 10.1371/journal.pntd.0005386

ОБ АВТОРАХ

***Селянская Надежда Александровна**, к.м.н.;
адрес: 344002, Ростов-на-Дону, ул. М. Горького, д. 117/40;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0008-4705>;
eLibrary SPIN: 7920-3340; e-mail: ppdn@inbox.ru

Левченко Дарья Александровна, к.м.н.;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4676-0377>;
eLibrary SPIN: 7896-9092; e-mail: levchenko_da@antiplague.ru

Егиазарян Лиана Альбертовна;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6350-065X>;
eLibrary SPIN: 1300-9523; e-mail: caturyanliana@mail.ru

Пасюкова Нина Ивановна;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1525-5693>;
eLibrary SPIN: 9950-9439; e-mail: ppdn@inbox.ru

* Для корреспонденции / For correspondence

Поступила 24.09.2021
Принята к печати 04.10.2021
Опубликована 11.10.2021

Received 24.09.2021
Accepted 04.10.2021
Published 11.10.2021

AUTHORS' INFO

***Nadeschda A. Selynskaya**, MD, Cand. Sci. (Med.);
address: 117/40 M. Gorkij street, 344002 Rostov-on-Don, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0008-4705>;
eLibrary SPIN: 7920-3340; e-mail: ppdn@inbox.ru

Daria A. Levchenko, MD, Cand. Sci. (Med.);
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4676-0377>;
eLibrary SPIN: 7896-9092; e-mail: levchenko_da@antiplague.ru

Liana A. Egiazarjan;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6350-065X>;
eLibrary SPIN: 1300-9523; e-mail: caturyanliana@mail.ru

Nina I. Pasyukova;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1525-5693>;
eLibrary SPIN: 9950-9439; e-mail: ppdn@inbox.ru

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

А.А. Фомичева¹, Н.Н. Пименов¹, С.В. Комарова¹, А.В. Уртиков¹, О.А. Паевская², Н.Н. Цапкова², В.П. Чуланов^{1, 2}

¹ Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний, Москва, Российская Федерация

² Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

Эпидемиологические особенности гепатита В в Российской Арктике

Обоснование. Гепатит В является актуальной медико-социальной проблемой в России.

Цель исследования — определить эпидемиологические особенности гепатита В на территории Российской Арктики.

Материал и методы. Проведён ретроспективный анализ заболеваемости острым гепатитом В и хроническими формами инфекции (хронический гепатит В и «носительство вируса гепатита В» суммарно) в 9 регионах Арктической зоны Российской Федерации (АЗРФ), 3 приарктических регионах (Ханты-Мансийский автономный округ, Магаданская область, Камчатский край) и Российской Федерации (РФ) с 1999 по 2019 г. Изучены показатели распространённости хронических форм инфекции и данные по вакцинации против гепатита В населения указанных территорий.

Результаты. С 1999 по 2019 г. показатель заболеваемости острым гепатитом В в приарктических регионах снизился в 166 раз (с 66,5 до 0,4 на 100 тыс. населения), в АЗРФ — в 74,5 раза (с 29,8 до 0,4), по РФ в целом — в 73 раза (с 43,8 до 0,6). Показатель заболеваемости хроническими формами за аналогичный период в АЗРФ снизился в 8,6 раза (с 140,1 до 16,3), в приарктических регионах — в 5,8 раза (с 116,6 до 20,0), по РФ в целом — в 5,7 раза (с 96,3 до 16,8). В 2018 г. показатели распространённости хронических форм в 9 регионах АЗРФ (697,3) и приарктических регионах (588,6) превысили среднероссийский уровень (352,1) в 1,98 и 1,67 раза соответственно. Своевременный охват вакцинацией против гепатита В детей в возрасте 12 мес в РФ, АЗРФ и приарктических регионах поддерживается на высоком уровне (более 90%) с 2004 г. Охват прививками детей до 17 лет включительно и взрослых до 35 лет включительно в 2019 г. также превысил 90% на всех изученных территориях.

Заключение. Несмотря на выраженное снижение заболеваемости острым гепатитом В и хроническими формами инфекции на территории Российской Арктики, наблюдаются высокие показатели распространённости хронического гепатита В, что свидетельствует о необходимости продолжения массовой вакцинации населения против гепатита В, повышения доступности диагностики заболевания и его возможных исходов, а также своевременного обеспечения всех пациентов противовирусным лечением.

Ключевые слова: гепатит; Арктика; эпидемиология; заболеваемость; распространённость; вакцинация.

Для цитирования: Фомичева А.А., Пименов Н.Н., Комарова С.В., Уртиков А.В., Паевская О.А., Цапкова Н.Н., Чуланов В.П. Эпидемиологические особенности гепатита В в Российской Арктике // *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2020. Т. 25. № 6. С. 253–263. DOI: <https://doi.org/10.17816/EID79692>

А.А. Fomicheva¹, N.N. Pimenov¹, S.V. Komarova¹, A.V. Urtikov¹, O.A. Paevskaya², N.N. Tsapkova², V.P. Chulanov^{1, 2}

¹ National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Moscow, Russian Federation

² The First Sechenov Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

Epidemiological features of hepatitis B in the Russian Arctic

BACKGROUND: Hepatitis B is an urgent medical and social problem in Russia.

AIM: To determine the epidemiological features of the hepatitis B in the Russian Arctic.

MATERIALS AND METHODS: We carried out a retrospective analysis of the incidence of hepatitis B (acute and chronic forms) in 9 Russian Arctic regions, 3 subarctic regions (Khanty-Mansiysk Autonomous Okrug, Magadan Region, Kamchatka Territory) and Russian Federation in 1999–2019. We also studied the prevalence of chronic hepatitis B and vaccination data against hepatitis B in these territories.

RESULTS: From 1999 to 2019 the incidence of acute hepatitis B in three subarctic regions decreased 166 times (from 66.5 to 0.4 per 100 thousand population), in the Arctic zone of 74.5 times (from 29.8 to 0.4 per 100 thousand population) and 73 times in Russia (from 43.8 to 0.6). The incidence of chronic hepatitis forms in the same period in the Arctic zone decreased by 8.6 times (from 140.1 to 16.3), 5.8 times in the subarctic regions (from 116.6 to 20.0) and 5.7 times in Russia (from 96.3 to 16.8). In 2018, the results of the prevalence of chronic hepatitis B in the Arctic zone (697.3) was higher than in Russia by 98% (352.1) and higher in the subarctic regions by 67% (588.6). Timely coverage of hepatitis vaccination in children aged 12 months in the Russian Federation, the Arctic zone and the subarctic regions is maintained at a high level (more than 90%) from 2004 in 2019. Coverage of children by vaccination to 17 years inclusive and adults up to 35 years on these territories also exceeded 90%.

CONCLUSIONS: Vaccination against hepatitis B in the Russian Federation led to a significant decrease in the incidence of this infection in the Russian Arctic. High prevalence of infection indicates the need to continue the program of mass vaccination and the timely introduction of the first dose of vaccine newborns. To reduce the risk of cirrhosis and liver cancer, it is necessary to increase the availability of diagnosis of the disease and its possible outcomes in the Arctic regions and timely provision of antiviral treatment of all patients.

Keywords: hepatitis; Arctic; epidemiology; incidence; prevalence; vaccination.

For citation: Fomicheva AA, Pimenov NN, Komarova SV, Urtikov AV, Paevskaya OA, Tsapkova NN, Chulanov VP. Epidemiological features of hepatitis B in the Russian Arctic. *Epidemiology and Infectious Diseases*. 2020;25(6):253–263. DOI: <https://doi.org/10.17816/EID79692>

Обоснование

Земли к северу от полярного круга, включающие окраины материков Евразии и Северной Америки, большую часть Северного Ледовитого океана с островами и прилегающие части Атлантического и Тихого океанов, называют Арктикой, однако в настоящее время этот регион не имеет общепризнанных границ. Наиболее распространённые подходы к определению границ Арктики можно объединить в две группы: обусловленные природно-климатическими (астрономический, биоклиматический, климатический, физико-географический подходы) и социальными (административный, геокультурный, геополитический, геоэкономический, социальный подходы) факторами. Арктические территории являются частью Российской Федерации (РФ), Норвегии, Дании, Исландии, Швеции, Финляндии, Канады, США [1].

В соответствии с Указом Президента РФ от 02.05.2014 № 296 «О сухопутных территориях Арктической зоны Российской Федерации» к Арктической зоне РФ (АЗРФ) относят территории Мурманской области, Ненецкого, Ямало-Ненецкого и Чукотского автономных округов, часть территорий Архангельской области, Красноярского края, республик Саха (Якутия), Карелия и Коми, а также земли и острова, расположенные в Северном Ледовитом океане. При использовании биоклиматического подхода, основанного на дискомфортности для человека суровых природных условий (низкие температуры, ветра, влажность и др.), к Российской Арктике можно отнести также часть территорий Камчатского края, Магаданской области и Ханты-Мансийского автономного округа.

В АЗРФ проживает более 2,5 млн человек, что составляет около половины населения в границах Северного полярного круга [1]. Около 4% жителей являются представителями коренных народов Арктики [2]. Для ряда арктических территорий характерны отставание по уровню жизни от других

регионов РФ и высокая доля малообеспеченного населения [3]. Жители подвержены природо-генным и социогенным рискам; среди населения наблюдается высокая частота алкогольной и наркотической зависимости [4]. Доступность медицинской помощи для жителей многих населённых пунктов арктических территорий находится на низком уровне [5, 6]. Для российских арктических территорий характерны высокие показатели заболеваемости и распространённости многих инфекционных и паразитарных болезней, включая ВИЧ-инфекцию и вирусные гепатиты [5, 7, 8].

Несмотря на достигнутые в последние десятилетия успехи в области вакцинопрофилактики гепатита В, инфекция по-прежнему представляет актуальную проблему для жителей арктических стран, преимущественно за счёт большого количества людей с хронической формой инфекции [9–12]. Исследования, проведённые в Республике Саха (Якутия), позволили выделить ряд эпидемиологических особенностей гепатита В для данной территории: высокие показатели распространённости инфекции среди коренных народов; интенсивная циркуляция вируса среди лиц трудоспособного возраста; высокий риск внутрисемейной передачи; высокая частота неблагоприятных исходов — цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы [10, 13]. В связи с этим изучение современных эпидемиологических особенностей гепатита В на арктических территориях РФ является актуальным направлением научных исследований.

Цель исследования — определить особенности эпидемического процесса гепатита В на территории Российской Арктики.

Методы

Проведён сравнительный ретроспективный анализ заболеваемости острым гепатитом В (ОГВ) и хроническими формами инфекции (хронический гепатит В и носительство вируса гепати-

та В суммарно), а также распространённости хронических форм гепатита В с 1999 по 2019 г. в РФ и арктических регионах страны. Оценка показателей проводилась для регионов АЗРФ, определённых Указом Президента РФ от 02.05.2014 № 296, а также трёх регионов, которые на основании био-климатического подхода были отнесены к арктическим (Камчатский край, Магаданская область и Ханты-Мансийский автономный округ). Для анализа использовали данные формы федерального статистического наблюдения № 2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях» и мониторинга за вирусными гепатитами субъектов РФ.

Анализ данных по вакцинации против гепатита В населения, проживающего на указанных территориях, проводился с использованием форм федерального статистического наблюдения № 5 «Сведения о профилактических прививках» и № 6 «Сведения о контингентах детей и взрослых, привитых против инфекционных заболеваний».

Дизайн исследования

Проведено наблюдательное одномоментное (эпидемиологическое) выборочное исследование.

Условия проведения

Исследование проведено сотрудниками ФГБУ НМИЦ ФПИ Минздрава России и ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).

Продолжительность исследования

Исследование охватывает двадцатилетний период — с 1999 по 2019 г. включительно.

Исходы исследования

Основной исход исследования: оценивали показатели заболеваемости острым гепатитом В, а также заболеваемость и распространённость хроническими формами инфекции (хронический гепатит В и носительство вируса гепатита В суммарно) в Арктической зоне РФ, приарктических регионах и РФ в целом за двадцатилетний период, включая сравнение данных по отдельным арктическим и приарктическим регионам.

Дополнительные исходы исследования: оценивали число привитых и охват вакцинацией против гепатита В с начала программы массовой вакцинации в РФ (1996 г.) в приарктических регионах,

Арктической зоне РФ и РФ в целом, включая сравнение данных по регионам.

Анализ в подгруппах

Дополнительный анализ заболеваемости и распространённости хронических форм гепатита В в регионах Арктической зоны РФ, приарктических регионах и РФ в целом проводили по 11 возрастным группам: дети до 1 года, 1–2 года, 3–6 лет, 7–10 лет, 11–14 лет, 15–19 лет, 20–29 лет, 30–39 лет, 40–49 лет, 50–59 лет, 60 лет и более. Оценка охвата вакцинацией против гепатита В проведена по 5 возрастным группам: дети до 1 года, дети до 17 лет, взрослые 18–35 лет, 36–59 лет и старше 60 лет.

Статистический анализ

Принципы расчёта размера выборки. Размер выборки предварительно не рассчитывался. В исследование включались все пациенты, проживавшие на территории РФ в анализируемый период, у которых был выявлен острый или хронический гепатит В, а также все лица, вакцинированные против гепатита В.

Методы статистического анализа данных. Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета программ IBM SPSS Statistics 19. Для оценки достоверности отличий применяли методы непараметрической статистики. Сравнение количественных показателей в двух независимых группах проводили с помощью U-критерия Манна–Уитни. Статистически значимыми считали различия показателей при $p \leq 0,05$.

Результаты

В 1999–2019 гг. заболеваемость ОГВ в АЗРФ и приарктических регионах характеризовалась устойчивой тенденцией к снижению, более выраженной с период с 1999 по 2004 г., в сравнении с 2005–2019 гг. (рис. 1). Показатель заболеваемости ОГВ с 1999 по 2019 г. снизился в приарктических регионах с 66,5 до 0,4 на 100 тыс. населения (в 166 раз, $p < 0,05$), в АЗРФ — с 29,8 до 0,4 на 100 тыс. населения (в 74,5 раза, $p < 0,05$). По РФ в целом данный показатель снизился за аналогичный период с 43,8 до 0,6 на 100 тыс. населения (в 73 раза, $p < 0,05$).

