



Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии

Научно-исследовательский институт антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России

Учредитель

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии

Издатель

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии

www.iaacmac.ru

Журнал зарегистрирован Комитетом РФ по печати 30.09.1999 г. (№019273) Тираж 3000 экз.

Подписка на сайте издателя
<https://service.iaacmac.ru>

Адрес для корреспонденции
214019, г. Смоленск, а/я 5.
Тел./факс: (4812)45 06 02

Электронная почта:
info@cmac-journal.ru

Электронная версия журнала:
<https://cmac-journal.ru>

Журнал входит в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук

Присланные в редакцию статьи проходят рецензирование. Мнение редакции может не совпадать с точкой зрения авторов публикуемых материалов

Ответственность за достоверность рекламных публикаций несут рекламодатели. При перепечатке ссылка на журнал обязательна

Журнал является научным изданием для врачей, в связи с чем на него не распространяются требования Федерального закона от 29.12.2010 436-ФЗ «О защите детей от информации, причиняющей вред их здоровью и развитию»

Иллюстрация для обложки предоставлена: Ольга Николаевна Пинегина (ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России)

© Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия, 2024.

Содержание

Болезни и возбудители

- Козлов Р.С., Каприн А.Д., Андреева И.В., Зикиряходжаев А.Д., Власова М.Ю., Дехнич А.В., Довгань Е.В., Коваленко Т.Н., Михайлов С.И., Стецюк О.У.
- 245** Практические рекомендации по применению антибиотиков при хирургии молочной железы: антибиотикопрофилактика и лечение инфекций области хирургического вмешательства и имплант-ассоциированных инфекций
- Мацвай А.Д., Безруков В.М., Николаева П.А., Стеценко И.Ф., Нурмуханова В.А., Дикая Г.С., Гордукова М.А., Галеева Е.В., Шипулин Г.А.
- 275** Опыт культивирования и молекулярно-генетическая характеристика полных геномов *Mycoplasma pneumoniae*, изолированных в России
- Белякова Е.Н., Шипулин Г.А.
- 286** Оспа обезьян: эпидемиологическая ситуация, диагностика, профилактика, новые вызовы и проблемы современности

Антимикробные препараты

- Рачина С.А., Федина Л.В., Стафеев А.Н., Кремнева А.О., Дехнич А.В.
- 302** Цефтобипрол медокарил: клинико-фармакологическая характеристика и возможности клинического применения
- Агеевец В.А.
- 311** Вторая жизнь полимиксина
- Козлов Р.С., Иванчик Н.В., Микотина А.В., Дехнич А.В.
- 318** *In vitro* активность макролидных антибиотиков в отношении *Streptococcus pneumoniae* и *Streptococcus pyogenes* в Российской Федерации: «Status praesens»

Антибиотикорезистентность

- Козлов Р.С., Палагин И.С., Иванчик Н.В., Трушин И.В., Дехнич А.В., Эйдельштейн М.В., Перепанова Т.С., и исследовательская группа «ДАРМИС-2023»
- 328** Национальный мониторинг антибиотикорезистентности возбудителей внебольничных инфекций мочевых путей в России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «ДАРМИС-2023»
- Шагабиева Ю.З., Шпилева М.В., Лагун К.М., Охлопкова О.В., Плахова К.И., Носов Н.Ю.
- 338** Генетическое разнообразие и антибиотикорезистентность *Neisseria gonorrhoeae* в России за период 2022–2023 гг.
- Ни О.Г., Шифман Е.М., Яковлев С.В., Быков А.О., Горбачева А.А., Круглов А.Н., Белоцерковский Б.З., Матюшков Н.С., Галата А.А., Проценко Д.Н.
- 345** Распространенность носительства генов, детерминирующих продукцию карбапенемаз, у пациентов, госпитализированных в Московский многопрофильный стационар
- Эйдельштейн И.А., Гуцин А.Е., Гладин Д.П., Романов А.В., Негашева Е.С., Фриго Н.В., Козлов Р.С., Потеев Н.Н., Козлова Н.С., Борухович Д.Г.
- 356** Высокая распространенность резистентности к макролидам и фторхинолонам у *Mycoplasma genitalium*, выделенных у пациентов из двух мегаполисов России – Москвы и Санкт-Петербурга в 2021–2024 гг.

Опыт работы

- Рыбалкина Т.Н., Каражас Н.В., Корниенко М.Н., Аветисян Л.Р., Бошняк Р.Е., Пульнова Н.Л., Кабикова О.Ф., Иванова М.Ю., Черешнева Е.В.
- 370** Участие *Pneumocystis jirovecii* в инфекционной и соматической патологии детей и взрослых при иммуносупрессии различного генеза
- Старкова Д.А., Гладышев Н.С., Полев Д.Е., Егорова С.А., Сварваль А.В.
- 378** Мутации в гене 23S рРНК, ассоциированные с устойчивостью к кларитромицину клинических изолятов *Helicobacter pylori* в Санкт-Петербурге
- Лямин А.В., Исмагуллин Д.Д., Козлов А.В., Алексеев Д.В., Каюмов К.А., Бочкарёва П.В., Антипов В.А., Железнова А.И.
- 384** Межприборное сравнение аналитической чувствительности автоматических микробиологических анализаторов гемокультур

Участие *Pneumocystis jirovecii* в инфекционной и соматической патологии детей и взрослых при иммуносупрессии различного генеза

Рыбалкина Т.Н.¹, Каражас Н.В.¹, Корниенко М.Н.¹, Аветисян Л.Р.¹, Бошнян Р.Е.^{1,2}, Пульнова Н.Л.¹, Кабикова О.Ф.¹, Иванова М.Ю.², Черешнева Е.В.²

¹ ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, Москва, Россия

² ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия

Контактный адрес:

Наталья Владимировна Каражас
Эл. почта: karazhas@inbox.ru

Ключевые слова: *Pneumocystis jirovecii*, антитела, иммуносупрессия, инфекционные осложнения, медицинские работники, пневмоцистоз, трансплантация.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Внешнее финансирование: исследование проведено без внешнего финансирования.

