

ISSN (print) 2072-6732
ISSN (online) 2499-9865

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ЖУРНАЛ ИНФЕКТОЛОГИИ

Том 18 № 1, 2026

ТРИАЗАВИРИН®

Для взрослых с 18 лет

Для детей с 6 до 17 лет



3

Оказывает прямое противовирусное действие, подавляя репликацию широкого спектра РНК-содержащих вирусов¹

2

Клинически эффективен и имеет высокий профиль безопасности в лечении респираторных вирусных инфекций у пациентов с 6 лет^{2,3}

1

Входит в нормативные документы Минздрава России по лечению гриппа, ОРВИ и профилактике COVID-19⁴



**ТРИ, ДВА, ОДИН –
АНТИВИРУС ТРИАЗАВИРИН®**

¹Листок-вкладыш – информация для пациента ТРИАЗАВИРИН®, 250 мг, 100 мг, капсулы.

²Горелов А.В., Жданов К.В., Лобзин Ю.В., Сабитов А.У., Лиознов Д.А., Эсауленко Е.В. и др. Метаанализ рандомизированных клинических исследований эффективности препарата Риамиловир в этиотропной терапии ОРВИ у детей школьного возраста. Инфекционные болезни. Том 23, №1, 2025.

³Горелов А.В., Лобзин Ю.В., Жданов К.В., Лиознов Д.А., Козлов К.В., Сабитов А.У., Эсауленко Е.В. и др. Метаанализ рандомизированных клинических исследований эффективности препарата Риамиловир в этиотропной терапии ОРВИ у пациентов разных возрастных групп. Инфекционные болезни. Новости Мнения Обучение. Том 14, №1, 2025.

⁴Клинические рекомендации Минздрава России «ОРВИ у взрослых», 2025г., Клинические рекомендации Минздрава России «Грипп у взрослых», 2025г., Временные методические рекомендации Минздрава России «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 19 (27.05.2025)

ПРИГЛАШАЕМ ПРИНЯТЬ УЧАСТИЕ



НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ

ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ: МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ВЗГЛЯД

16-17 АПРЕЛЯ 2026

Санкт-Петербург, пл. Победы, д. 1
гостиница «Cosmos Saint-Petersburg Pulkovskaya Hotel»

ОРГАНИЗАТОРЫ

- Правительство Санкт-Петербурга
- Комитет по здравоохранению Санкт-Петербурга
- Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Клиническая инфекционная больница имени С.П. Боткина»
- Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями»
- Санкт-Петербургская общественная организация «Человек и его здоровье»
- Общество с ограниченной ответственностью «Медицинский конгресс»

НАУЧНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ

- | | |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none">• Респираторные инфекции• ВИЧ-инфекция• Вирусные гепатиты• Нейроинфекции• Кишечные инфекции• Клещевые инфекции• Вакцинопрофилактика инфекционных заболеваний• Актуальные паразитарные инвазии• Инфекционные болезни в практике акушера-гинеколога• Хирургия и инфекционные болезни | <ul style="list-style-type: none">• Инфекционные болезни, нефрология и диализ• Ревматология и инфекции• Фармакотерапия современных инфекций• Медицина критических состояний при инфекционных болезнях• Эфферентные методы лечения в практике инфекционного стационара• Лучевые технологии в диагностике инфекционных болезней• Лабораторная диагностика в современной инфектологии• Профилактика ИСМП |
|---|--|

Программа предстоящей конференции предусматривает обсуждение в мультидисциплинарном формате результатов современных достижений в области профилактики, диагностики и лечения различных инфекционных болезней у взрослых и детей, презентацию передовых практик оказания комплексной медицинской помощи инфекционным больным в амбулаторных и стационарных условиях, обмен знаниями и опытом среди специалистов из различных регионов России.

Документация по мероприятию представлена
в Комиссию по оценке учебных мероприятий и материалов для НМО.