Заболеваемость ОГВ среди детей до 14 лет в АЗРФ и изученных приарктических территориях в 1999 г. находилась на высоком уровне

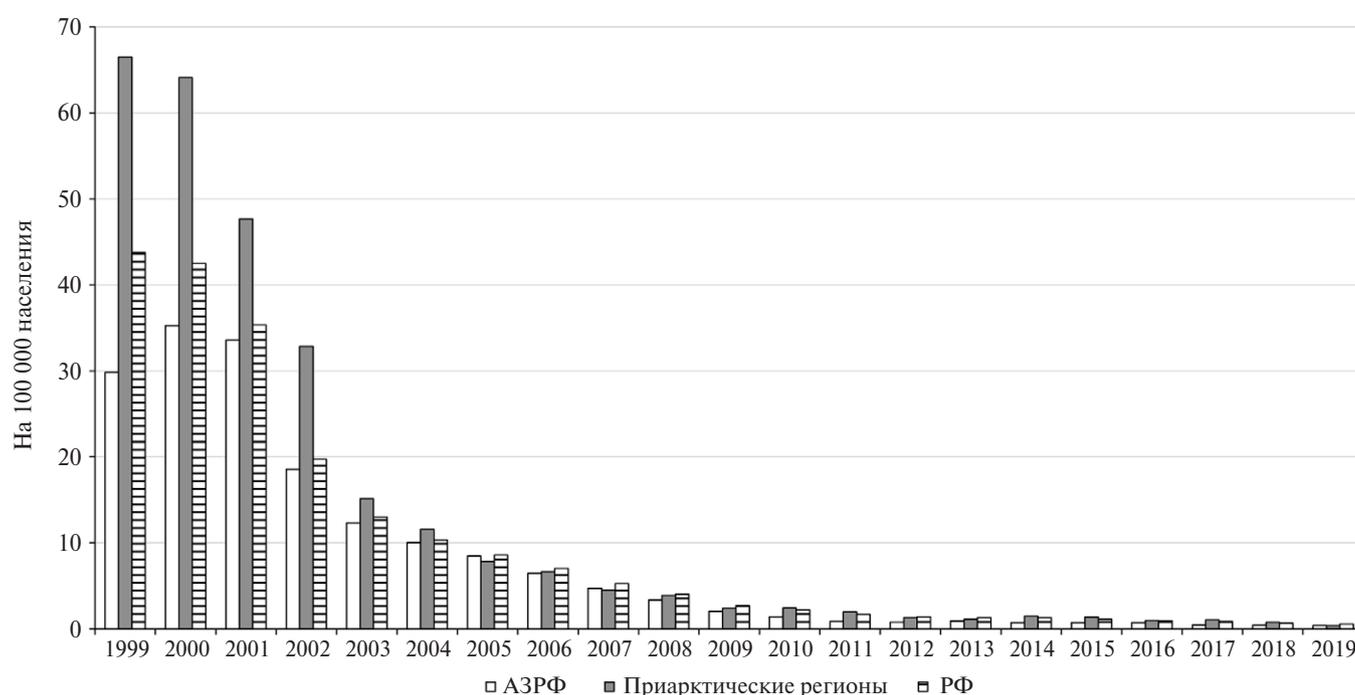


Рис. 1. Заболеваемость острым гепатитом В в Российской Арктике и Российской Федерации в целом с 1999 по 2019 г. АЗРФ — Арктическая зона Российской Федерации; РФ — Российская Федерация.

Fig. 1. Incidence of acute hepatitis B in the Russian Arctic and the Russian Federation from 1999 to 2019.

АЗРФ — Arctic zone of the Russian Federation; РФ — Russian Federation.

(10,9 и 6,4 случая на 100 тыс. возрастной группы соответственно), однако после 2010 г. значения данного показателя на всех арктических и приарктических территориях остаются стабильно низкими (менее 0,2 на 100 тыс. возрастной группы).

В 2019 г. в АЗРФ и приарктических регионах зарегистрировано всего 40 случаев ОГВ, в том числе только 3 случая среди детей до 17 лет включительно. В Архангельской и Магаданской областях, Ненецком и Чукотском автономных округах (АО) случаев заболевания ОГВ не выявлено. В Ямало-Ненецком АО в 2019 г. было зарегистрировано 4 случая заболевания ОГВ (0,74 на 100 тыс. населения).

Заболеваемость хроническими формами гепатита В (хронический гепатит В и носительство вируса гепатита В суммарно) в АЗРФ и приарктических регионах в анализируемый период также характеризовалась устойчивой тенденцией к снижению (рис. 2). Показатель заболеваемости хроническими формами инфекции с 1999 по 2019 г. снизился в АЗРФ со 140,1 до 16,3 на 100 тыс. населения (в 8,6 раза, $p < 0,05$), в приарктических регионах — со 116,6 до 20,0 (в 5,8 раза, $p < 0,05$),

а по РФ в целом — с 96,3 до 16,8 (в 5,7 раза, $p < 0,05$). При этом если в 1999 г. показатель заболеваемости в АЗРФ превышал показатель по РФ в целом на 45,5%, то после 2007 г. разница между показателями на сравниваемых территориях не превышала 10%.

При анализе заболеваемости хроническими формами гепатита В по отдельным регионам установлено, что в 2019 г. наиболее высокие показатели наблюдались в Республике Коми (37,9 на 100 тыс. населения) и Республике Саха (35,1 на 100 тыс. населения); табл. 1. На территории данных регионов показатель заболеваемости превышал среднероссийский в 2,3 и 2,1 раза соответственно. В то же время на территории Мурманской области, Чукотского АО и Камчатского края данные показатели (6,3; 6,0 и 4,3 на 100 тыс. населения соответственно) были ниже среднероссийского в 2,7; 2,8 и 3,9 раза.

В большинстве арктических регионов наиболее высокие показатели заболеваемости хроническими формами гепатита В регистрировались в возрастных группах 30–39 и 40–49 лет (рис. 3). Так,

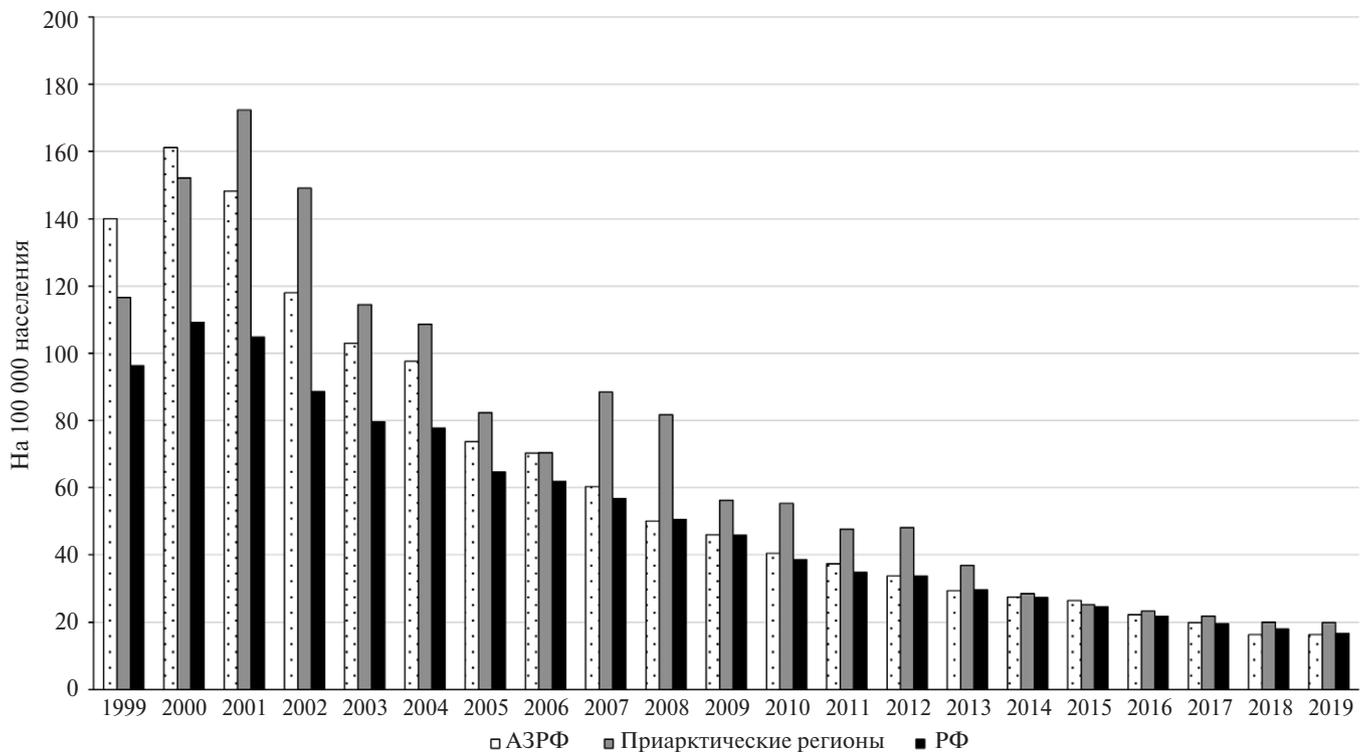


Рис. 2. Заболеваемость хроническими формами гепатита В (хронический гепатит В и носительство вируса гепатита В суммарно) в Российской Арктике и Российской Федерации в целом в 1999–2019 гг.

АЗРФ — Арктическая зона Российской Федерации; РФ — Российская Федерация.

Fig. 2. The incidence of chronic forms of hepatitis B (chronic hepatitis B and hepatitis B virus carrier in total) in the Russian Arctic and the Russian Federation in 1999–2019.

АЗРФ — Arctic zone of the Russian Federation; РФ — Russian Federation.

Таблица 1. Заболеваемость хроническими формами гепатита В (хронический гепатит В и носительство вируса гепатита В суммарно) в Арктической зоне Российской Федерации, приарктических регионах и Российской Федерации в целом в 1999 и 2019 гг.

Table 1. Incidence of chronic forms of hepatitis B (chronic hepatitis B and hepatitis B virus carrier in total) in the Russian Arctic, subarctic regions and the Russian Federation in 1999 and 2019

Территории	1999		2019	
	абс.	на 100 тыс.	абс.	на 100 тыс.
АЗРФ	12 315	140,1	1277	16,3
Мурманская область	1043	108,2	47	6,3
Архангельская область	762	55,5	127	11,1
Ненецкий АО	28	67,4	7	16,0
Республика Карелия	793	106,6	57	9,2
Республика Коми	1155	107,1	315	37,9
Ямало-Ненецкий АО	2166	434,1	107	19,8
Красноярский край	2776	91,1	275	9,6
Республика Саха (Якутия)	3361	344,0	339	35,1
Чукотский АО	231	344,7	3	6,0
Приарктические регионы	2275	116,6	423	20,0
Камчатский край	356	168,2	6	4,2
Магаданская область	144	37,8	76	24,1
Ханты-Мансийский АО	1775	130,6	341	20,5
РФ	142 115	96,3	24 606	16,8

Примечание. АЗРФ — Арктическая зона Российской Федерации; АО — автономный округ; РФ — Российская Федерация.

Note. AZRF — Arctic zone of the Russian Federation; AO — autonomous region; РФ — Russian Federation.

в Республике Саха (Якутия) показатель заболеваемости в группе 30–39 лет составил в 2018 г. 70,6, а в группе 40–49 лет — 67,7 на 100 тыс. населения соответствующей возрастной группы. Наиболее высокие показатели среди лиц старше 60 лет наблюдались только в Магаданской области (12,2 на 100 тыс. населения).

В 2018 г. показатель распространённости хронических форм гепатита В суммарно по всем регионам АЗРФ (697,3 на 100 тыс. населения) превышал среднероссийский показатель (352,1 на 100 тыс. населения) в 1,98 раза, а по приарктическим регионам (588,6 на 100 тыс. населения) — в 1,67 раза. На 31 декабря 2018 г. наиболее высокие показатели распространённости хронических форм гепатита В зарегистрированы в Чукотском АО (2638,4 на 100 тыс. населения) и Республике Саха (1094,6 на 100 тыс. населения), а наиболее низкие — в Ненецком АО (15,9 на 100 тыс. населения).

При анализе возрастного состава пациентов, состоящих на учёте с хроническими формами гепатита В на 31 декабря 2018 г., установлено, что в 5 ре-

гионах АЗРФ (Архангельская область, Республика Коми, Республика Карелия, Ямало-Ненецкий АО) наибольшее количество инфицированных находится в возрасте 40–49 лет (рис. 4). В Республике Саха (Якутия) и Ненецком АО наблюдается смещение в сторону более старшей возрастной группы населения (50–59 лет), тогда как в Чукотском АО — в сторону более младшей (20–29 лет). В двух приарктических регионах (Магаданская область и Ханты-Мансийский автономный округ) хронические формы гепатита В наиболее распространены среди лиц в возрасте 30–39 лет.

Общее число привитых против гепатита В в РФ в 2019 г. нарастающим итогом с начала программы вакцинации (1996 год) составило 105,2 млн человек, из них 6,4 млн (6,1%) — в АЗРФ, 2,0 млн (1,9%) — в приарктических регионах РФ (табл. 2). Своевременный охват вакцинацией против гепатита В детей в возрасте 12 мес на всех территориях поддерживается на высоком уровне (более 90%) с 2004 г. Охват прививками детей до 17 лет включительно и взрослых до 35 лет включительно в 2019 г.

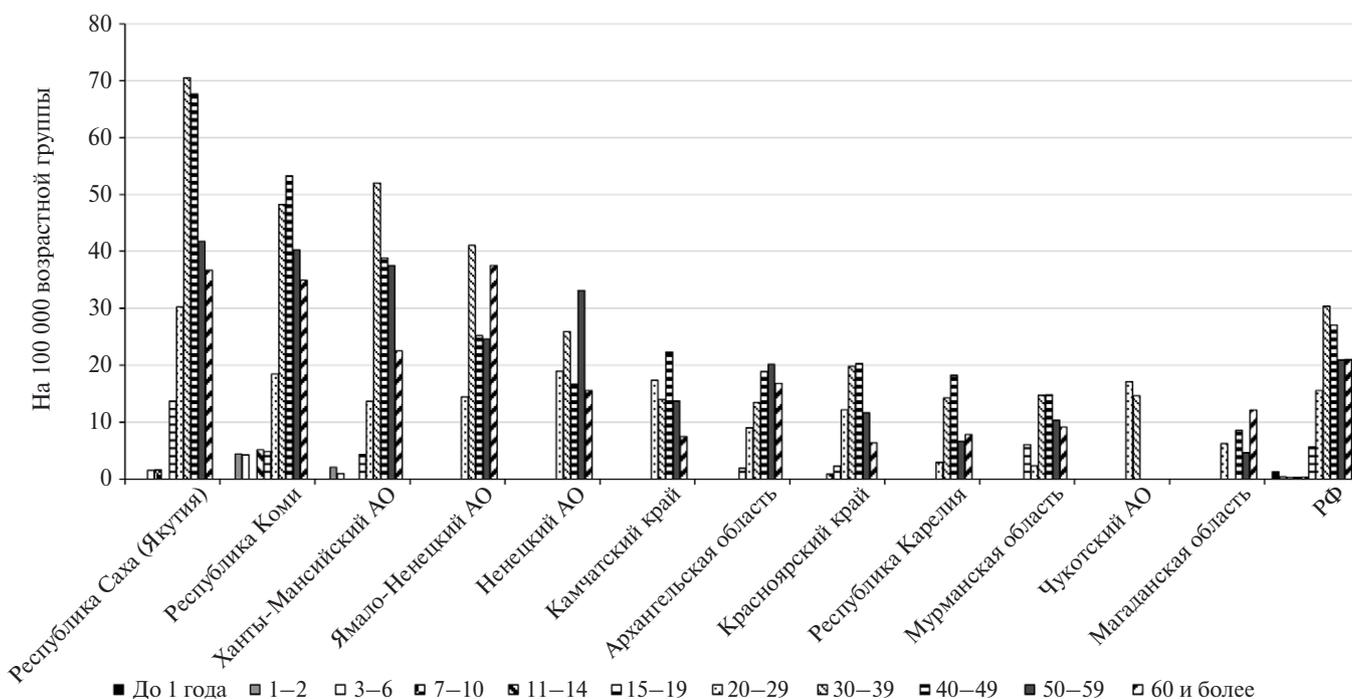


Рис. 3. Заболеваемость хроническими формами гепатита В (хронический гепатит В и носительство вируса гепатита В суммарно) по возрастным группам в Арктической зоне Российской Федерации, приарктических регионах и Российской Федерации в целом в 2018 г.