Цель. Оценить участие *P. jirovecii* в инфекционной и соматической патологии детей и взрослых при иммуносупрессии различного генеза. Оценить риск инфицирования *P. jirovecii*, а также риск заболевания пневмоцистозом и его возможное распространение медицинскими работниками.

Материалы и методы. Ретроспективный анализ результатов исследования 1446 образцов сывороток периферической крови детей и взрослых, находившихся на лечении в стационарах различного профиля города Москвы и представлявших группу повышенного риска по заболеванию пневмоцистозом. Определение антител классов IgM и IgG проводили методом иммуноферментного анализа. Для обнаружения всех форм *P. jirovecii* (циста, прециста, трофозоит) в мокроте применяли непрямую реакцию иммунофлюоресценции.

Результаты. Показатели инфицированности *P. jirovecii* были значительно выше у детей с медикаментозным иммунодефицитом после родственной пересадки печени (70,1%), чем у детей с иммунодефицитом, обусловленным ВИЧ-инфекцией (36,7%), $t = 2,4$. Маркеры острого пневмоцистоза имели 36,7% детей, перенесших трансплантацию, и 10,0% детей с ВИЧ-инфекцией ($t = 2,4$). Обследование ВИЧ-инфицированных взрослых, а также пациентов, у которых ВИЧ-инфекция осложнена туберкулезом, больных туберкулезом без ВИЧ-инфекции и здоровых взрослых группы сравнения (доноров) показало, что маркеры острого пневмоцистоза чаще всего (27,1%) выявляли у больных туберкулезом, в 22,8% у ВИЧ-инфицированных с туберкулезом и у 21,1% пациентов с ВИЧ-инфекцией, в то время как в группе сравнения маркеры острого пневмоцистоза были обнаружены только у 2,7% доноров. Маркеры пневмоцистоза были обнаружены у 62,6% детей с обструктивным бронхитом, при этом в 30,4% случаев имела место активная инфекция. У детей с длительным субфебрилитетом эти показатели составили 56,4% и 36,9%. Наблюдение за часто болеющими детьми позволило обнаружить маркеры пневмоцистоза у 21,0% обследованных, более половины из них были носителями *P. jirovecii* (11,3%), у 6,4% был диагностирован острый пневмоцистоз, и только у 3,2% детей инфекция протекала бессимптомно. Обследование медицинских работников ряда стационаров Москвы показало, что медицинский персонал нужно отнести к группе двойного риска: по заражению, а затем и по распространению пневмоцистоза. Маркеры острой инфекции у медицинских работников (антитела классов IgM, IgM + IgG) были обнаружены в 20,0–28,6% случаев. Среди медицинских работников стационаров острый пневмоцистоз диагностировали в 2,4–3,4 раза чаще, чем среди доноров группы сравнения, у которых этот показатель составил 8,3%.

Выводы. Результаты нашего исследования убедительно доказывают, что все обследованные контингенты детей и взрослых относятся к категории повышенного риска по заражению, заболеванию и распространению пневмоцистоза, что диктует необходимость мониторинга за данной инфекцией в этих группах риска.

Original Article

Involvement of *Pneumocystis jirovecii* in infectious and other diseases in children and adults with immunosuppression of various origin

Rybalkina T.N.¹, Karazhas N.V.¹, Kornienko M.N.¹, Avetisyan L.R.¹, Boshyan R.E.^{1,2}, Pulnova N.L.¹, Kabikova O.F.¹, Ivanova M.Yu.², Cheresheva E.V.²

¹ N.F. Gamaleya National Research Center of Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russia

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Contacts:

Natalia V. Karazhas
E-mail: karazhas@inbox.ru

Objective. To evaluate the involvement of *P. jirovecii* in the infectious and other diseases in children and adults with immunosuppression of various origin. To assess the risk of infection with *P. jirovecii*, pneumocystosis and its spread by healthcare workers.

Рыбалкина Т.Н. и соавт.

Key words: *Pneumocystis jirovecii*, antibodies, immunosuppression, infectious complications, healthcare workers, pneumocystosis, transplantation.

Conflicts of interest: all authors report no conflicts of interest relevant to this article.

External funding source: no external funding received.

Materials and methods. An analysis of the results of a study of 1,446 samples of peripheral blood sera from patients, both children and adults, who were treated in hospitals of various profiles in Moscow and represented an increased risk group for pneumocystosis. IgM and IgG class antibodies were determined by enzyme immunoassay (ELISA). Indirect immunofluorescence assay was used to detect all forms of pneumocysts (cyst, precyst, trophozoite) in sputum.