Подробнее о конференции – на сайте
bb.congress-ph.online



ОО «Человек и его здоровье»

+7 (812) 677 31 16

welcome@congress-ph.ru

www.congress-ph.ru



ООО «Медицинский конгресс»

+7 (812) 386 83 16

medcoevent@gmail.com



НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ

АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ И ДРУГИХ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В ЛЕНИНГРАДСКОЙ ОБЛАСТИ

посвященная 20-летию ГБУЗ ЛО «Центр по профилактике
и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями»

14-15 МАЯ 2026 | Санкт-Петербург
пл. Ал. Невского 2, гостиница «Москва»



ОРГАНИЗАТОРЫ

- Правительство Ленинградской области
- Комитет по здравоохранению Ленинградской области
- Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Ленинградской области «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями»
- Межрегиональное управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по городу Санкт-Петербургу и Ленинградской области
- Санкт-Петербургская общественная организация «Человек и его здоровье»



НАУЧНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ

- Эпидемиология и профилактика ВИЧ-инфекции
- Диагностика и лечение ВИЧ-инфекции
- Лабораторная диагностика ВИЧ-инфекции
- Иммунопрофилактика инфекционных болезней (менингококковая инфекция, ротавирусная инфекция, пневмококковая инфекция, ВПЧ, коклюш)
- Хронические вирусные гепатиты
- Сопутствующие заболевания при ВИЧ-инфекции
- Перинатальная профилактика, ВИЧ-инфекция у детей
- Психологическая и медико-социальная поддержка ЛЖВ

Документация по мероприятию представлена
в Комиссию по оценке учебных мероприятий и материалов для НМО.

Подробнее о конференции – на сайте
lo-center.congress-ph.online



ОО «Человек и его здоровье»
+7 (812) 677 31 16
welcome@congress-ph.ru
www.congress-ph.ru



ООО «Медицинский конгресс»
+7 (812) 386 83 16
medcoevent@gmail.com



ХII КОНГРЕСС ЕВРО-АЗИАТСКОГО ОБЩЕСТВА ПО ИНФЕКЦИОННЫМ БОЛЕЗНЯМ,

**посвященный 150-летию
Николая Константиновича Розенберга**

**17-19.05.2026
Санкт-Петербург**



**НИИ гриппа
им. А.А. Смородинцева**

ОРГАНИЗАТОРЫ КОНГРЕССА

Министерство здравоохранения Российской Федерации
Правительство Санкт-Петербурга
Отделение медицинских наук РАН
Санкт-Петербургское отделение РАН
Комитет по здравоохранению Санкт-Петербурга
Комитет по науке и высшей школе Санкт-Петербурга
Федеральное государственное бюджетное учреждение
«НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева» Минздрава России
Международная общественная организация
«Евро-Азиатское общество по инфекционным болезням»
СПб НОО «Центр изучения инфекций»
ООО «Майс Партнер»
ООО «Медицинские конференции»



<https://ipoeasid.ru/>

Конгресс-холл отеля «Санкт-Петербург»
Россия, г. Санкт-Петербург, Пироговская наб., д. 5/2

очно с трансляцией в интернет



Для получения полной
информации о ХII Конгрессе
сканируйте QR-код



XVIII Международная конференция **БЕЛЫЕ НОЧИ ГЕПАТОЛОГИИ 2026**

9-10 июня 2026 года | онлайн

Дорогие коллеги и друзья!

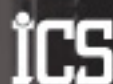
Приглашаем Вас принять участие
в XVIII Международной конференции
«БЕЛЫЕ НОЧИ ГЕПАТОЛОГИИ 2026»,
которая состоится 9-10 июня 2026 г. в онлайн-формате
на платформе мероприятия: whitenights.congress-ph.online.

Заболевания печени, включая вирусные гепатиты, жировую болезнь печени и цирроз, являются одной из ведущих причин заболеваемости и смертности в мире. Несмотря на развитие диагностики и терапии, значительная их часть по-прежнему остается невыявленной, и пациенты не получают своевременного лечения, что приводит к развитию тяжелых осложнений.

Данная проблема относится к числу наиболее значимых вызовов современной медицины и требует постоянного профессионального обсуждения, актуализации знаний и обмена клиническим опытом. Развитие подходов к диагностике и лечению делает особенно важным регулярный диалог между специалистами, вовлеченными в ведение таких пациентов. Участие в научных мероприятиях способствует не только развитию науки, но и совершенствованию профессиональных навыков врачей.

Конференция традиционно объединяет ведущих экспертов в области гепатологии и создает пространство для обсуждения актуальных научных данных, клинических рекомендаций, сложных клинических случаев и практических аспектов терапии.

Онлайн-формат конференции позволяет поддерживать активную профессиональную дискуссию с участием специалистов из разных регионов и стран, что, в свою очередь, создает условия для выработки общих принципов ведения пациентов, совместного анализа сложных клинических ситуаций и поиска оптимальных решений в лечении.