АО — автономный округ; РФ — Российская Федерация.

Fig. 3. Incidence of chronic forms of hepatitis B (chronic hepatitis B and hepatitis B virus carrier in total) by age groups in the regions of the Russian Arctic, the subarctic regions and the Russian Federation in 2018.

АО — autonomous region; РФ — Russian Federation.

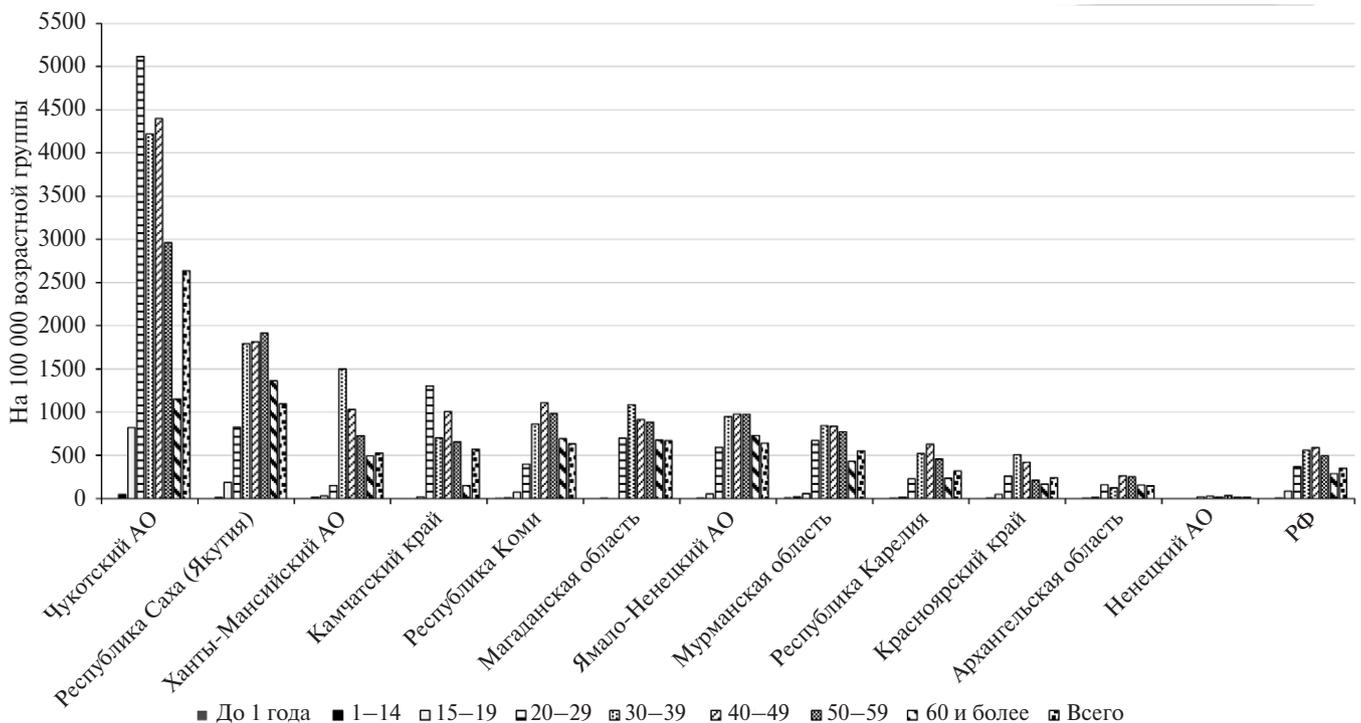


Рис. 4. Распространённость хронических форм гепатита В (хронический гепатит В и носительство вируса гепатита В суммарно) в Арктической зоне Российской Федерации, приарктических регионах и Российской Федерации в целом по возрастам в 2018 г.

АО — автономный округ; РФ — Российская Федерация.

Fig. 4. Prevalence of chronic forms of hepatitis B (chronic hepatitis B and hepatitis B virus carrier in total) in the regions of the Russian Arctic, subarctic regions and the Russian Federation by age in 2018.

АО — autonomous region; РФ — Russian Federation.

Таблица 2. Число вакцинированных против гепатита В нарастающим итогом в Арктической зоне Российской Федерации, приарктических регионах и Российской Федерации в целом

Table 2. The number of people vaccinated against hepatitis B on an increasing basis in the regions of the Russian Arctic, the subarctic regions and the Russian Federation

Территории	Год				
	1999	2006	2010	2015	2019
АЗРФ	78 611	2 097 079	4 877 783	5 802 792	6 452 135
Приарктические регионы	103 111	664 684	1 420 301	1 776 970	2 008 303
РФ	716 586	29 149 817	71 337 957	92 692 038	105 226 044

Примечание. АЗРФ — Арктическая зона Российской Федерации; РФ — Российская Федерация.

Note. АЗРФ — Arctic zone of the Russian Federation; РФ — Russian Federation.

также превысил 90% во всех регионах, кроме Ненецкого АО (86,2%). Охват вакцинацией в возрастной группе 18–35 лет также достиг высокого уровня на всех исследуемых территориях (96,7% в АЗРФ, 97,9% в приарктических регионах, 96,6% в РФ). Среди лиц в возрасте 36–59 лет показатель охвата на конец 2019 г. в АЗРФ составил 83,7%, в приарктических регионах — 92,9%, а по РФ в целом —

88,3%. Для лиц старше 60 лет охват в АЗРФ (37,3%) и приарктических регионах (39,3%) превысил среднероссийский показатель (28,9%).

Обсуждение

В результате проведённого исследования установлено, что в период с 1999 по 2019 г. в АЗРФ и приарктических регионах, как и на территории

страны в целом, наблюдалось выраженное снижение заболеваемости острым гепатитом В и хроническими формами инфекции. При этом на изученных арктических территориях показатели заболеваемости острым гепатитом В до 2001 г. и хронической инфекцией, вызванной вирусом гепатита В, до 2005 г. значительно превышали средний показатель по РФ. Впоследствии отличия между уровнями заболеваемости острыми и хроническими формами инфекции в Российской Арктике были менее выраженными по сравнению со среднероссийским уровнем, что, вероятно, связано с достижением высокого уровня охвата вакцинацией против гепатита В детей, подростков и взрослых во всех регионах РФ.

В ряде исследований было показано, что снижение заболеваемости гепатитом В может быть достигнуто только после введения универсальной программы вакцинации населения. Так, охват тремя и более дозами вакцины детей в возрасте 12 мес выше 90% на Аляске с 1990 г. обеспечил полное отсутствие случаев заболевания острым гепатитом В в когорте вакцинированных с 1992 г. и случаев заболевания гепатоцеллюлярной карциномой в исходе гепатита В с 1999 г. [14].

Селективные программы вакцинации против гепатита В (только лиц из групп риска), применявшиеся ранее в ряде арктических стран, не оказывали значительного влияния на интенсивность эпидемического процесса данной инфекции [15]. Например, норвежская программа вакцинации потребителей инъекционных наркотиков обеспечила минимальный уровень популяционного иммунитета к вирусу, в результате чего на севере страны периодически регистрируются вспышки гепатита В [16]. В Гренландии существовавшая ранее программа вакцинации детей групп риска была признана неэффективной, и с 2010 г. внедрена универсальная программа вакцинации [17]. Важной мерой профилактики гепатита В является введение первой дозы вакцины в первые 24 ч после рождения [18].

Несмотря на выраженное снижение заболеваемости гепатитом В на всех изученных территориях, общее количество новых случаев хронического гепатита В и носительства вируса гепатита В в ряде арктических регионов РФ в 2019 г. оставалось достаточно высоким. Кроме того, проведённый анализ показал, что на территории АЗРФ и приарктических регионах отмечается более высокий

уровень распространённости хронической инфекции по сравнению с РФ в целом, что обусловлено более высокой активностью факторов риска передачи инфекции в предыдущие годы. При этом на большинстве арктических территорий с высокими показателями заболеваемости и распространённости болезни основными группами риска являются лица старше 40 лет, что является неблагоприятным прогностическим фактором в отношении её исходов, поскольку с увеличением возраста повышаются скорость прогрессирования цирроза печени и риск развития гепатоцеллюлярной карциномы [19, 20].

Важно отметить, что смертность от цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы в исходе хронического гепатита В среди населения арктических регионов может быть значительно выше, чем в среднем по России, в связи с высокой распространённостью алкогольной зависимости и этногенетическими особенностями ферментативной активности алкогольдегидрогеназ и альдегиддегидрогеназ у народов Севера [11–13, 21]. Дополнительными факторами, определяющими потенциально высокие показатели смертности на арктических территориях, могут стать коинфицирование вирусами гепатита D, гепатита С или иммунодефицита человека, а также несвоевременное выявление цирроза или рака печени в результате низкой доступности медицинской помощи в этих регионах [4, 10]. При этом наибольшему риску подвержены представители коренных народов, поскольку распространённость хронической инфекции среди них значительно выше, чем в общей популяции того же региона [22, 23].

Помимо воздействия вышеперечисленных факторов риска, на некоторых арктических территориях наблюдаются высокие показатели распространённости генотипов вируса гепатита В, ассоциированных с высоким риском развития гепатоцеллюлярной карциномы. Проведённые среди коренных народов Аляски исследования показали, что риск развития гепатоцеллюлярной карциномы в исходе хронического гепатита В связан с генетическими особенностями вируса, циркулирующего в данных популяциях [24, 25]. Установлено также, что риск развития гепатоцеллюлярной карциномы у пациентов с генотипами С или А вируса гепатита В достоверно выше, чем у пациентов с генотипом D [26]. В целом на территории РФ доля генотипа D составляет 85,0%, генотипа А —

10,7%, генотипа С — 3,2%, других генотипов — 1,1%. Однако в Республике Саха (Якутия) отмечается высокая доля генотипа А (49,5%), а в Чукотском АО — высокая доля генотипа С (24,3%) [22]. В связи с такими особенностями распространения генотипов вируса гепатита В на территориях арктических регионов крайне актуальными являются своевременная диагностика заболевания и его возможных исходов, а также обеспечение пациентов с хроническим гепатитом В противовирусным лечением.

Заключение

Несмотря на снижение заболеваемости гепатитом В на территории Российской Арктики, распространённость хронической инфекции значительно превышает среднероссийский уровень. Для снижения риска развития неблагоприятных исходов хронического гепатита В, включая первичный рак печени (гепатоцеллюлярная карцинома), среди населения Российской Арктики важно своевременное проведение диагностики и обеспечение всех пациентов противовирусным лечением.

Ключевая роль в дальнейшем снижении заболеваемости гепатитом В принадлежит специфической профилактике и поддержанию стабильно высокого (не менее 90%) охвата вакцинацией детей до одного года жизни с повышением охвата прививками взрослого населения старше 35 лет, ранее не привитого и не болевшего данной инфекцией. В связи с высоким уровнем распространённости хронических форм инфекции среди населения многих арктических регионов важной профилактической мерой является введение первой дозы вакцины против гепатита В в первые сутки после рождения.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. А.А. Фомичева, Н.Н. Пименов — обзор литературы, сбор и анализ данных, написание текста и редактирование статьи; С.В. Комарова — сбор и анализ данных, написание текста и редактирование статьи; А.В. Уртиков — анализ данных, написание текста и редактирование статьи; О.А. Паевская, Н.Н. Цапкова — обзор литературы, написание текста и редактирование статьи; В.П. Чуланов — написание текста и редактирование статьи. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Authors' contribution. A.A. Fomicheva, N.N. Pimenov — literature review, data collection and analysis, writing and editing the article; S.V. Komarova — data collection and analysis, writing and editing the article; A.V. Urtikov — data analysis, writing and editing the article; O.A. Paevskaya, N.N. Tsapkova — literature review, writing and editing the article; V.P. Chulanov — writing and editing the article. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лукин Ю.Ф. Статус, состав, население Российской Арктики // Арктика и Север. 2014. № 15. С. 57–94.
2. Fauzer V.V., Smirnov A.V. The World's Arctic natural resources, population distribution, economics // Arctic: Ecology and Economy. 2018. Vol. 31, № 3. P. 6–22. doi: 10.25283/2223-4594-2018-3-6-22
3. Bruce M., Zulz T., Koch A. Surveillance of infectious diseases in the Arctic // Public Health. 2016. Vol. 137. P. 5–12. doi: 10.1016/j.puhe.2016.06.014
4. Петрова П.Г., Борисова Н.В., Платонов Ф.А., Туркебаева Л.К. Роль экспедиционных исследований в изучении здоровья населения Арктики // Вестник Северо-Восточного федерального университета имени М.К. Аммосова. 2017. № 2. С. 4.
5. Волова Л.Ю., Родина Е.В. Эпидемиологическая ситуация по ВИЧ-инфекции среди представителей коренных малочисленных народов Севера // Журнал инфектологии. 2014. Т. 6, № 2. С. 76–82.
6. Торопушина Е.Е. Оценка уровня развития социальной инфраструктуры в регионах Севера и Арктики России // ЭКО. 2016. № 6. С. 99–108.
7. Залялов Б.А., Пименов Н.Н., Комарова С.В., и др. Эпидемиологические особенности гепатитов В и С в Арктике // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2019. Т. 9, № 1. С. 81–92. doi: 10.18565/epidem.2019.1.81-92
8. Петрова Д.П., Миндлина А.Я. Сравнительный анализ заболеваемости респираторными инфекциями на территориях Арктической зоны и других территориях России // Эпидемио-