Results. The incidence of pneumocystosis infection was significantly higher in children with drug-induced immunodeficiency after a related liver transplant (70.1%) than among children with HIV-related immunodeficiency (36.7%), $t = 2.4$. Markers of acute pneumocystosis were found in 36.7% of children who underwent transplantation and 10.0% with HIV infection ($t = 2.4$). The examination of HIV-infected adults, as well as patients whose HIV infection is complicated by tuberculosis, tuberculosis patients without HIV infection and healthy adults of the comparison group (donors) showed that markers of acute pneumocystosis were most often detected in tuberculosis patients – in 27.1% of cases, in 22.8% of HIV-infected with tuberculosis and in 21.1% of patients with HIV infection, while in the comparison group, markers of acute pneumocystosis were found in only 2.7% of donors. Markers of pneumocystosis were found in 62.6% of children with obstructive bronchitis, of whom 30.4% of patients had an active infection. In children with long-term subfebrile temperature, these indicators were 56.4% and 36.9%. Observation of frequently ill children revealed markers of pneumocystosis in 21.0%, more than half of them were carriers of *P. jirovecii* (11.3%), and 6.4% were diagnosed with acute pneumocystosis, but only 3.2% of the children had asymptomatic infection. According to a study of healthcare workers in several Moscow hospitals, they should be considered as a double-risk group due to the possibility of both infection and spread of pneumocystosis. Markers of acute infection (IgM, IgM + IgG) were found in 20.0–28.6% of healthcare workers. Acute pneumocystosis was diagnosed 2.4–3.4 times more frequently among healthcare workers than in the comparison group (8.3%).

Conclusions. All of the studied pediatric and adult populations are at increased risk of contracting and spreading of pneumocystosis, which makes it necessary to monitor this infection in high-risk groups.

Введение

На сегодняшний день иммунодефицитные состояния, и те инфекционные осложнения, которые сопровождают эти состояния, представляют одну из наиболее актуальных проблем современной медицины. Эти инфекции вызываются условно патогенными микроорганизмами разных типов (вирусами, бактериями, простейшими, грибами), поражающими преимущественно слизистые оболочки, дыхательную, нервную и лимфатическую системы и передающиеся разными путями. Возбудители этой группы инфекций, как правило, вызывают манифестный инфекционный процесс только при отсутствии полноценного иммунного ответа. Некоторые возбудители оппортунистических инфекций (ОИ) способны к длительному, а иногда и пожизненному персистированию в организме человека. В ряде случаев такие микроорганизмы при неблагоприятных условиях вызывают реактивацию инфекции, при этом у здорового индивидуума этот процесс может проходить в бессимптомной или стертой форме – под маской острых респираторных заболеваний, а также в виде носительства, когда клинически здоровый человек становится источником инфекции для окружающих. Следует отметить, что у больных с иммунодефицитом, ОИ, как правило, протекают манифестно. Одним из таких заболеваний является пневмоцистоз.

Наиболее уязвимым контингентом в отношении пневмоцистоза являются лица с иммунодефицитными состояниями различного генеза, в том числе, обусловленными ВИЧ-инфекцией и СПИД.

С 2004 г. отмечается увеличение заболеваемости ВИЧ-инфекцией во всех субъектах Российской Федерации, среди которых 73% заболевших приходится

на возрастную группу от 15 до 29 лет. Нельзя не отметить, что также возрастает и число ВИЧ-положительных детей, рожденных от ВИЧ-инфицированных матерей. Среди детей во всем мире, живущих с ВИЧ/СПИД, 90% инфицированы внутриутробно или при прохождении по родовым путям. В России так же, как и в остальном мире, преобладающим путем передачи вируса у детей является вертикальный, однако в последние годы заметно увеличилось число подростков, инфицированных парентеральным путем при употреблении наркотиков [1–4].

Помимо иммуносупрессии, обусловленной ВИЧ-инфекцией, большое количество пациентов, в том числе и детей, страдает иммунодефицитами вследствие терапии их основного заболевания, например при применении иммуносупрессивных препаратов после трансплантации органов и тканей [5]. Известно, что трансплантация любого органа требует искусственного снижения иммунной реактивности организма, так как это позволяет во многих случаях избежать отторжения трансплантата. Существующие схемы медикаментозного воздействия на иммунную систему с этим вполне справляются. Однако ведение этих больных сопряжено с рядом трудностей, одна из которых – осложнения (пневмонии), вызванные различными инфекционными агентами, в том числе и пневмоцистами на фоне проводимой иммуносупрессивной терапии. Исследователи отмечают увеличение частоты грибковых поражений легких у иммунокомпрометированных пациентов [6–8]. В последние годы все чаще публикуются данные об актуальности пневмоцистоза у пациентов после трансплантации различных органов.

Так, например, имеются сведения, что у 25% детей с пересадкой печени были выявлены маркеры острого пневмоцистоза [9].

У детей без выраженных нарушений иммунитета значительное место в инфекционной патологии занимают респираторные заболевания, этиология которых также чрезвычайно разнообразна. Наряду с хорошо известными возбудителями бактериальной природы, встречаются возбудители микоплазмоза и хламидиоза, реже – грибы рода *Candida* [10–12]. Не менее важную роль в поражении дыхательных путей играют вирусы, а также смешанные вирусно-бактериальные инфекции [13–15]. В случае длительного субфебрилитета у детей проводится дифференциальная диагностика между целым рядом заболеваний и, соответственно, возбудителями [16, 17]. К сожалению, специалисты уделяют недостаточно внимания таким возбудителям ОИ, как герпесвирусы и пневмоцисты [18, 19].

Цель исследования

Оценить участие *Pneumocystis jirovecii* в инфекционной и соматической патологии детей и взрослых при иммуносупрессии различного генеза. Оценить риск инфицирования пневмоцистами, а также риск заболевания пневмоцистозом и его возможное распространение медицинскими работниками.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ результатов исследования 1446 образцов сывороток периферической крови пациентов, находившихся на лечении в стационарах различного профиля города Москвы за последние 10 лет. С этой целью было обследовано 224 ребенка, из них 60 детей с выраженным иммунодефицитным состоянием (30 – инфицированных ВИЧ и 30 – перенесших родственную пересадку левой доли печени и получающих иммуносупрессивную терапию на постоянной основе), и 164 ребенка без выраженных признаков иммуносупрессии: 56 – с диагнозом обструктивный бронхит, 46 – с длительным субфебрилитетом, а также 62 ребенка из группы часто болеющих детей.