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- логия и вакцинопрофилактика. 2020. Т. 19, № 4. С. 48–56. doi: 10.31631/2073-3046-2020-19-4-48-56
9. Osioy C., Simons B.C., Rempel J.D. Distribution of viral hepatitis in indigenous populations of North America and the circumpolar Arctic // *Antiviral Therapy*. 2013. Vol. 18, № 3 (Pt B). P. 467–473. doi: 10.3851/IMP2597
 10. Слепцова С.С. Парентеральные вирусные гепатиты и их исходы в республике Саха (Якутия). Москва: Чеховский Печатный Двор, 2017. 216 с.
 11. Семенов С.И., Саввин Р.Г., Кривошапкин В.Г., и др. Эпидемиологическая характеристика гепатитов с парентеральным механизмом передачи возбудителей в Якутии // *Дальневосточный журнал инфекционной патологии*. 2004. № 5. С. 20–23.
 12. Ohba K., Mizokami M., Kato T., et al. Seroprevalence of hepatitis B virus, hepatitis C virus and GB virus-C infections in Siberia // *Epidemiol Infect*. 1999. Vol. 122, № 1. P. 139–143. doi: 10.1017/s0950268898001940
 13. Бугаева Т.Т., Алексеева М.Н., Иванов П.М., и др. Хронические вирусные гепатиты как основные факторы риска развития гепатоцеллюлярной карциномы в Якутии // *Сибирский медицинский журнал*. 2007. Т. 22, № S2. С. 47–49.
 14. McMahon B.J., Bulkow L.R., Singleton R.J., et al. Elimination of hepatocellular carcinoma and acute hepatitis B in children 25 years after a hepatitis B newborn and catch-up immunization program // *Hepatology*. 2011. Vol. 54, № 3. P. 801–807. doi: 10.1002/hep.24442
 15. Mereckiene J., Cotter S., Lopalco P., et al. Hepatitis B immunisation programmes in European Union, Norway and Iceland: where we were in 2009? // *Vaccine*. 2010. Vol. 28, № 28. P. 4470–4477. doi: 10.1016/j.vaccine.2010.04.037
 16. FitzSimons D., McMahon B., Hendrickx G., et al. Burden and prevention of viral hepatitis in the Arctic region, Copenhagen, Denmark, 22–23 March 2012 // *Int J Circumpolar Health*. 2013. Vol. 72. P. 21163. doi: 10.3402/ijch.v72i0.21163
 17. Børresen M.L., Koch A., Biggar R.J., et al. Effectiveness of the targeted hepatitis B vaccination program in Greenland // *Am J Public Health*. 2012. Vol. 102, № 2. P. 277–284. doi: 10.2105/ajph.2011.300239
 18. ВОЗ. Еженедельный эпидемиологический бюллетень. 7 июля 2017 года, 92-й год, № 27, 2017, 92, 369–392. Вакцины против гепатита В: документ по позиции ВОЗ, июль 2017 [интернет]. Режим доступа: https://www.who.int/wer/2017/pr_hepb_2017_ru.pdf. Дата обращения: 09.06.2021.
 19. Poynard T., Mathurin P., Lai C.L., et al. A comparison of fibrosis progression in chronic liver diseases // *J Hepatology*. 2003. Vol. 38, № 3. P. 257–265. doi: 10.1016/s0168-8278(02)00413-0
 20. Hamada H., Yatsuhashi H., Yano K., et al. Impact of aging on the development of hepatocellular carcinoma in patients with posttransfusion chronic hepatitis C // *Cancer*. 2002. Vol. 95, № 2. P. 331–339. doi: 10.1002/cncr.10662
 21. Кершенгольц Б.М., Чернобровкина Т.В., Колосова О.Н. Этногенетические особенности устойчивости к алкоголю в популяциях народов Севера // *Вестник Северо-Восточного федерального университета имени М.К. Аммосова*. 2012. Т. 9, № 1. С. 22–28.
 22. Чуланов В.П. Эпидемиологическое и клиническое значение генетической гетерогенности вирусов гепатита А и В: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. Москва, 2013. Режим доступа: [https://www.crie.ru/pdf/avtoref1\(chulanov\).pdf](https://www.crie.ru/pdf/avtoref1(chulanov).pdf). Дата обращения: 25.08.2021.
 23. Зотова А.В., Жуман А.А., Цыкина М.Н. Значение определения вирусной нагрузки при гепатитах В и С в относительно замкнутых популяциях малых народов // *Дальневосточный журнал инфекционной патологии*. 2010. № 16. С. 23–26.
 24. Gounder P.P., Bulkow L.R., Snowball M., et al. Hepatocellular carcinoma risk in Alaska native children and young adults with hepatitis B virus: retrospective cohort analysis // *J Pediatrics*. 2016. Vol. 178. P. 206–213. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.08.017
 25. Livingston S.E., Simonetti J.P., McMahon B.J., et al. Hepatitis B virus genotypes in Alaska Native people with hepatocellular carcinoma: preponderance of genotype F // *Journal of Infectious Diseases*. 2007. Vol. 195, № 1. P. 5–11. doi: 10.1086/509894
 26. McMahon B.J., Nolen S., Snowball M., et al. Hepatitis B Virus (HBV) genotype: a significant risk factor in determining which patients with chronic HBV infection should undergo surveillance for hepatocellular carcinoma: the hepatitis B Alaska (HEP-B-AK) study // *Hepatology*. 2021. doi: 10.1002/hep.32065

REFERENCES

1. Lukin YF. Status, composition, population of the Russian Arctic. *Arctic and North*. 2014;(15):57–94. (In Russ).
2. Fauzer VV, Smirnov AV. The world's arctic: natural resources, population distribution, economics. *Arctic: Ecology and Economy*. 2018;3(31):6–22. doi: 10.25283/2223-4594-2018-3-6-22
3. Bruce M, Zulz T, Koch A. Surveillance of infectious diseases in the Arctic. *Public Health*. 2016;137:5–12. doi: 10.1016/j.puhe.2016.06.014
4. Petrova PG, Borisova NV, Platonov FA, Turkebaeva LK. The role of field research in the study of public health in the Arctic. *Bulletin of the Northeastern Federal University named after M.K. Ammosov*. 2017;(2):4. (In Russ).
5. Volova LU, Rodina EV. HIV epidemic situation among Small Indigenous Populations of Northeast Russia. *J Infectology*. 2014; 6(2):76–82. (In Russ).
6. Toropushina EE. Estimation of the social in frastructure development in the North and the Arctic of Russia. *EKO*. 2016; (6):99–108. (In Russ).
7. Zalyalov BA, Pimenov NN, Komarova SV, et al. Epidemiological features of hepatitis B and C in the Arctic Region. *Epidemiology and Infectious Diseases. Current Items*. 2019;9(1):81–92. (In Russ). doi: 10.18565/epidem.2019.1.81-92
8. Petrova DP, Mindlina AY. Comparative analysis of the morbidity of respiratory infections in the Arctic Zone and other Territories of Russia. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2020;19(4): 48–56. (In Russ). doi: 10.31631/2073-3046-2020-19-4-48-56
9. Osioy C, Simons BC, Rempel JD. Distribution of viral hepatitis in indigenous populations of North America and the circumpolar Arctic. *Antivir Ther*. 2013;18(3 Pt B):467–473. doi: 10.3851/IMP2597
10. Sleptsova SS. Parenteral viral hepatitis and their outcomes in the Republic of Sakha (Yakutia). Moscow: Chekhovskii Pechatnyi Dvor; 2017. 216 p. (In Russ).
11. Semenov SI, Savvin RG, Krivoschapkin VG, et al. Epidemiological characteristics of hepatitis with parenteral transmission mechanism of pathogens in Yakutia. *Far Eastern Journal of Infectious Pathology*. 2004;(5):20–23. (In Russ).
12. Ohba K, Mizokami M, Kato T, et al. Seroprevalence of hepatitis B virus, hepatitis C virus and GB virus-C infections in Siberia. *Epidemiol Infect*. 1999;122(1):139–143. doi: 10.1017/s0950268898001940
13. Bugaeva TT, Alexeeva MN, Ivanov PM, et al. The chronic viral hepatitis as main risk factors of hepatocellular carcinoma development in Yakutia. *Siberian Medical J*. 2007;22(S2):47–49. (In Russ).
14. McMahon BJ, Bulkow LR, Singleton RJ, et al. Elimination of hepatocellular carcinoma and acute hepatitis B in children 25 years after a hepatitis B newborn and catch-up immunization program. *Hepatology*. 2011;54(3):801–807. doi: 10.1002/hep.24442
15. Mereckiene J, Cotter S, Lopalco P, et al. Hepatitis B immunisation programmes in European Union, Norway and Iceland: Where we were in 2009? *Vaccine*. 2010;28(28):4470–4477. doi: 10.1016/j.vaccine.2010.04.037

16. FitzSimons D, McMahon B, Hendrickx G, et al. Burden and prevention of viral hepatitis in the Arctic region, Copenhagen, Denmark, 22–23 March, 2012. *Int J Circumpolar Health*. 2013;72:21163. doi: 10.3402/ijch.v72i0.21163
17. Borresen ML, Koch A, Biggar RJ, et al. Effectiveness of the targeted hepatitis B vaccination program in Greenland. *Am J Public Health*. 2012;102(2):277–284. doi: 10.2105/ajph.2011.300239
18. WHO. Weekly epidemiological bulletin. July 7, 2017, 92nd year, N 27, 2017, 92, 369–392. Hepatitis B vaccines: WHO position paper, July 2017 [Internet]. Available from: https://www.who.int/wer/2017/pp_hepb_2017_ru.pdf. Accessed: 09.06.2021.
19. Poynard T, Mathurin P, Lai CL, et al. A comparison of fibrosis progression in chronic liver diseases. *J Hepatol*. 2003;38(3): 257–265. doi: 10.1016/s0168-8278(02)00413-0
20. Hamada H, Yatsuhashi H, Yano K, et al. Impact of aging on the development of hepatocellular carcinoma in patients with posttransfusion chronic hepatitis C. *Cancer*. 2002;95(2):331–339. doi: 10.1002/cncr.10662
21. Kershengoltz BM, Chernobrovkina TV, Kolosova ON. Ethnogenetic features of alcohol resistance in the people of the North. *Bulletin of the Northeastern Federal University named after M.K. Ammosov*. 2012;9(1):22–28. (In Russ.)
22. Chulanov VP. Epidemiological and clinical significance of genetic heterogeneity of hepatitis A and B viruses [dissertation abstract]. Moscow; 2013. (In Russ). Available from: [https://www.crie.ru/pdf/avtoREF1\(chulanov\).pdf](https://www.crie.ru/pdf/avtoREF1(chulanov).pdf).
23. Zotova AV, Juman AA, Tsikina MN. Significance of viral load determination in hepatitis B and C in relatively closed populations of ethnic minorities. *The Far Eastern J Infectious Pathology*. 2010;16(16):23–26. (In Russ.)
24. Gounder PP, Bulkow LR, Snowball M, et al. Hepatocellular carcinoma risk in Alaska native children and young adults with hepatitis B virus: retrospective cohort analysis. *J Pediatr*. 2016;178:206–213. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.08.017
25. Livingston SE, Simonetti JP, McMahon BJ, et al. Hepatitis B virus genotypes in Alaska Native people with hepatocellular carcinoma: preponderance of genotype F. *J Infect Dis*. 2007;195(1):5–11. doi: 10.1086/509894
26. McMahon BJ, Nolen S, Snowball M, et al. Hepatitis B Virus (HBV) genotype: a significant risk factor in determining which patients with chronic HBV infection should undergo surveillance for hepatocellular carcinoma: the hepatitis B Alaska (HEP-B-AK) study. *Hepatology*. 2021. doi: 10.1002/hep.32065

ОБ АВТОРАХ

***Фомичева Анастасия Александровна**, м.н.с.;
адрес: 127473, Москва, ул. Достоевского, д. 4, корп. 2;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0625-0284>;
eLibrary SPIN: 5281-1670; **e-mail:** anastasia.fomichova@yandex.ru

Пименов Николай Николаевич, к.м.н.;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6138-4330>;
eLibrary SPIN: 2314-2076; **e-mail:** n.pimenov@mail.ru

Комарова Светлана Васильевна, н.с.;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7681-5455>;
eLibrary SPIN: 2810-3381; **e-mail:** komarova.056@yandex.ru

Уртиков Александр Валерьевич, н.с.;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7319-0712>;
eLibrary SPIN: 7260-6505; **e-mail:** urtikovav@mail.ru

Паевская Ольга Александровна, к.м.н., ассистент кафедры;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4917-3992>;
eLibrary SPIN: 7410-3130; **e-mail:** paevskaya_o_a@staff.sechenov.ru

Цапкова Наталья Николаевна, к.м.н., доцент кафедры;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7823-9287>;
eLibrary SPIN: 3734-7392; **e-mail:** tsapkova.natali@yandex.ru

Чуланов Владимир Петрович, д.м.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6303-9293>;
eLibrary SPIN: 2336-4545; **e-mail:** vladimir.chulanov@rcvh.ru

* Для корреспонденции / For correspondence

Поступила 08.09.2021
 Принята к печати 04.10.2021
 Опубликована 11.10.2021

Received 08.09.2021
 Accepted 04.10.2021
 Published 11.10.2021

AUTHORS' INFO

***Anastasia A. Fomicheva**, MD, Junior Research Associate;
address: 4 Buid. 2 Dostoevskogo st., 127473, Moscow, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0625-0284>;
eLibrary SPIN: 5281-1670; **e-mail:** anastasia.fomichova@yandex.ru

Nikolay N. Pimenov, MD, Cand. Sci. (Med.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6138-4330>;
eLibrary SPIN: 2314-2076; **e-mail:** n.pimenov@mail.ru

Svetlana V. Komarova, MD, Research Associate;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7681-5455>;
eLibrary SPIN: 2810-3381; **e-mail:** komarova.056@yandex.ru

Aleksandr V. Urtikov, MD, Research Associate;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7319-0712>;
eLibrary SPIN: 7260-6505; **e-mail:** urtikovav@mail.ru

Olga A. Paevskaya, MD, Cand. Sci. (Med.), Assistant Lecturer;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4917-3992>;
eLibrary SPIN: 7410-3130; **e-mail:** paevskaya_o_a@staff.sechenov.ru

Natalya N. Tsapkova, MD, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7823-9287>;
eLibrary SPIN: 3734-7392; **e-mail:** tsapkova.natali@yandex.ru

Vladimir P. Chulanov, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6303-9293>;
eLibrary SPIN: 2336-4545; **e-mail:** vladimir.chulanov@rcvh.ru

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

Е.В. Волчкова¹, О.Ф. Белая¹, К.Т. Умбетова¹, Н.Ю. Пшеничная², В.А. Малов¹, Ю.А. Коннова³

¹ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

² Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии, Москва, Российская Федерация

³ Инфекционная клиническая больница № 2, Москва, Российская Федерация

Возможности современных методов лабораторной диагностики в изучении вирусного гепатита А

Принято считать, что течение вирусного гепатита А сопровождается кратковременной вирусемией, а само заболевание не имеет серьёзных последствий для переболевшего. В статье описан клинический случай затяжного течения вирусного гепатита А с длительной персистенцией вируса. На фоне проводимой терапии состояние пациентки улучшилось, и к моменту выписки из стационара на 38-й день болезни, как и в дальнейшем при ретроспективном обследовании на 68-й день от начала заболевания методом полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией в реальном времени было подтверждено наличие РНК вируса гепатита А в фекалиях, что свидетельствовало о длительной персистенции вируса в организме. Данное наблюдение свидетельствует о необходимости длительного диспансерного наблюдения за больными, перенёвшими вирусный гепатит А.

Ключевые слова: вирусный гепатит А; РНК вируса гепатита А; ВГА РНК; персистенция; диагностика; полимеразная цепная реакция с обратной транскрипцией в реальном времени; ОТ-ПЦР; клинический случай.

Для цитирования: Волчкова Е.В., Белая О.Ф., Умбетова К.Т., Пшеничная Н.Ю., Малов В.А., Коннова Ю.А. Возможности современных методов лабораторной диагностики в изучении вирусного гепатита А // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2020. Т. 25. № 6. С. 264–268. DOI: <https://doi.org/10.17816/EID82724>

Е.В. Volchkova¹, O.F. Belaya¹, K.T. Umbetova¹, N.Yu. Pshenichnaya², V.A. Malov¹, Yu.A. Konnova³

¹ The First Sechenov Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

² Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russian Federation

³ Infectious diseases Hospital № 2, Moscow, Russian Federation

Possibilities of modern methods of laboratory diagnostics in the study of viral hepatitis A

It is generally accepted that the course of viral hepatitis A is accompanied by short-term viremia, and the disease itself does not have serious consequences for the person who has recovered. The article describes a clinical case of a protracted course of viral hepatitis A with long-term persistence of the virus. Against the background of the therapy, the patient's condition improved, and by the time of discharge from the hospital on the 38th day of illness and later, with a retrospective examination on the 68th day from the onset of the disease by the method of reverse transcription PCR (RT-PCR in real time), the presence of RNA of the hepatitis A virus was confirmed in feces, which indicated a long persistence of the virus in the body. This observation indicates the need for long-term dispensary observation of patients who have undergone viral hepatitis A.

Key words: viral hepatitis A; HAV RNA; persistence; diagnostics; real time RT-PCR; case report.

For citation: Volchkova EV, Belaya OF, Umbetova KT, Pshenichnaya NYu, Malov VA, Konnova YuA. Possibilities of modern methods of laboratory diagnostics in the study of viral hepatitis A. *Epidemiology and Infectious Diseases*. 2020;25(6):264–268. DOI: <https://doi.org/10.17816/EID82724>

Введение

Из всех вирусных гепатитов наиболее полно изучен вирусный гепатит А. Традиционно принято считать, что вирусный гепатит А — это острая циклическая инфекция с кратковременной вирусемией, завершающаяся, как правило, полным выздоровлением [1]. С развитием лабораторной диагностики появляется всё

больше свидетельств о возможной персистенции вируса с длительным выделением в окружающую среду. Тем не менее в отечественной литературе практически не встречается клинических описаний затяжного течения вирусного гепатита А, сопровождаемого лабораторно подтверждённым выделением вируса (HAV) с фекалиями.

Приводим клиническое наблюдение затяжного течения вирусного гепатита А.

Описание клинического случая

О пациентке

Пациентка Ф., 1969 года рождения, находилась на лечении в ГБУЗ «Инфекционная клиническая больница № 2» Департамента здравоохранения г. Москвы (ИКБ № 2) в период с 27.07.2021 по 18.08.2021. Считает себя больной с 12.07.2021, когда появились тошнота, дискомфорт в животе, чувство тяжести в правом подреберье, общая слабость; исчез аппетит, потемнела моча.

До 26.07.2021 находилась на амбулаторном лечении по месту жительства с диагнозом обострения хронического холецистопанкреатита, получала инфузионную терапию. В связи с отсутствием положительной динамики в состоянии здоровья пациентка была госпитализирована в ФГБУ «Клиническая больница» Управления делами Президента Российской Федерации с подозрением на острый панкреатит. После обследования в хирургическом отделении данного стационара с диагнозом острого вирусного гепатита неуточнённой этиологии 27.07.2021 переведена в ИКБ № 2 для дальнейшего обследования и лечения.

Из анамнеза жизни: проживает в Москве, в отдельной квартире; работает в офисе. Оперативное вмешательство по поводу кисты яичника. Беременность — 1, роды — 1; менопауза. Хронические заболевания отрицает. Вредных привычек нет. Аллергоанамнез не отягощён.

Эпидемиологический анамнез. Периодически выезжает на дачу в Калужскую область. Употребление воды из природных источников отрицает, пьёт только кипячёную воду. Контакта с больными не было, в окружении пациентки все здоровы. Иногда питается в объектах общепита. За последние 6 мес к врачам не обращалась, медицинских инвазивных манипуляций не было.

Результаты физикального, лабораторного и инструментального обследования

Общее состояние средней тяжести, сознание ясное, адекватно. Цвет кожных покровов субиктеричный, склеры желтушные. Сыпи или геморрагий нет. Слизистая ротоглотки иктеричная.

Подкожно-жировая клетчатка умеренно выраженная. Лимфоузлы не увеличены. В лёгких аускультативно дыхание везикулярное, хрипов нет. Частота дыхания 18/мин. Тоны сердца ритмичные, звучные. Артериальное давление 120/80 мм рт.ст. Пульс соответствует частоте сердечных сокращений — 88/мин. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень +0,5 см ниже края рёберной дуги, край гладкий, мягко-эластичный. Селезёнка не пальпируется. Со слов больной, стул кашицеобразный, ахолический (осмотрен врачом). Мочеиспускание не нарушено. Диурез не снижен. Моча тёмная (со слов больной, цвета «крепкой заварки»).

При поступлении пациентке проведено *ультразвуковое исследование органов брюшной полости* (система EPIQ 7G): толщина правой доли до 140 мм, левой — до 67 мм; контур ровный, структура паренхимы диффузно изменена, эхогенность средней степени, очаговых изменений нет. Внутривенные желчные протоки не расширены. Холедох не расширен. Воротная вена 11 мм, селезёночная вена 6 мм. Желчный пузырь 102×12 мм, толщина стенки с околопузырной клетчаткой до 16–18 мм, слоистой структуры, содержимое просвета анэхогенное. Поджелудочная железа 25×14×27 мм, структура паренхимы диффузно изменена, очаговых изменений нет. Ворсунгов проток 1,7 мм. Селезёнка: размеры 126×50 мм, контуры ровные, структура паренхимы однородная. Селезёночная вена до 6 мм. Лимфатические узлы ворот печени единичные, гипоехогенные. Заключение: увеличение и диффузные изменения структуры печени, выраженный отёк перипузырной клетчатки желчного пузыря, диффузные изменения поджелудочной железы, небольшое увеличение селезёнки. Ультразвуковое исследование почек, надпочечников, забрюшинного пространства: структурных изменений не выявлено.

Эзофагодуоденоскопия: поверхностный антральный гастрит.

Лабораторные исследования (выполнены в ИКБ № 2 при поступлении 29.07.2021)

Общий анализ крови: лейкоциты $3,2 \times 10^9/\text{л}$ (норма $4,0-9,0 \times 10^9/\text{л}$), лимфоциты $35 \times 10^9/\text{л}$ ($N 19,0 \times 45,0 \times 10^9/\text{л}$), тромбоциты $196 \times 10^9/\text{л}$ ($N 150-400 \times 10^9/\text{л}$), Hb 137 г/л ($N 117-161$), скорость оседания эритроцитов (СОЭ) 12 мм/ч.

Биохимический анализ крови: повышение сывороточных трансаминаз — аланинаминотрансфераза (АЛТ) 6277,0 Ед/л (N 7,0–35), аспартатаминотрансфераза (АСТ) 6408 Ед/л (N 13,0–35), гамма-глутамилтрансфераза (ГГТ) 165 Ед/л (N 0–38); билирубин общий 122,1 мкмоль/л (N 3,4–20,5); билирубин прямой 7,7 мкмоль/л (N 0,0–8,6); повышение С-реактивного белка (СРБ) до 19,0 мг/л (N 0–5); международное нормализованное отношение (МНО) 1,637 (N 0,8–1,2); общий белок 57,8 г/л; щелочная фосфатаза 150,2 ЕД/л; показатели сывороточной мочевины, глюкозы в пределах нормы.

В общем анализе мочи при поступлении отклонений от нормы не выявлено, за исключением полуколичественного билирубина 34,0 (в норме не определяется).

Исследование антител к вирусному гепатиту А (IgM и IgG) методом иммуноферментного анализа (ИФА) — положительно, РНК HAV обнаружено в сыворотке крови. Исследование на антигены к вирусному гепатиту В методом ИФА — отрицательно. Исследование суммарных антител к поверхностному антигену вирусного гепатита В (HbsAg) методом ИФА — отрицательно. Исследование антител к вирусному гепатиту С методом ИФА — отрицательно.

Лечение

Проводились дезинтоксикационная и диетотерапия, назначен приём дротаверина в дозе 40 мг 3 раза в сут, орнитин — по 3,0 г 3 раза в день, № 30.

На 38-й день болезни (24-й день желтухи) на фоне клинико-лабораторного улучшения пациентка по личной просьбе была выписана из стационара с рекомендацией наблюдения по месту жительства.

Лабораторные показатели при выписке из стационара (18.08.2021)

Общий анализ крови: лейкоциты $3,8 \times 10^9$ /л (N 4,0–9,0 $\times 10^9$ /л), лимфоциты 31×10^9 /л (N 19,0–45,0 $\times 10^9$ /л), тромбоциты 245×10^9 /л (N 150–400 $\times 10^9$ /л), Hb 113 г/л (N 117–161), СОЭ 14 мм/ч.

Биохимический анализ крови: повышение сывороточных трансаминаз — АЛТ 108,0 Ед/л (N 7,0–35), АСТ 125,0 Ед/л (N 13,0–35), ГГТ 248 Ед/л (N 0–38); билирубин общий

84,1 мкмоль/л (N 3,4–20,5), билирубин прямой 5,7 мкмоль/л (N 0,0–8,6); СРБ 4,7 мг/л (N 0–5); общий белок 61,8 г/л; щелочная фосфатаза 67,2 ЕД/л (N 42–98); показатели сывороточной мочевины, глюкозы в пределах нормы. В общем анализе мочи отклонений от нормы не выявлено. Исследование сыворотки крови на антитела к вирусу гепатита А (IgM и IgG) методом ИФА — положительно. В сыворотке крови обнаружена РНК HAV (10.08.2021).

Исход и результаты последующего наблюдения

При контрольном обследовании 08.09.2021 на 68-й день от начала заболевания больная жалоб не предъявляла. В биохимическом анализе крови имелось значительное повышение сывороточных трансаминаз: АЛТ 208,0 Ед/л (N 7,0–35), АСТ 224,0 Ед/л (N 13,0–35), ГГТ 162 Ед/л (N 0–38), билирубин общий 34,1 мкмоль/л (N 3,4–20,5); билирубин прямой 4,7 мкмоль/л (N 0,0–8,6), СРБ 1,97 мг/л (N 0–5), общий белок 79,8 г/л, щелочная фосфатаза 131,2 ЕД/л (N 42–98); показатели сывороточной мочевины, глюкозы в пределах нормы. В анализе кала методом полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией в режиме реального времени обнаружена HAV РНК.

Обсуждение

Пик исследования вирусного гепатита А приходится на 70-е годы XX века [2], когда был идентифицирован вирус гепатита А и доказано его выделение с фекалиями в окружающую среду. Общепринятым и господствующим в настоящее время в инфектологии является представление о типичном течении гепатита А как острого циклического заболевания, заканчивающегося, как правило, быстрым выздоровлением [1]. Однако в настоящее время исследования с привлечением современных иммунологических и вирусологических лабораторных методов изменили представления о гепатите А как лёгкой предсказуемой инфекции. Достаточно вспомнить, что поражение гепатоцитов обусловлено клеточным звеном иммунитета и сопровождается иммунокомплексной патологией [3]. Установлено, что у 10% пациентов с гепатитом А течение заболевания сопровождается длительным (до 3–5 нед. от начала болезни) выделением

вируса с фекалиями [4]. В то же время имеются сообщения о внепечёночных проявлениях при вирусном гепатите А [5] на фоне длительной персистенции вируса в сыворотке крови; описаны артралгии, единичные случаи перикардитов, поражение почек, васкулиты, криоглобулинемия [6]. Наконец, уже давно доказана роль гепатита А как триггерного фактора в развитии аутоиммунного гепатита [7]. В нашем клиническом описании обращает внимание длительная персистенция вируса с выделением в окружающую среду, сопровождающаяся постоянным повышением сывороточных трансаминаз, что заставляет рекомендовать в подобных случаях длительное наблюдение за этими пациентами с целью выявления признаков формирующейся патологии, в том числе аутоиммунной.

Заключение

Описанный клинический случай свидетельствует о необходимости длительного диспансерного наблюдения пациентов, перенёсших вирусный гепатит А. Внесение изменений в регламентирующие документы, в частности в Сан-ПиН 3.3686-21, в котором указана необходимость обследования пациентов с гепатитом А в том числе и на РНК вирусного гепатита А, позволит накопить достаточное число клинических наблюдений и будет способствовать расширению наших представлений о течении и исходах данного заболевания, а также о роли персистенции вируса гепатита А в реализации различных хронических заболеваний, в том числе аутоиммунной природы.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Все авторы подтверждают ответственность своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Authors' contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие пациента на публикацию медицинских данных.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information within the manuscript.

ЛИТЕРАТУРА

1. Wilkinson B.I., Rain T., Wiles K., et al. Oxford handbook of clinical medicine. Tenth edition. Oxford University Press, 2017. 278 p.
2. Dienstag J.L., Feinston S.M., Kapikian A.Z., et al. Faecal shedding of hepatitis A antigen // *Lancet*. 1975. Vol. 1, N 7910. P. 765–767. doi: 10.1016/s0140-6736(75)92434-4
3. Zhou Y., Callendret B., Xu D., et al. Dominance of CD4(+) T helper cell response during acute resolving hepatitis A virus infection // *J Exp Med*. 2012. Vol. 209, N 8. P. 1481–1492. doi: 10.1084/jem.20111906
4. Tong M.J., Thursby M., Rakela J., et al. Studies on the maternal-infant transmission of the virus which cause acute hepatitis // *Gastroenterology*. 1981. Vol. 80, N 5, Pt. 1. P. 999–1004.
5. Pishke S., Vogel A., Jaeckel E., Manns M.P. Immunopathogenesis of extrahepatic manifestations in HAV, HBV and HCV infections. In: *Liver Immunology*. Totowa, New Jersey: Humana Press, 2007. P. 209–217. doi: 10.1007/978-1-59745-518-3_17
6. Choi H.K., Song Y.G., Han S.H., et al. Clinical features and outcomes of acute kidney injury among patients with acute hepatitis A // *J Clin Virol*. 2011. Vol. 52, N 3. P. 192–197. doi: 10.1016/j.jcv.2011.07.013
7. Vento S., Garofano C., Renzini C., et al. Identification of hepatitis A virus as a trigger for autoimmune chronic hepatitis type 1 in susceptible individuals // *Lancet*. 1991. Vol. 337, N 8751. P. 1183–1187. doi: 10.1016/0140-6736(91)92858-y

REFERENCES

1. Wilkinson BI, Rain T, Wiles K, et al. Oxford handbook of clinical medicine. Tenth edition. Oxford University Press; 2017. 278 p.
2. Dienstag JL, Feinston SM, Kapikian AZ, et al. Faecal shedding of hepatitis A antigen. *Lancet*. 1975;1(7910):765–767. doi: 10.1016/s0140-6736(75)92434-4
3. Zhou Y, Callendret B, Xu D, et al. Dominance of CD4(+) T helper cell response during acute resolving hepatitis A virus infection. *J Exp Med*. 2012;209(8):1481–1492. doi: 10.1084/jem.20111906