В исследование были включены взрослые с различными проявлениями иммуносупрессии, обусловленной инфекционными и соматическими заболеваниями, а также проводимой иммуносупрессивной терапией.

Первую группу (230 человек) сформировали больные туберкулезом и ВИЧ-инфекцией. Следует отметить, что из 140 пациентов с различными формами туберкулеза легких у 70 диагностировали только туберкулез, а у 70 он был осложнен ВИЧ-инфекцией. В то же время было обследовано 90 человек с диагнозом ВИЧ-инфекция и СПИД, которые не были больны туберкулезом. В группу сравнения вошли 500 доноров.

Следующей группой риска по заражению и заболеванию пневмоцистозом, влияющим на течение и исход основного заболевания, были онкогематологические

больные. Всего обследовано 94 пациента и 90 здоровых лиц группы сравнения (доноров).

Последней группой двойного риска по заражению, с одной стороны, и, как возможных источников пневмоцистоза для своих ослабленных пациентов, с другой, стали 140 медицинских работников ряда стационаров города Москвы. Группу сравнения сформировали 168 доноров.

Для установления этиологического диагноза инфекционных осложнений у пациентов с различными проявлениями иммуносупрессии и сравнения полученных у них результатов с результатами доноров группы сравнения проводили исследования на маркеры пневмоцистоза. С этой целью в образцах сывороток периферической крови определяли антитела классов IgM и IgG к пневмоцистам методом иммуноферментного анализа с использованием наборов реагентов «ПневмоцистоСтрип» (ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, филиал Медгамал, Россия), а наборы реагентов «ПневмоцистоФлюоАгдиагностика» (ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, филиал Медгамал, Россия) – для выявления пневмоцист в образцах мокроты.

Статистическую обработку полученных данных осуществляли в MS Excel. Статистическую значимость полученных результатов определяли с помощью критерия Стьюдента. Значимыми считали различия при $t > 2$. Для определения 95% доверительных интервалов использовали метод Уилсона.

Результаты и обсуждение

Многолетние собственные исследования, проводимые с помощью комплекса современных методов лабораторной диагностики на различные маркеры пневмоцистной инфекции, позволили разработать критерий диагностики пневмоцистоза и выявлять различные стадии заболевания (Таблица 1). Анамнестические титры антител класса IgG (антитела в титре ниже диагностического) указывают на встречу с возбудителем в прошлом, а о носительстве свидетельствует обнаружение в соскобе из зева, слюне или мокроте возбудителя, его антигенов и ДНК. По совокупности обнаруженных маркеров пневмоцистоза (только антитела класса IgM или сочетание IgM и IgG одновременно с обнаружением возбудителя) можно установить начало, разгар и конец острого периода заболевания, а также выявить стадию реконвалесценции (высокие титры антител класса IgG при отсутствии других маркеров инфекции), диагностировать хроническую инфекцию, ее латентную форму или стадию реактивации.

Согласно этому критерию диагностики, пневмоцистоз был выявлен при обследовании детей с иммуносупрессией различной этиологии.

Показатели инфицированности были значительно выше ($t = 2,4$) у детей с медикаментозным иммунодефицитом после родственной пересадки печени (70,1%), чем у детей с иммунодефицитом, обусловленным

ВИЧ-инфекцией (36,7%). Маркеры острого пневмоцистоза имели 36,7% детей, перенесших трансплантацию ($t = 2,4$), а у 16,7% детей этой группы ($t = 2,3$) были обнаружены антитела класса IgG в диагностической сероконверсии (4-кратное превышение диагностического титра), свидетельствующие о стадии реконвалесценции. Маркеры острого пневмоцистоза у детей, перенесших трансплантацию, были обнаружены как в ранний, так и поздний посттрансплантационный период, и в большинстве случаев клинически заболевание протекало в виде пневмоний. Среди ВИЧ-инфицированных детей 10,0% ($t = 2,4$) имели маркеры острой инфекции, реконвалесцентом в этой группе детей не выявлено. Латентная форма пневмоцистоза была обнаружена у 26,7% детей с ВИЧ-инфекцией и 16,7% детей, перенесших родственную пересадку печени (Таблица 2).

Получение статистически значимых результатов по обнаружению маркеров пневмоцистоза среди детей с иммуносупрессией различного генеза убедительно показывает, что дети с ВИЧ-инфекцией и дети, перенесшие трансплантацию печени, являются первоочередной группой риска среди детей по инфицированию и развитию тяжелых форм пневмоцистоза. Необходимо учитывать, что при лечении детей с ВИЧ-инфекцией усилия врачей прежде всего направлены на поднятие иммунитета ребенка, а дети после пересадки печени пожизненно получают иммуносупрессивную терапию, что значительно усложняет борьбу с пневмоцистной инфекцией.

Обследование ВИЧ-инфицированных взрослых, пациентов, у которых ВИЧ-инфекция осложнена туберкулезом, больных туберкулезом без ВИЧ-инфекции и здоровых взрослых группы сравнения (доноров) показало наличие маркеров пневмоцистной инфекции у 44,9% больных туберкулезом, 48,9% ВИЧ-инфицированных и 61,4% ВИЧ-инфицированных с туберкулезом. В группе сравнения этот показатель не превышал 23,8% (Таблица 3).

Маркеры острого пневмоцистоза чаще всего выявляли у больных туберкулезом (27,1%), в 22,8% у ВИЧ-инфицированных с туберкулезом и у 21,1% больных с ВИЧ-инфекцией, в то время как в группе сравнения маркеры острого пневмоцистоза были обнаружены только у 2,7% доноров. Полученные результаты убедительно доказывают необходимость мониторинга за пневмоцистозом в данных группах риска.

Выявленная тенденция также была показана и при обследовании взрослых онкогематологических больных.

Таблица 3. Выявление маркеров пневмоцистоза у ВИЧ-инфицированных, ВИЧ-инфицированных с туберкулезом, больных туберкулезом и в группе сравнения (доноры)

Маркеры пневмоцистоза	Доноры (n = 540)		ВИЧ-инфекция (n = 90)			ВИЧ-инфекция + туберкулез (n = 70)			Туберкулез (n = 70)		
	n	%	n	%	t	n	%	t	n	%	t
Суммарное выявление антител к <i>P. jirovecii</i>	128	23,8	44	48,9	5,0	43	61,4	6,6	31	44,9	3,7
Выявление маркеров острого пневмоцистоза (IgM или IgM + IgG)	15	2,7	19	21,1	7,1	16	22,8	7,2	19	27,1	8,4

Рыбалкина Т.Н. и соавт.

Таблица 1. Выявление маркеров пневмоцистоза на различных стадиях заболевания комплексом современных методов лабораторной диагностики (ИФА, НРИФ, ПЦР)

Стадии развития заболевания	Маркеры инфекции			
	IgM (ИФА)	IgG (ИФА)	Возбудитель и его антигены (НРИФ)	ДНК (ПЦР)
Нет встречи с возбудителем	-	-	-	-
Встреча с возбудителем в прошлом	-	+	-	-
Носительство	-	-	+	+
Острая инфекция:				+
- начало	+	-	+/-	+
- разгар	+	+	+	+
- конец	+/-	+	+/-	
Реконвалесценция	-	+	-	-
Латентная	-	+	+/-	+/-
Реактивация	+/-	+	+	+

ИФА – иммуноферментный анализ, НРИФ – непрямая реакция иммунофлюоресценции, ПЦР – полимеразная цепная реакция.

Таблица 2. Выявление маркеров пневмоцистоза у детей с ВИЧ-инфекцией и иммуносупрессией после пересадки печени на разных стадиях заболевания

Стадия заболевания пневмоцистоза	Дети с ВИЧ-инфекцией (n = 30)		Дети после пересадки печени (n = 30)		t
	n	%	n	%	
Активная инфекция:					
- острая	3	10,0	11	36,7	2,4
- реактивация	0	0,0	0	0,0	0
Реконвалесценция	0	0,0	5	16,7	2,3
Латентная инфекция	8	26,7	5	16,7	0,9
Всего с маркерами пневмоцистоза	11	36,7	21	70,1	2,4

Серологические маркеры пневмоцистной инфекции (различные классы антител к *P. jirovecii*) были обнаружены у 52,1% обследованных, в 23,3% случаев это были маркеры острой инфекции, тогда как в группе сравнения эти показатели составили: суммарные – 33,0%, острой инфекции – 2,2% (Рисунок 1).



Рисунок 1. Обнаружение серологических маркеров пневмоцистоза у онкогематологических больных и в группе сравнения

Как правило, первичное инфицирование возбудителями ОИ происходит уже в раннем детском возрасте, и у большинства иммунокомпетентных детей заболевание протекает бессимптомно. Затем вследствие эмоционального стресса, переохлаждения, на фоне других инфекций или хронических заболеваний у ребенка развивается состояние временной иммуносупрессии, которое приводит к тому, что заболевание пневмоцистозом приобретает клинически выраженное течение. При этом острая респираторная инфекция, вызванная вирусом гриппа, парагриппа, аденовирусом, а также каким-нибудь из представителей герпесвирусов может быть кофактором активации латентной пневмоцистной инфекции. Это нашло подтверждение при обследовании детей без выраженного иммунодефицита. Так, маркеры пневмоцистоза были обнаружены у 62,6% детей с обструк-

тивным бронхитом, в 30,4% случаев имела место активная инфекция, а у 26,8% из них диагностировали первичную острую инфекцию. У детей с длительным субфебрилитетом эти показатели составили 56,4%, 36,9% и 26,0% соответственно (Таблица 4).

У 2,2% детей этой группы была выявлена реактивация пневмоцистоза, которая отсутствовала у детей с обструктивным бронхитом. По другим показателям статистически значимых различий между детьми с обструктивным бронхитом и детьми с длительным субфебрилитетом выявлено не было, что позволяет говорить о значимой роли *P. jirovecii* в этиологии обоих состояний. Латентная пневмоцистная инфекция была выявлена у 32,2% детей с обструктивным бронхитом, а у детей с длительным субфебрилитетом она встречалась в 1,7 раз реже (19,5%). Педиатры должны иметь в виду, что детей с латентной формой инфекции необходимо брать под диспансерное наблюдение, так как при любых неблагоприятных условиях может произойти реактивация инфекции, и заболевание будет протекать клинически манифестно.

Следует отметить, что антитела класса IgG в титрах выше диагностических, но не превышающих диагностическую сероконверсию, что свидетельствует о давно перенесенной инфекции, выявляли почти с одинаковой частотой в обеих группах: у 14,3% детей с обструктивным бронхитом и 13,0% детей с длительным субфебрилитетом. Среди больных обструктивным бронхитом у 3,6% было выявлено носительство пневмоцист, что указывает на них как на источник пневмоцистной инфекции. Также у большого числа детей из этой группы была обнаружена смешанная инфекция (Таблица 5).