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

4. Tong MJ, Thursby M, Rakela J, et al. Studies on the maternal-infant transmission of the virus which cause acute hepatitis. *Gastroenterology*. 1981;80(5 Pt 1):999–1004.
5. Pishke S, Vogel A, Jaecel E, Manns MP. Immunopathogenesis of extrahepatic manifestations in HAV, HBV and HCV infections. In: *Liver Immunology*. Totowa, New Jersey: Humana Press; 2007. P. 209–217. doi: 10.1007/978-1-59745-518-3_17
6. Choi HK, Song YG, Han SH, et al. Clinical features and outcomes of acute kidney injury among patients with acute hepatitis A. *J Clin Virol*. 2011;52(3):192–197. doi: 10.1016/j.jcv.2011.07.013
7. Vento S, Garofano C, Renzini C, et al. Identification of hepatitis A virus as a trigger for autoimmune chronic hepatitis type 1 in susceptible individuals. *Lancet*. 1991;337(8751):1183–1187. doi: 10.1016/0140-6736(91)92858-y

ОБ АВТОРАХ

***Волчкова Елена Васильевна**, д.м.н., профессор;
адрес: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4581-4510>;
eLibrary SPIN: 3342-4681; **e-mail:** infection_mma@mail.ru

Белая Ольга Федоровна, д.м.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2722-1335>;
eLibrary SPIN: 3921-7227; **e-mail:** ofbelaya@mail.ru

Умбетова Карина Туракбаевна, д.м.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0902-9267>;
eLibrary SPIN: 3197-9205; **e-mail:** karinasara@inbox.ru

Пшеничная Наталья Юрьевна, д.м.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2570-711X>;
eLibrary SPIN: 5633-7265; **e-mail:** natalia-pshenichnaya@yandex.ru

Малов Валерий Анатольевич, д.м.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6157-1654>;
eLibrary SPIN: 4790-8986; **e-mail:** valmalov@list.ru

Коннова Юлия Александровна, к.м.н.;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3091-2433>;
eLibrary SPIN: 7856-0880; **e-mail:** konnova.yulia@gmail.com

* Для корреспонденции / For correspondence

Поступила 06.10.2021
Принята к печати 07.10.2021
Опубликована 11.10.2021

Received 06.10.2021
Accepted 07.10.2021
Published 11.10.2021

AUTHORS' INFO

***Elena V. Volchkova**, MD, Dr. Sci. (Med), Professor;
address: 8 bld. 2 Trubetskaya street, 119991, Moscow, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4581-4510>;
eLibrary SPIN: 3342-4681; **e-mail:** infection_mma@mail.ru

Olga F. Belaya, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2722-1335>;
eLibrary SPIN: 3921-7227; **e-mail:** ofbelaya@mail.ru

Karina T. Umbetova, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0902-9267>;
eLibrary SPIN: 3197-9205; **e-mail:** karinasara@inbox.ru

Natalia Yu. Pshenichnaya, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2570-711X>;
eLibrary SPIN: 5633-7265; **e-mail:** natalia-pshenichnaya@yandex.ru

Valeri A. Malov, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6157-1654>;
eLibrary SPIN: 4790-8986; **e-mail:** valmalov@list.ru

Yulia A. Konnova, MD, Cand. Sci. (Med.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3091-2433>;
eLibrary SPIN: 7856-0880; **e-mail:** konnova.yulia@gmail.com

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

Е.В. Волчкова

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

Практические замечания о водобоязни. Сочинение доктора, статского советника и кавалера Енегольма

Бешенство (устаревшее название водобоязнь) было известно ещё с античных времён, и уже тогда его возникновение связывали с укусами собак и волков. Единственным средством для предупреждения развития этого заболевания считалось прижигание раны с целью уничтожения яда, содержащегося в слюне поражённого бешенством животного. Статья доктора, действительного статского советника Енегольма «Практические замечания о водобоязни», напечатанная в первом номере «Всеобщего журнала врачебной науки» за 1811 год, содержит подробнейшее описание всех существовавших тогда подходов к лечению водобоязни, правда, как отмечает сам автор, без всякой пользы. Тем не менее публикация даже сегодня, в XXI веке, представляет большой интерес для врачей, т.к. подробнейшим образом, эмоционально, с сопереживанием больному описывает по дням и часам, как развивается клиническая картина забытого многими современными докторами заболевания. В статье есть рекомендации по предупреждению распространения бешенства как в городской, так и сельской местности, что не теряет своей актуальности и сегодня, учитывая проблемы, связанные с повсеместным ростом популяции безнадзорных животных, в частности собак и кошек.

Ключевые слова: бешенство; водобоязнь; Российская империя; клиническая картина; клинический случай.

Для цитирования: Волчкова Е.В. Практические замечания о водобоязни. Сочинение доктора, статского советника и кавалера Енегольма // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2020. Т. 25. № 6. С. 269–278. DOI: <https://doi.org/10.17816/EID81637>

Е. V. Volchkova

The First Sechenov Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

Practical remarks on hydrophobia (Rabies): publication of Eneholm, Medical Doctor, State Counselor and Chevalier of Russian Empire

Rabies, an outdated name for hydrophobia, has been known since ancient times, and even then its occurrence was associated with the bites of dogs and wolves. The only way to prevent the development of this disease was considered to be cauterization of the wound to destroy the poison contained in the saliva of an animal stricken with rabies. The article of the doctor, the actual state counselor Eneholm "Practical remarks on hydrophobia" published in No. 1 of the General Journal of Medical Science for 1811, really contains a detailed description of all the approaches to the treatment of hydrophobia that existed then, although, as the author notes, without any benefit. Nevertheless, even today, in the 21st century, the article is of great interest to doctors, since in the most detailed way, very emotionally, with empathy for the patient, he describes day by day the development of the clinical picture of the disease, forgotten by many modern doctors. The article contains recommendations for preventing the spread of rabies both in urban and rural areas, which does not lose its relevance today, given the problems associated with the widespread growth of the population of stray animals, in particular dogs and cats.

Keywords: Rabies; hydrophobia; Russian Empire; natural history; case report.

For citation: Volchkova EV. Practical remarks on hydrophobia (Rabies): publication of Eneholm, Medical Doctor, State Counselor and Chevalier of Russian Empire. *Epidemiology and Infectious Diseases*. 2020;25(6):269–278. DOI: <https://doi.org/10.17816/EID81637>

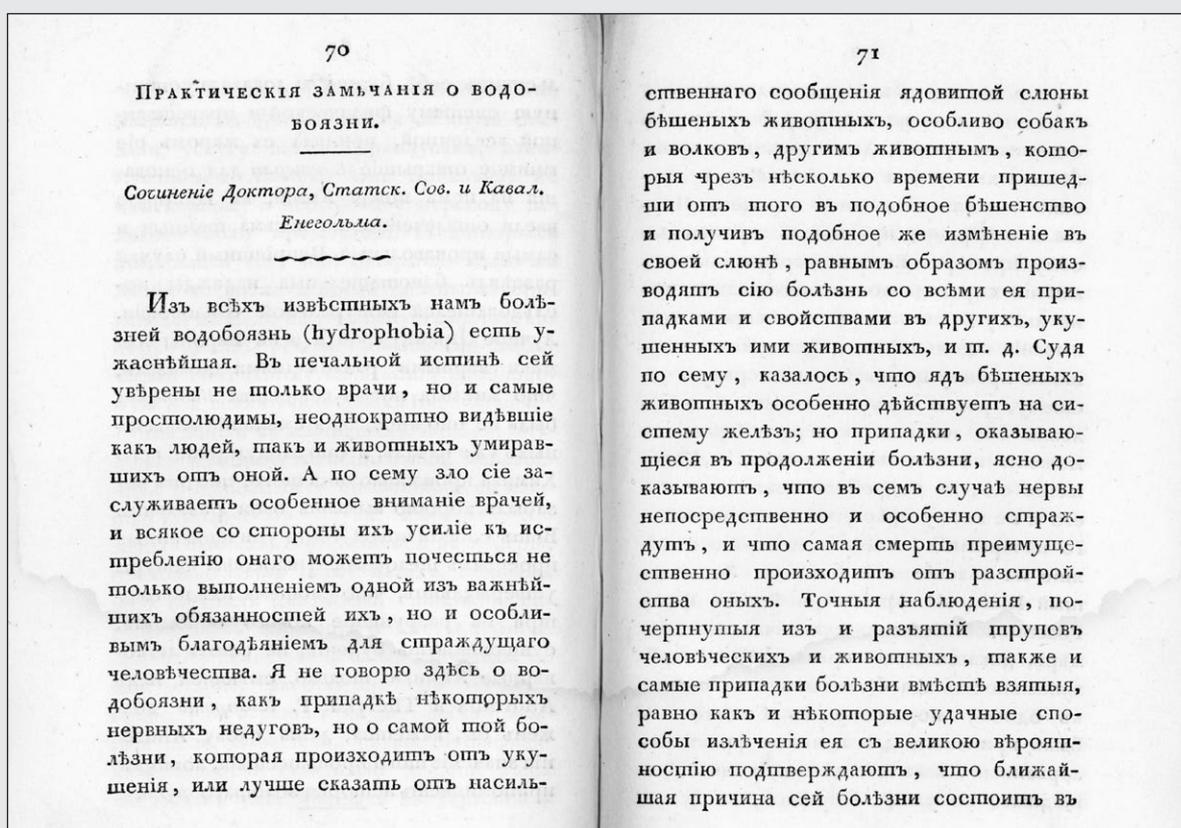
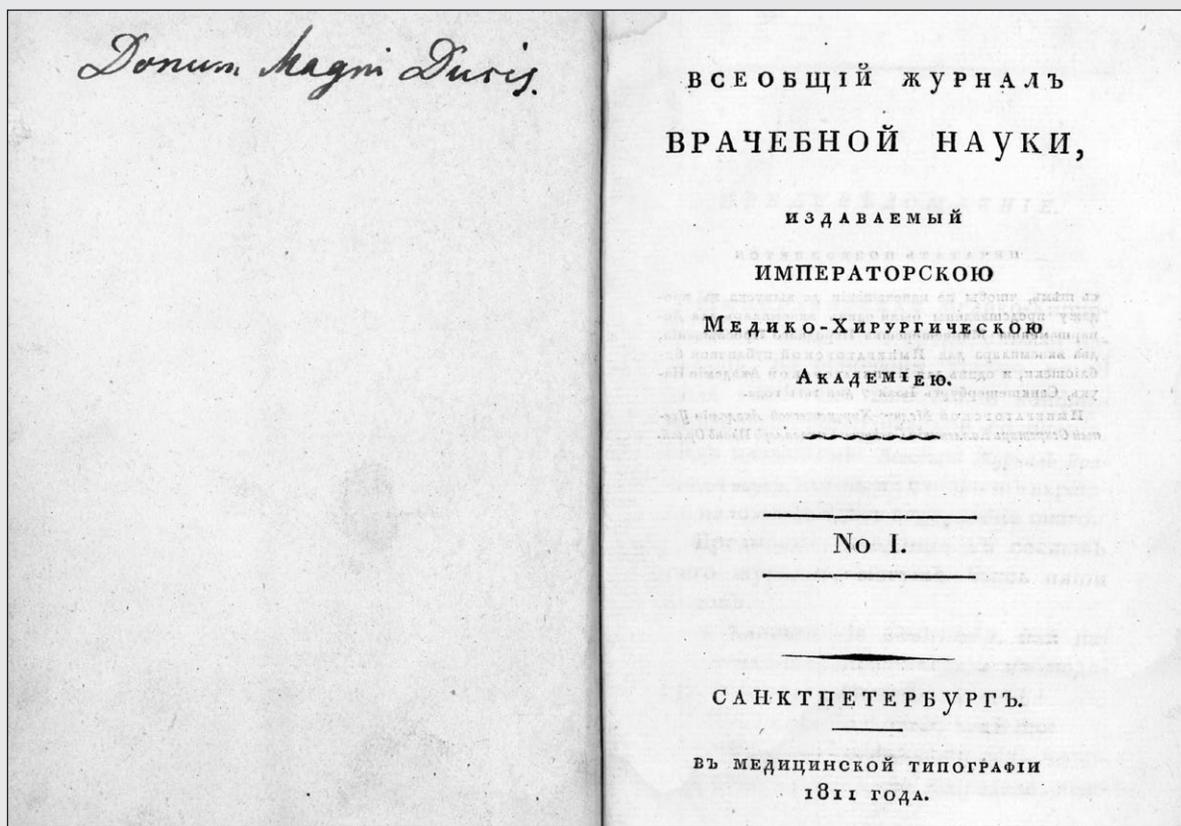
Дополнительная информация

Источник финансирования. Автор заявляет об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Конфликт интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Competing interests. The author declare that they have no competing interests.



72

воспаленіи нервовъ. Заразительность сей болѣзни споль велика, что по увѣренію опытныхъ врачей, даже дыханіе и кровь бѣшеныхъ опасны для человѣка и другихъ жившихъ, хотя впрочемъ Поршалъ и Франкъ приводятъ пропивные сему примѣры. Есѣли первое изъ сихъ мнѣній справедливо и основательно, то не лзя уже сомнѣваться о скоромъ всасываніи яда въ шѣлю, дѣйствующаго пошомъ преимущественно на нервную систему, равно какъ и о томъ, что болѣзнь сія полько въ первое время ея можетъ почитаться мѣснойю. — Положеніе сіе, въ подробное изясненіе коего я не вхожу здѣсь, по краткости сего начертанія, имѣетъ величайшее вліяніе на лченіе сей болѣзни. Знаменитый Шведскій Архіатеръ Розень фонъ Розенштейнъ описываетъ печальный примѣръ, доказывающій чрезвычайную заразительность яда бѣшеныхъ жившихъ: къ одному поршному въ Стокгольмѣ былъ принесенъ для починки фракъ разорванный, какъ сказывали, у человѣка шедшаго по улицѣ. Поршной, не думая

73

ни о чемъ, окончивши работу, по обыкновенію своему, откусилъ нищку, и какъ зубы у него были нѣсколько худы, то онъ, жевавъ нищку довольно долгое время, прикасался между пѣмъ губами къ зашишому мѣспи. Спустия нѣсколько недѣль онъ получилъ водобоязнь, произхожденія копорой никпо изяснить не могъ. Фракъ давно уже былъ забытъ. Въ перемежкахъ пароксизмовъ, прощаясь съ своей женою и семью дѣтьми, сердечно цѣловалъ каждаго изъ нихъ и вскорѣ пошомъ въ бѣшенствѣ умеръ. По смерти его шоже несчастіе постигло весь домъ его. Судебное изслѣдованіе наконецъ открыло, что собака, разорвавшая фракъ, была бѣшеная, и что по шастію человѣкъ, на копоромъ разорванъ былъ фракъ, не претерпѣлъ отъ сего никакихъ худыхъ слѣдствій. Болѣзнь сія оказывается либо въ первые восемь дней послѣ укушенія, или позже. Были даже примѣры, что она оказывалась спустя цѣлой годъ, что самое и здѣсь случилось въ Клиникѣ за два года предъ симъ. *Грислей* увѣряетъ, что въ
No I. 6

74

одномъ случаѣ болѣзнь оказалась послѣ 17 лѣтъ. Она оказывалась скоростпжнно, или мало по малу. Такимъ образомъ въ 1790 году я пользовалъ Шведскаго Шпабъ-Офицера, возвращавшагося чрезъ Выборгъ въ свое отечество изъ опдаленныхъ странъ Россіи, гдѣ онъ находился въ плѣну. Въ вечеру, будучи здоровъ, онъ легъ спать, но проснувшись по ушрѣ въ 7 часовъ, жаловался на боль въ членахъ, давленіе въ груди и непріятное ощущеніе въ головѣ и глазахъ. Будучи призванъ къ нему чрезъ два часа, я нашель, кромѣ выше сказанныхъ припадковъ въ высшей степени, не весьма сильную лихорадку. Больной жаловался, что свѣтъ, входящій чрезъ окна, сильно беспокоитъ его, и что онъ по ушрѣ не имѣлъ ни малѣйшей охоты къ чаю. Полагая, что все сіе происходитъ полько отъ усталости, отъ долгаго цуши и проснуды, шѣмъ паче, что сіе случилось въ Октябрѣ, я прописалъ ему жидкое лѣкарство, сообразное такимъ обстоятельствомъ; но лишь полько я поднесъ ему первую ложку сего лѣкар-

75

ства, то онъ получилъ вдругъ судороги, и не могъ уже болѣе глотать никакой жидкости. Съ удивленіемъ увидѣвъ шогда, въ чемъ дѣло sospoинпъ, послѣ многихъ и различныхъ моихъ вопросовъ, я узналъ на конецъ отъ слуги больного, какъ постороннее обстоятельство, что собачка, находившаяся и шогда еще при немъ, за четьре мѣсяца укусила господина за носъ; впрочемъ рана вскорѣ зажила и собачка никогда не была бѣшеною. Не смотря на всѣ употребленныя средства, больной умеръ шого же вечера въ 11 часовъ ужаснѣйшею смертію, какую я когда либо видѣлъ.