Наиболее часто (8,9%) этиологическими агентами обструктивного бронхита была ассоциация пневмоцист с герпесвирусом человека 6 типа (HHV-6), в 5,4% пневмоцисты сочетались с вирусом Эпштейна-Барр (EBV) и в

Таблица 4. Выявление острого, недавно перенесенного и латентного пневмоцистоза у детей с обструктивным бронхитом и длительным субфебрилитетом

	Формы активного пневмоцистоза											
	Острая первичная инфекция			Реактивация инфекции			Реконвалесценция			Итого		
	n	%	t	n	%	t	n	%	t	n	%	t
Дети с обструктивным бронхитом (n = 56)	15	26,8	0,08	-	-	3,8	2	3,6	1,1	17	30,4	0,7
Дети с длительным субфебрилитетом (n = 46)	12	26,0		1	2,2		4	8,7		17	36,9	
	Формы латентного пневмоцистоза											
	Латентная (IgG ниже диагностического титра указывают на встречу с возбудителем в прошлом)			Носительство			Давно перенесенная инфекция			Итого		
	n	%	t	n	%	t	n	%	t	n	%	t
Дети с обструктивным бронхитом (n = 56)	8	14,3	1,3	2	3,6	1,3	8	14,3	1,8	18	32,2	1,4
Дети с длительным субфебрилитетом (n = 46)	3	6,5		-	-		6	13,0		9	19,5	

Таблица 5. Ассоциации возбудителей при обструктивном бронхите у детей (n = 56)

Ассоциация пневмоцист и герпесвирусов			Ассоциация пневмоцист, микоплазм и герпесвирусов		
Возбудитель	n	%	Возбудитель	n	%
<i>P. jirovecii</i> + CMV	2	3,6 ± 2,5	<i>P. jirovecii</i> + <i>M. pneumoniae</i>	1	1,8 ± 1,8
			<i>P. jirovecii</i> + <i>M. pneumoniae</i> + HSV-1,2	1	1,8 ± 1,8
<i>P. jirovecii</i> + EBV	3	5,4 ± 3,0	<i>P. jirovecii</i> + <i>M. pneumoniae</i> + EBV	1	1,8 ± 1,8
			<i>P. jirovecii</i> + <i>M. pneumoniae</i> + HHV-6	1	1,8 ± 1,8
<i>P. jirovecii</i> + HHV-6	5	8,9 ± 3,8	<i>P. jirovecii</i> + <i>M. pneumoniae</i> + HSV-1,2 + EBV + HHV-6	1	1,8 ± 1,8

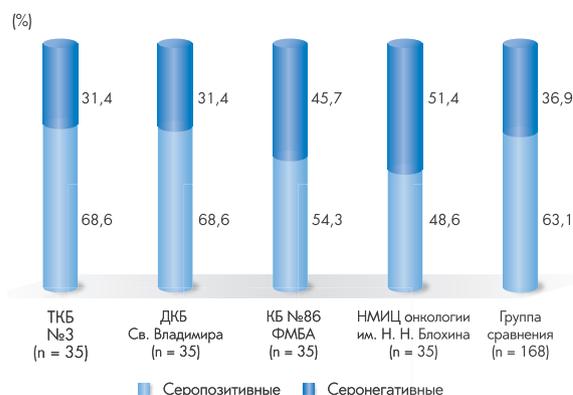
3,6% с цитомегаловирусом (CMV), на смешанную инфекцию, вызванную ассоциацией *P. jirovecii* с *M. pneumoniae* и другими герпесвирусами, пришлось по 1,8%.

Наблюдение за часто болеющими детьми позволило обнаружить маркеры пневмоцистоза у 21,0% детей, более половины из них были носителями пневмоцист (11,3%), у 6,4% диагностировали острый пневмоцистоз, и только у 3,2% детей инфекция протекала бессимптомно.

Таким образом, у детей без выраженной иммуносупрессии течение пневмоцистоза весьма разнообразно: от бессимптомного носительства до клинически манифестных случаев пневмоцистоза, протекающих под маской острых респираторных заболеваний, тяжелых обструктивных заболеваний, пневмоний. Следует отметить, что при смешанном инфицировании пневмоцистоз приобретает черты клинически более выраженного заболевания. Не следует забывать, что определенную угрозу представляют дети-носители пневмоцист, так как дети без явных признаков заболевания становятся источниками инфекции для окружающих, особенно если в их окружении есть лица, ослабленные хроническими заболеваниями или с нарушениями в иммунной системе.

Следующей группой риска по заражению, а затем и по распространению пневмоцистоза были медицинские работники. Обследование медицинского персонала ряда стационаров Москвы, а также доноров группы сравнения позволило выявить достаточно большой процент серопозитивных проб к пневмоцистам как среди медицинского персонала, так и среди доноров. Количество медработников с суммарными антителами к пневмоцистам (IgM, IgM + IgG, IgG) варьировало от 48,6% до 68,6%, в группе сравнения этот показатель находился в таком же диапазоне и составил 63,1% (Рисунок 2), что свидетельствует о широком распространении пневмоцист.

Анализ распределения выявленных антител к *P. jirovecii* по классам и титрам показал, что более чем у половины доноров (51,8%) имели место анамнестические антитела класса IgG, т.е. антитела в титрах ниже диагностических, что говорит об отсутствии заболевания и указывает лишь на встречу с возбудителем в прошлом (Таблица 6). Анамнестические титры антител класса IgG также были обнаружены у половины серопозитивных

Рисунок 2. Уровень антител к *P. jirovecii* среди медицинского персонала г. Москвы

к *P. jirovecii* сотрудников туберкулезного стационара (ТКБ № 3), что составило 34,3%. У медицинского персонала других стационаров этот показатель не превышал 5,7–8,6%.

В сравнении с анамнестическими титрами антител у гораздо большего числа медработников были выявлены антитела, указывающие на наличие у них острой или недавно перенесенной инфекции. Антитела класса IgM, IgM + IgG, IgG в высоких титрах к *P. jirovecii* имели 34,3% сотрудников ТКБ № 3, 42,8% сотрудников НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, 45,7% сотрудников КБ № 86 ФМБА.

Наибольшее количество медицинского персонала с такими антителами (62,9%) выявлено в отделении респираторных инфекций ДКБ Св. Владимира, в то время как в группе сравнения их количество было в 5,6 раз меньше и составило 11,3%.

Маркеры острой инфекции у медицинских работников (антитела классов IgM, IgM + IgG) были обнаружены в 20,0–28,6% случаев. Среди медицинских сотрудников стационаров острый пневмоцистоз диагностировали в 2,4–3,4 раза чаще, чем среди доноров группы сравнения (8,3%).

Следует отметить, что недавно перенесенную инфекцию (стадию реконвалесценции) диагностировали на основании выявления высоких титров антител класса IgG, превышающих диагностическую сероконверсию.

Таблица 6. Выявление специфических антител к *P. jirovecii* у медицинского персонала

Медицинское учреждение	Анамнестические титры антител IgG			Антитела, свидетельствующие об острой или недавно перенесенной инфекции								
				IgG в высоких титрах			IgM, IgM + IgG			Итого		
	n	%	t	n	%	t	n	%	t	n	%	t
ТКБ №3 (n = 35)	12	34,3	1,9	2	5,7	0,8	10	28,6	3,4	12	34,3	3,4
ДКБ Св. Владимира (n = 35)	2	5,7	5,0	12	34,3	6,1	10	28,6	3,4	22	62,9	6,9
КБ № 86 ФМБА (n = 35)	3	8,6	4,7	9	25,7	4,8	7	20,0	2,06	16	45,7	4,9
НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина (n = 35)	3	8,6	4,7	5	14,3	2,8	10	28,6	3,4	15	42,8	4,6
Группа сравнения (n = 168)	87	51,8		5	3,0		14	8,3		19	11,3	

Обнаружение этих антител варьировало от 5,7% у сотрудников ТКБ № 3 до 34,3% у сотрудников ДКБ Св. Владимира, у 25,7% – КБ № 86 ФМБА и 14,3% – НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина. В группе сравнения этот показатель не превышал 3%.

Таким образом, наличие у медицинского персонала антител, указывающих на острую или недавно перенесенную инфекцию, свидетельствует об интенсивной вовлеченности медицинского персонала в эпидемиологический процесс пневмоцистоза и позволяет рассматривать их как группу двойного риска, как по заражению, так и по распространению пневмоцистоза.

Заключение

Результаты нашего исследования убедительно доказывают, что все обследованные контингенты детей (с ВИЧ-инфекцией, после родственной трансплантации печени, часто болеющие дети, дети с обструктивным брон-

хитом, дети с длительным субфебрилитетом) и взрослых (больные туберкулезом и ВИЧ-инфекцией, онкогематологические больные, медицинские работники ряда стационаров города Москвы) могут быть отнесены к группам риска. Все эти группы имеют повышенный риск заражения, заболевания и распространения пневмоцистоза, что диктует необходимость мониторинга данной инфекции с целью проведения лечебных, противоэпидемических и профилактических мероприятий. Комплекс лабораторных методов обследования на маркеры наиболее часто встречающихся инфекций позволяет диагностировать острый пневмоцистоз, протекающий в виде моно или микст-инфекции, как при первичном остром заболевании, так и в стадии реактивации. Это имеет важное практическое значение, так как позволяет клиницистам своевременно получить более полную информацию об этиологии заболевания, что значительно повышает вероятность постановки точного диагноза и выбора адекватной терапии.

Литература

1. Pokrovsky V.V., Yurin O.G., Belyaeva V.V. Clinical diagnosis and treatment of HIV infection. М.: Special book, 2001. Russian. (Покровский В.В. Клиническая диагностика и лечение ВИЧ-инфекции. Покровский В.В., Юрин О.Г., Беляева В.В. М.: Спецкнига, 2001.)
2. Ermak T.N., Peregudova A.B., Gruzdev B.M. Opportunistic infections in HIV-infected people: there are no miracles. *Terapevticheskij arhiv*. 2006;11:80-81. Russian. (Ермак Т.Н., Перегудова А.Б., Груздев Б.М. Оппортунистические инфекции у ВИЧ-инфицированных: чудес не бывает. *Терапевтический архив*. 2006;11:80-81.)
3. Ermak T.N., Samitova E.R., Tokmalaev A.K., Kravchenko A.V. The current course of pneumocystis pneumonia in patients with HIV infection. *Terapevticheskij arhiv*. 2011;11:19-24. Russian. (Ермак Т.Н., Самитова Э.Р., Токмалаев А.К., Кравченко А.В. Современное течение пневмоцистной пневмонии у больных ВИЧ-инфекцией. *Терапевтический архив*. 2011;11:19-24.)
4. Rakhmanova A. G., Voronin E. E., Fomin Yu. A. HIV infection in children. St. Petersburg: Spetskniga, 2003. (Рахманова А. Г., Воронин Е. Е., Фомин Ю. А. ВИЧ-инфекция у детей. СПб: Спецкнига, 2003.)
5. Dharnidharka V.R. Kidney transplantation in children. *N Engl J Med*. 2014;371(6):549-558. DOI: 10.1056/NEJMra1314376
6. Junghanss C., Marr K.A., Carter R.A., Sandmaier B.M., Maris M.B., Maloney D.G., et al. Incidence and outcome of bacterial and fungal infections following nonmyeloablative compared with myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a matched control study. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2002;8:512. DOI: 10.1053/bbmt.2002.v8.pm12374456