Чаще однако открывается сія болѣзнь постепенно. Спустия нѣсколько дней или недѣль послѣ укушенія показывается усталость во всѣхъ членахъ, подирание спины и затылка, безпокойный сонъ, спрашныя сновидѣнія, уныніе, склонность къ уединенію и къ темнымъ мѣстамъ, головокруженіе, шупость всѣхъ чувствъ, скоростпжнное вздрагиваніе, шумъ въ ушахъ, давленіе въ предсердіи,

76

поноша, частое пошемиѣніе въ глазахъ, помные вздохи, икошю прерываемое дыханіе, сиповатый дрожащій голосъ, охладѣніе рукъ и ногъ, блѣдность и опощаніе всего тѣла, свирѣной дикой взглядъ, при чемъ блѣки глазъ бывающъ темно-красны. Весьма рѣдко случается, чшобы болѣзнъ сія не сопровождается была лихорадкою. Иногда однако никакихъ изъ вычисленныхъ признаковъ не примѣчается, и больной, до совершеннаго появленія бѣшенства, жалуется только на ознобъ и жаръ, и на боли въ членахъ. Нѣкоторые жалуется при помъ на ощущение жара въ укушенномъ мѣстѣ, боли въ предсердіи, сильное зженіе во внутрениоспяхъ и великую жажду. Обыкновенно надлежитъ вскорѣ ожидать появленія бѣшенства, естли спраждащій не можетъ болѣе пить безъ судорожныхъ движеній глотки. Твердыя вещества больные могутъ глотать всегда почти до самаго конца жизни. Больной не можетъ сносить свѣта, ему часто представляются предъ глазами огненные искры. Онъ получаетъ судороги

77

при видѣ всего того, что имѣетъ сходство съ водою, какъ шо спекла, бѣлою краскою покрытыхъ вещей, и п. п. Наконецъ открывається бѣшенство съ пѣною, клубящеюся изъ рта, онъ вспрыгиваетъ, рветъ и бьетъ все во кругъ себя. Жесточайшія судороги, особливо въ глоткѣ и въ груди причиняють ему ужаснѣйшія мученія. Онъ реветъ, плюетъ, и, кажешся, хочетъ укусить. Сильной его крикъ, часто прерываемый жесточайшими судорогами, иногда уподобляется лаянію собаки. Бредъ однако не всегда примѣчается; нѣкоторые больные до конца жизни остаются въ умѣ. Таковой пароксизмъ продолжается отъ четверти до получаса. Помомъ больной дѣлается спокойнѣе и въ испощеніи своемъ проситъ предстоящихъ беречься отъ него; при чемъ глубокіе вздохи, сопровождаемые хрипѣніемъ въ груди, прерываютъ рассказываніе его о его мученіяхъ. По мѣрѣ того, какъ перемежки дѣлаются короче, припадки умножаются. Нервная система больного бываетъ споль въ раздраженномъ состояніи, что

78

всякой звукъ, всякое слово и малѣйшій сквозной въпръ ему несомны. Сильная жажда, кошорой онъ уполивъ не въ состояніи, причиняетъ ему величайшее мученіе. Естли бѣшенство окажется на прешій день по наспуленіи первыхъ припадковъ, шо больной обыкновенно умираетъ отъ удара (арорl.) при непрерывныхъ судорогахъ на четвертый день отъ появленія оныхъ. Рана отъ укушенія обыкновенно скоро заживаетъ, часто однако воспаляется и предъ наспуленіемъ бѣшенства вновь открывается, ошдѣляя припомъ смрадную красновашую влагу.

Опасность болѣзни зависитъ отъ времени, протекшаго между укушеніемъ и доставленіемъ больному дѣйствительной помощи. Естли ядъ имѣлъ уже время совершенно восащся въ тѣло; шолѣченіе всегда будетъ шруднѣе. Все дѣло состоитъ въ томъ, чшобы предупредить бѣшенство. Я признаюсь чшеспосердечно, что изъ многихъ больныхъ сего рода пользованныхъ мною ни одинъ не могъ быть избавленъ отъ смерши,

79

естли бѣшенство уже открылось; и напрошивъ того ни одинъ изъ нихъ не подвергся бѣшенству въ пѣхъ случаяхъ, когда я заблаговременно былъ призванъ.

Въ теоріи сей болѣзни важная принадлежитъ задача для рѣшенія того, что нерѣдко укушеніе животныхъ, по видимому, не бѣшенныхъ, причиняло водоболѣзнь. Сіе самое случилось и съ вышеупомянутымъ Шведскимъ Офицеромъ. Не оказываетъ ли пѣна разъяреннаго животного на организмъ такое же дѣйствіе, какъ и бѣшеннаго? Опыты прежнихъ и новыхъ врачей *Моргани*, ванъ *Свитена*, *Гаубля*, *Геце*, *Прохаски*, *Тонь* и многихъ другихъ подтверждаютъ сію догадку. Даже страхъ, испугъ и долговременное обращеніе съ одержимыми водоболѣзнію, производили сію болѣзнь, хотя въ такомъ случаѣ надлежитъ оплчивать оную отъ идиопатической и считатьъ особенною нервною болѣзнію. Примѣры сего рода можно видѣть у *Тонь* и *Персивалля*.

Легко предсавить можно, что вра-

80

чи всёхъ время и спранъ прилагали всё силы къ преодолѣнью сей ужасной болѣзни; откуда и произошло великое множество средствъ, которыя были одобрены прошивъ оной. Всё сии средства раздѣляю я на три класса; копорые соотноспствують премо показаніямъ, наблюдаемымъ въ лѣченіи сей болѣзни: 1) возпрепятствовашъ всасыванію яда; 2) предупредишь дѣйствіа его на организмъ, когда онъ всосался, и 3) излѣчишь открывшуюся уже водобоязнь.

Къ первому показанію принадлежишь та оспорожностъ, чптобы вдругъ по укушеніи бѣшенанаго животноаго, совершенно выперешъ и очистишь рану отъ слюны его, и жечь ту самую вещь, копорую сіе учинено. По очищеніи раны, надлежишь вдругъ наливашъ въ оную великое количество воды или мочи, и, естли мѣсто позволяешъ, перевязашъ членъ выше и ниже раны. *Гайсартъ* думалъ, чпто ежедневное обмываніе раны водою доспашочно для предупрежденія всосанія яда. Послѣ сего совѣшоваши присы-

81

пашъ рану золою или землею, и прикладывашъ къ ней гусиной калъ, думая, чпто сии средства могутъ всосать въ себя ядъ. Сии средства можно употребляшь въ полѣ и въ опдаленіи отъ селенія; но какъ скоро укушенной дойдешъ до жилья, то можно рану снова вымышь целокомъ, росоломъ, укусомъ, мыльною водою, или растворомъ другихъ какихъ либо ѣдкихъ средствъ. При семъ надлежишь однако спарашъ въ скорѣйшемъ времени призвашъ врача, копорый долженъ вырѣзашъ рану со всею окружностію до дна ея, не щадя и самыхъ нервовъ. Выжиганіе не споль надежно, поелику оно вдругъ производишь спручь по всей поверхности раны, покрывающей различныя углы ея, въ копорыхъ нѣкопорая часть яда скрываетъ ся можешъ. Впрочемъ и сей способъ съ пользою можно употребляшь при поверхностныхъ ранахъ на тонкихъ частяхъ тѣла, равно какъ и при глубокихъ, проспыхъ ранахъ, когда п. е. не многія мѣсша разорваны, и слѣдовательно рана не имѣешъ открытыхъ угловъ; но только надлежишь прижигашъ рану

82

раскаленнымъ желѣзомъ до тѣхъ поръ, пока она совершенно будешъ разспроена. Совѣшоваши также по чаще присыпашъ рану сладкою рпушью, и перевязывашъ пласпыремъ, извѣстнымъ подъ именемъ (*Empi. degranis cum merc.*), (*Леффлеръ*). По моему мнѣнію въ первомъ случаѣ довольно сполько вымывашъ рану целокомъ или росоломъ, а въ послѣднемъ надлежишь споспшествовать нагноенію.

Естли по робоспи больного или врача оба сии способа вырѣзваніе п. е. и выжиганіе пропущены; то не оспаетси ничего другаго къ воспрепятствованію всосанія яда, какъ сполько привешъ рану въ сильное нагноеніе, копорое должно поддерживашъ отъ 4 до 6 недѣль. Для сего намѣренія, кромѣ производящихъ нагноеніе (*digestiva*) употребляютъ различныя ѣдки и раздражающія средства, какъ то: серброселистренный камень, (*nitras argenti fusus*), ѣдкій пошашъ, порошокъ шпанскихъ мушекъ, и п. п. *Ле Ру* похваляешъ сюрмяное масло (*butyr. antim.*), копорое *Сабатье* у же

83

одобралъ, какъ ѣдкое средство, и копорое французской врачъ *Тирри Вальдажу* нашелъ весьма дѣйствительнымъ. Онъ всегда употреблялъ сіе средство съ пользою въ печеніи 12 лѣтъ, даже чрезъ 12 дней послѣ укушенія и при оказавшейся уже водобоязни. Сперва разширивъ рану онъ вымывашъ оную, и попомъ распрвляешъ кисточкою; обмоченною въ сюрмяное масло. Слѣдующее за симъ нагноеніе поддерживается нѣсколько недѣль. Сіе средство во всякомъ опношеніи заслуживашъ преимущество предъ раскаленнымъ желѣзомъ, копорое отъ влаги, находящихса въ ранѣ, отъ часпи лишаешся своего дѣйствія, между тѣмъ какъ сюрмяное масло, по своей жидкости весьма удобно проникаешъ во всё углы раны.

Для укрощенія первыхъ волненій крови даюшь прохладительныя емульсіа, кислое питье, также средства, дѣйствующія на испарину и мочу.

Поелику всегда трудно опредѣлишь, всосался ли уже ядъ, и когда именно; то я увѣренъ, чпто самая по видимому излишняя предоспорожностъ прошивъ

слѣдствій онаго здѣсь никогда не можетъ быть излишнею. Изъ числа многихъ предохранительныхъ средствъ я намѣренъ упомянуть здѣсь только о тѣхъ, кои наиболее похваляемы были. Первое мѣсто между ними занимаетъ рпушь и красавица (*belladonia*). Для сего намѣренія дають внутрь сладкую рпушь по одному грану и болѣе два раза въ день, или разтворивъ рпуши полдрахмы въ полшорехъ драхмахъ селифренной кислоты, дають оныя 1 до 5 капель въ двухъ ложкахъ перегнанной воды три раза въ день. Англичане оцѣнають преимущество минеральному пурпелу (*turpet. minergale*) предъ всѣми рпушными составами. При употребленіи сихъ средствъ укушенное мѣсто намирается рпушною мазью; надлежитъ однако при семъ спарашься, чптобы не произвеси слюнопеченія. За нѣсколько уже лѣтъ *Фуркроа* догадывался, что пресыщенная соляная кислота (*acidum muriat. oxygenatum*) можетъ разсиропить водобязненный ядъ, выпущенный въ рану, и дѣйствительно нѣсколько разъ употребляли оную сна-

ружи, какъ ѣдкое средство вскорѣ послѣ укушенія. *Клюзель* увѣрляеть, что многимъ больнымъ, укушеннымъ бѣшеннымъ волкомъ и перенесеннымъ попомъ въ Бордовскую гошпиналь, давали оную кислоту внутрь, послѣ чего всѣ они выздоровѣли. Обыкновенно дають оной до двухъ драхмъ въ восьми унціяхъ перегнанной воды или смягчительнаго отвара, въ теченіи 24 часовъ.

Трава и корень красавицы произвели въ лѣченіи сей болѣзни важную эпоху. Многие щасливые опыты подтвердили, хотя не особенную силу (*vis specifica*), однако хорошее дѣйствіе ея. Поелику предписаніе *Минха*, кошорый прежде всѣхъ началъ употреблять сіе средство, слишкомъ обширно; по лучше давать оное чрезъ 3 или 4 часа оныя 2 до 8 гранъ. Неизлишне упомянуть здѣсь, что растѣніе сіе, собираемое въ нашихъ странахъ, не имѣеть столь хорошаго дѣйствія, какъ получаемое изъ теплыхъ странъ. А по сему весьма хорошо постепенно умножать приемъ онаго до тѣхъ поръ, пока въ легкой степени о-

кажутся сухость неба во рту, сжатіе пищепріемнаго горла, затруднительное глотаніе, разширеніе зѣницы, помятѣніе зрѣнія и головокруженіе.—

Теденъ, *Консбрехъ* и другіе предпочитаютъ корню листь красавицы.

Консбрехъ и *Селле* похваляютъ особенное питье противъ бѣшенства (*potio antilyssa*), состоящее изъ порошка осьми маекъ (*meloe majalis*), полунціи шеріака Андромасова, двухъ драхмъ соли оленьяго рога, одной драхмы камфоры и осьми унцій Миндерерова спирта, кошорое надлежитъ давать два раза въ день по половинѣ или по цѣлой столовой ложкѣ. *Гарлесъ* починаеть превосходнѣйшимъ средствомъ дурманъ (*datura stramonium*); а *Ле Ру* шаковымъ же полагаеть ѣдкій нашатырный спиртъ, даваемый два раза въ день по 12 капель въ чаю изъ бузиновыхъ цвѣтвъ. Равнымъ образомъ и другія средства различными врачами похваляемы были, какъ то: лепуція щелочныя соли, камфора, сюрма, теплыя и холодныя бани, и пр.

Профессоръ *Гильдебрандтъ* похваляетъ

опилки шисоваго дерева (*taxus baccata*) и плауны (*lycopodium clavatum*), не только какъ предохранительныя лѣкарства, но и какъ дѣйствительныя пропивъ самаго бѣшенства. Оба сіи средства варяеть въ неопредѣленномъ количествѣ, и отваръ сей употребляютъ частію для обмыванія ранъ, частію же дають его внутрь людямъ и животнымъ въ великихъ приемахъ. Въ Галиціи на границахъ Валахіи и Венгріи оба сіи средства употребляются съ пользою.

Въ Мизовомъ (*Meaze*) Журналѣ изображеній похваляется еще одно изъ древнихъ средствъ, ш. е. деревянное масло, употребляемое въ большихъ приемахъ внутрь и снаружи, *Унцеръ* же и *Леониссъ* прибавляютъ къ нему еще уксусъ.

Въ Вестфалии правилѣсьствомъ было куплено и обнародовано нижеслѣдующее въ пайнѣ хранившееся средство: возьми правъ: садовой рпуши, ворсильной щопки по 8 скрупъ: съ половиною, молодца 8 драхмъ съ половиною, цибета одинъ гранъ (*Rp. ruth. hortens. dipsaci fullonum aa ʒviij^β. sedi acris ʒi ʒβ zibethi*

88

puriss. gr j) изрѣзавъ шравы въ мѣлкія часпи, насыпають на хлѣбъ масломъ намазаннымъ, и на первый кусокъ кладуть цибеть, и такимъ образомъ больной долженъ съѣсть все сіе лѣкарство. Прежде и послѣ употребленія сего средства больной долженъ нѣсколько часовъ воздержаться отъ пищи, послѣ чего онъ можетъ выпить нѣсколько чаю или кофею, остерегаясь при томъ всякой жирной пищи и разгорячающихъ напитковъ, и дѣлая умѣренное шлодвиженіе. Если по принятии лѣкарства послѣдовала рвота; то на слѣдующій день надлежало повторить приемъ онаго. Предъ употребленіемъ лѣкарства дѣлали насѣченія въ ранѣ, и, вымывъ оную росоломъ, лѣчили какъ обыкновенную рану, спрыснувъ припомъ лице больного холодною водою. Многіе удачныя опыты, здѣланные во всей Веспфалии чрезъ множество лѣтъ, совершенно оправдали пользу сего средства. Такимъ же образомъ за 40 лѣтъ Прусскій Король купилъ шайное средство противъ водобоязни, состоявшее изъ маекъ (*melbe maialis*),

89

и оказывавшее нерѣдко полезное дѣйствіе. Самыя шпанскія мухи (*Littae vesicatoriae*) безъ сомнѣнія заслуживають быть испытаны противъ жестокой сей болѣзни. Кажется и въ самомъ уже обнаружившемся бѣшенствѣ можно ожидать хорошаго дѣйствія отъ оныхъ; ибо въ сполбнякѣ (*tetanus*), съ коимъ сія болѣзнь имѣетъ великое сходство, наспойка шпанскихъ мухъ употребляема была *Самуиломъ Браунолѣмъ* съ немалымъ успѣхомъ. Онъ давалъ сіе средство въ шакихъ приемахъ, что происходило отъ того рвота, жженіе въ желудкѣ и другіе признаки воспаления брюшныхъ внутренностей, при появленіи коихъ сполбнякъ совершенно прекращался, и слѣдственно опаснѣйшая болѣзнь перемѣнялась въ менѣе опасную и удобнѣе излѣчимую. Такое опшавное употребленіе шпанскихъ мухъ не можетъ ли иногда оказывать и въ водобоязни подобнаго дѣйствія? Изъ домашнихъ нашихъ произрашѣній простой народъ, кромѣ многихъ другихъ, употребляетъ *старолубку* (*geltiana pratensis*) *и рецкой булдырьный* (*pole-*
No I. 7

90

mon. coeruleum), *дрокъ* (*genista tinctoria*) и *путошникъ* или *шильникъ водяной* (*Alisma Plantago*), какъ въ порошкахъ, такъ и въ опшарахъ. Последнее изъ сихъ средствъ заслуживаетъ особенное вниманіе врачей; ибо по досповѣрнымъ наблюденіямъ, сообщеннымъ Вольному Экономическому Обществу Коллежскимъ Совѣшникомъ *Левшинымъ*, одного крупнаго корешка сего растѣнія, а малыхъ двухъ или трехъ, исперпыхъ въ порошокъ, на одинъ приемъ, и насыпанныхъ на кусокъ хлѣба, намазаннаго коровьимъ масломъ, довольно бываетъ для испребленія водобоязненнаго яда въ людяхъ и живошныхъ *). Повтореніе шаковыхъ приемовъ до двухъ, а много уже до трехъ разъ, весьма рѣдко нужно бываетъ. Г. *Левшинъ* былъ очевиднымъ свидѣтелемъ, что сіе средство оказывало цѣлительное свое дѣйствіе, даже послѣ оказавшейся уже водобоязни, и что люди и живошныя избавлены были помощью онаго отъ ужасныхъ слѣдствій сей болѣзни.

*) См. Попова Система практ. сельск. домо-водства Т. VIII. стр. 225.

91

Диететическое содержаніе больного, при предохранительномъ его лѣченіи, состоитъ въ легкомъ шлодвиженіи, при умѣренной температурѣ, и въ избѣганіи всякихъ жирныхъ, неудобоваримыхъ яствъ. На сей конецъ похваляютъ овечье и коровье молоко, такъ же пахтанье (*lactebutygatum*) и вообще клейкіе напитки, въ соединеніи съ такими средствами, кои прищупляютъ раздражительность. Если, не смотря на всѣ предохранительныя средства, окажутся предвѣспники водобоязни; то надлежитъ употреблять камфору, мскую и опій въ пилюляхъ, поспепенно умножая ихъ приемъ, такъ же промывательныя изъ вонючей камеди (*asa foetida*) съ беленымъ масломъ. Не опшаваясь въ успѣхъ, можно такъ же всегда ожидать еще нѣкопшой помощи и отъ сонной одури (*belladonna*). При семъ надлежитъ нащирать шею, спину и другія особенно спраждуція часпи ршупною мазью съ опіемъ. Одобряли такъ же, кромѣ многихъ другихъ противосудорожныхъ и нервныхъ средствъ, распворъ шеріака въ летучемъ нашатырномъ спир-

92

пш, маунной корень, лешучія щелочныя соли, вонючую камедь, скоропоспигное бросаніе въ воду, или пусканіе холодной воды каплями на пшло больного съ нѣкошорой высоты (*Embrocatio*). Ванны изъ щелочныхъ солей, растворенныхъ въ теплой водѣ, неоднократно съ пользою мною употребляемы были. *Дезидератъ* замѣшилъ, что пш больные выздоравливали, кои находились на проливномъ дождѣ. При многократномъ лѣченіи больныхъ сего рода, я не употреблялъ другихъ средствъ, кромѣ сладкой рпуши или красавицы, впирая при томъ рпушную мазь; въ первомъ случаѣ до появленія признаковъ предсшоящаго слюнотеченія, а во второмъ до наступленія выше-сказанныхъ припадковъ, производящихъ опш дѣйствія красавицы. Но вырѣзываніе раны всегда было для меня главнѣйшимъ предметомъ, послѣ чего я ежедневно вымывалъ оную распворомъ попаша, и въ прочемъ ни мало не препятствовалъ ея заживанію. Поелику нельзя опредѣлить времени совершеннаго всосанія яда; по я, будучи приглашенъ къ боль-

93

ному на другой или на третій день, и въ сіе время не упустилъ вырѣзыванія раны. При употребленіи красавицы особенно должно обращать вниманіе на полнокровіе и нечистоты первыхъ пушей. Впрочемъ, придерживаясь выше сказанныхъ правилъ, я часшо достигалъ желаемой цѣли.

Ежели рана зажила до прибытія врача, и слѣдовательно ядъ по всей вѣроятности уже всосался; по я не понимаю, къ чему бы служило расправлять оную чрезъ насѣченія и приводить въ нагноеніе. Чшо зажившія раны, при наступленіи бшшенства, иногда вновь воспаляются, и сами собою открываются, сіе не показываешь ничего, кромѣ обыкновенныхъ явленій. Всякая рана или язва недавцо зажившая обыкновенно вновь открывается у всякаго, спраждающаго лихорадкою, опдѣляя при томъ, вмѣшпо гноя, худую сукровицу. При водобоязни, какъ выше уже сказано, весьма въ рѣдкихъ шолько случаяхъ, не примѣчается лихорадка; слѣдовательно очень часшо воспаленіе раны сопровождается оною.

94

При семь лихорадка болѣе или менѣе обнаруживается уже при наступленіи предвѣспниковъ воспаления. Нервы раненой часши какъ и прочія при общемъ воспаленіи не могутъ не участвовашъ въ онош. Въ пшлѣ одной дѣвушки, умершей опш водобоязни, *Герардини* нашель мозгъ и всѣ производящіе опш него нервы воспаленными. Такимъ же образомъ во многихъ другихъ случаяхъ, при вкрываніи пруповъ найдено, что желудокъ и многія другія внушренности, особливо избылюющія нервами, были воспалены. По сему-шо весьма сомнительно, чшобъ рана опш укушенія бшшенаго животнаго могла зажить, пока ядъ въ ней кроется. Раны опш укушенія ядовитыхъ змѣй удерживаютъ свое свойство даже послѣ всосанія яда. Между пшмъ никакая рана не заживаетъ пакъ скоро, какъ произшедшая опш укушенія бшшеной собаки. И пакъ я думаю, что ядъ поглощается всасывающими сосудами до заживленія раны, и что послѣ сего не должно уже искашь болѣзнетворнаго вещества въ укушенномъ мѣспѣ, какъ по у-

95

тверждають *Гунтеръ* и другіе. Съ болшею вѣроятностию можно полагать, что вещество сіе, о сущности кошорого, къ сожалѣнію, мы ничего не знаемъ, раздѣлившись прежде по всему пшлу, скорѣе нѣсколько мѣсяцовъ можетъ скрывашся въ онош, не оказывая своего дѣйствія, нежели, чшобы оно въ цѣлости своей могло ошавашся въ одномъ мѣспѣ. Сходство съ венерическимъ ядомъ подтверждаетъ сіе мнѣніе. Перелой и венерическія язвы опш непосредственнаго мѣспнаго зараженія скоро открываются, между пшмъ какъ вкоренившаяся повсемшвенная венерическая болѣзнь можетъ скрывашся въ пшлѣ чрезъ многіе годы. По сему мнѣ кажется излишнимъ расправлять зажившую рану насѣченіями и шпанскими мушками, и приводить оную въ нагноеніе, для выведенія чрезъ шо яда изъ нервной и желѣзистой системы, чрезъ что нервныя припадки въ пшлѣ болѣе усиливаются. Впрочемъ должно признашся, что я видѣлъ пакже многихъ умершихъ опш бшшенства, у кошорыхъ зажившія

96

раны совсем не воспалялись и не открывались.

Въ городахъ, при благоустроенной Полиціи, гдѣ всякой хозяинъ обязанъ смотрѣть за своими собаками, и гдѣ бѣгающихъ въ жаркіе лѣтніе дни и сильныя морозы Полиція велитъ убивать безъ пощады, зло сіе никогда почти случиться не можетъ. Надлежитъ однако замѣтить при семъ, что жаръ и чрезмѣрной холодъ не суть единственныя причины бѣшенства собакъ и волковъ; напротивъ того голодъ, жажда и неудовлетворенная похоть могутъ также произвести оное. Такимъ образомъ недавно случилось въ Ораніенбаумѣ, что при весьма легкомъ холодѣ едва доходившемъ до 6 град. Реом: бѣшеной волкъ перекусалъ семнадцать поселянъ.

Въ деревняхъ нужно принять на сей конецъ другія мѣры. Надлежитъ въ церквахъ, или посредствомъ печатныхъ листовъ чрезъ Врачебныя Управы, научить поселянъ, не только какъ поступать въ нѣхъ случаяхъ, ессли кто укушенъ бѣшенымъ животнымъ, но и какимъ обра-

97

зомъ предупреждать такое нещастіе. Сюда принадлежитъ распознаваніе бѣшеной собаки, по особеннымъ наиболее слѣдующимъ признакамъ: собака дѣлается унылою, необыкновеннымъ образомъ ѣсть и пьетъ, шерсть попомъ позывъ къ тому и другому, удаляется отъ всякихъ животныхъ, не узнаетъ своего хозяина, ходитъ или бѣгаетъ повѣся голову и опустя хвостъ, на ходу шатается, и имѣетъ глаза мутныя и красноватыя; избѣгаетъ воды, и при видѣ оной дрожитъ; послѣ сего, высунувъ языкъ и испуская пѣну изъ рта, кусаетъ камни, бьется головою о стѣну и другіе предметы ей встрѣчающіеся. Шерсть на ней обыкновенно болѣе вздымается къ переди. На конецъ она начинаетъ кусать каждое попадающее ей животное, безъ всякаго лаянія; удаляется иногда на нѣсколько верстъ отъ двора, и на послѣдокъ, будучи совершенно изнурена, въ судорогахъ издыхаетъ. Всякой хозяинъ дома, и сверхъ того спаросы и десятскіе въ деревняхъ должны обращать на сіе особенное вни-

98

маніе, и всякую подозрительную собаку должны приказывать убивать.

Ежели такая собака укусила уже другихъ животныхъ; то всегда лучше и безопаснѣе велѣть ихъ вдругъ побить, и глубоко закопать въ землю съ кожами. —

Поелику часто неизвѣстно, бѣшена ли укусившая собака; въ такомъ случаѣ обыкновенно запираютъ оную для почнаго увѣренія въ семь дѣлъ; ессли собака окажется не бѣшеною, то чрезъ сіе самое уничтожается страхъ укушеннаго, имѣющій немаловажное вліяніе на нервную его систему; въ противномъ же случаѣ причиненное зло не дѣлается хуже.

ОБ АВТОРЕ

Волчкова Елена Васильевна, д.м.н., профессор;
адрес: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4581-4510>;
eLibrary SPIN: 3342-4681; **e-mail:** infection_mma@mail.ru

AUTHOR INFO

Elena V. Volchkova, MD, Dr. Sci. (Med), Professor;
address: 8 bld. 2 Trubetskaya street, 119991, Moscow, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4581-4510>;
eLibrary SPIN: 3342-4681; **e-mail:** infection_mma@mail.ru

Поступила 04.10.2021

Принята к печати 04.10.2021

Опубликована 11.10.2021

Received 04.10.2021

Accepted 04.10.2021

Published 11.10.2021