7. Asciglu S., Rex J.H., de Pauw B., Bennett J.E., Bille J., Crokaert F., et al. Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants: an international consensus. *Clin Infect Dis.* 2002;34:7-14. DOI: 10.1086/323335
8. Fishman J.A. Treatment of infection due to *Pneumocystis carinii*. *Antimicrob Agents Chemother.* 1998;42:1309. DOI: 10.1128/AAC.42.6.1309
9. Pulnova N.L., Rybalkina T.N., Karazhas N.V., Boshian R.E., Kornienko M.N., Kabikova O.F., et al. The role of herpesviruses and pneumocysts in infectious complications in children during liver transplantation. *Childhood infections.* 2022;4:21-26. Russian. (Пульнова Н.Л., Рыбалкина Т.Н., Каражас Н.В., Бошнян Р.Е., Корниенко М.Н., Кабикова О.Ф. и соавт. Роль герпесвирусов и пневмоцист в инфекционных осложнениях у детей при трансплантации печени. *Детские инфекции.* 2022;4:21-26.) DOI: 10.22627/2072-8107-2022-21-4-21-26
10. Kuprina N.P., Shishkina T.A., Semenchenko L.V., Shishlova S.A. Collection of scientific papers dedicated to the 50th anniversary of the Department of Pediatric Infections of the Burdenko State Medical University. 2004;54-55. Russian. (Куприна Н.П., Шишкина Т.А. Семенченко Л.В., Шишлова С.А. Микробный пейзаж ротоглотки и кишечника у детей. Актуальные вопросы инфекционной патологии у детей. Сборник научных трудов, посвященный 50-летию кафедры детских инфекций ВГМА им. Н.Н. Бурденко. 2004;54-55.)
11. Kladova O.V., Uchajkin V.F., Legkova T.P., Elfimova O.I., Davydova E.S., Pronina L.A., Pugacheva I.A. Macrolide antibiotic Roxigexal as a starting therapy for complicated respiratory diseases. *Children's infections* 2006;4:60-66. Russian. (Кладова О.В., Учайкин В.Ф., Легкова Т.П., Елфимова О.И., Давыдова Е.С., Пронина Л.А., Пугачева И.А. Макролидный антибиотик РоксиГЕКСАЛ в качестве стартовой терапии при осложненных острых респираторных заболеваниях. *Детские инфекции.* 2006;4:60-66.)
12. Mamchik N.P., Usacheva L.P. Actual problems of epidemiology and prevention of infectious diseases. Materials of the All-Russian scientific conference. Samara, 2004. P. 4-7. Russian. (Мамчик Н.П., Усачева Л.П. Актуальные проблемы эпидемиологии и профилактики инфекционных болезней. Материалы всероссийской научной конференции. Самара, 2004. С. 4-7.)
13. Boshyan R.E., Karazhas N.V., Rybalkina T.N. Identification of Epstein-Barr markers of viral infection in children with various pathologies. *Children's infections.* 2011;10(3):64-66. Russian. (Бошнян Р.Е., Каражас Н.В., Рыбалкина Т.Н. Выявление маркеров Эпштейна-Барр вирусной инфекции у детей с различной патологией. *Детские инфекции.* 2011;10(3):64-66.)
14. Zaitseva O.V. Bronchoobstructive syndrome in children. Questions of pathogenesis, diagnosis and treatment (handbook for doctors). M., 2005. 48 p. (Зайцева О.В. Бронхообструктивный синдром у детей. Вопросы патогенеза, диагностики и лечения (пособие для врачей). М., 2005. 48 с.)
15. Practical pulmonology of childhood. Edited by V.K. Tatchenko. M., 2002. 268 p. Russian. (Практическая пульмонология детского возраста. Под ред. В.К. Таточенко. М., 2002. 268 с.)
16. Bryazgunov I.P. Prolonged subfebrility in children (clinic, pathogenesis, treatment). 2nd ed. M., ООО "МИА" 2008. 240 p. Russian. (Брызгунов И.П. Длительные субфебрилитеты у детей (клиника, патогенез, лечение). 2 изд. М., ООО «МИА» 2008. 240 с.)
17. Semeneyna I.N., Gurin V.N. Theoretical and clinical aspects of the problem of subfebrility. *Human physiology.* 1995;21(6):127-136. Russian. (Семененя И.Н., Гурин В.Н. Теоретические и клинические аспекты проблемы субфебрилитета. *Физиология человека.* 1995;21(6):127-136.)
18. Rybalkina T.N., Karazhas N.V., Kalugina M.Yu., Bosh'jan R.E., Kornienko M.N., Adgamov R.R., et al. The role of pathogens of opportunistic infections in the etiology of obstructive bronchitis and prolonged subfebrility in children. *Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology.* 2012;4:121-125. Russian. (Рыбалкина Т.Н., Каражас Н.В., Калугина М.Ю., Бошнян Р.Е., Корниенко М.Н., Адгамов Р.Р. и соавт. Роль возбудителей оппортунистических инфекций в этиологии обструктивного бронхита и длительного субфебрилитета у детей. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.* 2012;4:121-125.)
19. Kornienko M.N., Rybalkina T.N., Karazhas N.V. Pneumocystosis – an actual infection. *Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology.* 2012;4:115-119. Russian. (Корниенко М.Н., Рыбалкина Т.Н., Каражас Н.В. Пневмоцистоз – актуальная инфекция. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.* 2012;4:115-119.)