INTERNATIONAL
CONGRESS
SERVICE

ООО «Ай Си Эс»
+7 (812) 677 31 56
welcome@congress-ph.ru

КОКЛЮШ

недоуправляемая инфекция XXI века¹

ВСЕГО ОДИН
инфицированный
коклюшем может
заразить до

17

человек

$(R_0 = 15 - 17)^2$

В 2024 г. показатель заболеваемости коклюшем составил 22,24 на 100 тысяч населения, что **в 4,5 раза выше среднемноголетних показателей³**

Коклюш может привести к таким **осложнениям**, как поражение нижних дыхательных путей, коклюшная энцефалопатия, кровотечения и кровоизлияния, разрывы барабанной перепонки и диафрагмы и пр.⁴



Практически ежегодно в России регистрируются случаи **смерти от коклюша** среди непривитых детей первого года жизни (в 2024 г. — 11 случаев)³

СТРАТЕГИЯ КОНТРОЛЯ КОКЛЮШНОЙ ИНФЕКЦИИ⁵:



Максимальный **своевременный охват** профилактическими прививками детей первых двух лет жизни в сроки, декретированные Национальным календарём профилактических прививок (в 5, 6, 18 месяцев).



Догоняющая иммунизация для детей, не привитых своевременно.



Проведение возрастных ревакцинаций против коклюша детей в 6-7 лет, 14 лет, подростков и взрослых с 18 лет — каждые 10 лет с момента последней ревакцинации (в том числе вакцинация беременных женщин, «кокон-иммунизация» — ревакцинация близких родственников, контактирующих с младенцем, а также ревакцинация работников здравоохранения и детских дошкольных, школьных и социальных учреждений).



R_0 — индекс репродукции, параметр, характеризующий заразность инфекционного заболевания.

Источники. 1. Таточенко В.К. Коклюш — недоуправляемая инфекция. Вопросы современной педиатрии. 2014; 2: 78-82. 2. Европейский центр профилактики и контроля заболеваний (ECDC). Консультации с экспертами по вопросам коклюша. <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/expert-consultation-pertussis> (дата обращения: 18.09.2025). 3. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2024 году: Государственный доклад. — М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2025. 4. Kilgore P. E., Salim A. M., Zervos M. J., Schmitt H. J. Pertussis: microbiology, disease, treatment, and prevention. Clin Microbiol Rev. 2016; 29(3): 449—486. 5. Информационное письмо Главного внештатного специалиста Минздрава и ФМБА России по инфекционным болезням у детей «О необходимости улучшения диагностики и совершенствования вакцинопрофилактики коклюша» № 01-21/97 от 30.01.2024. <http://niidi.ru/dotAsset/4eae3d65-001a-4cf7-88bb-31975ea3d476.pdf> (дата обращения: 18.09.2025).

АО «Санофи Россия». Адрес: 125375, Москва, ул. Тверская, 22. Тел.: (495) 721-1400, факс: (495) 721-1411. MAT-RU-2504135_v1.0_10_2025
СПРАВОЧНО-ИНФОРМАЦИОННЫЙ МАТЕРИАЛ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

ISSN (print) 2072-6732
ISSN (online) 2499-9865

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ЖУРНАЛ ИНФЕКТОЛОГИИ

JURNAL INFEKTOLOGII

Официальное издание Межрегиональной общественной организации
«Ассоциация врачей-инфекционистов Санкт-Петербурга
и Ленинградской области»

Главный редактор
академик РАН Ю.В. ЛОБЗИН

Том 18, №1, 2026

ЖУРНАЛ ИНФЕКТОЛОГИИ

Главный редактор

академик РАН д.м.н. профессор Лобзин Ю.В.

Ответственный секретарь

д.м.н. профессор Гусев Д.А.

Редакционная коллегия

д.м.н. профессор Антонова Т.В. (зам. гл. редактора)

д.м.н. профессор Бабаченко И.В.

академик РАН д.м.н. профессор Беляков Н.А.

д.м.н. профессор Васильев В.В.

д.м.н. Вильниц А.А.

к.м.н. доцент Волжанин В.М.

д.м.н. профессор Воронин Е.Е.

член-кор. РАН

д.м.н. профессор Жданов К.В. (зам. гл. редактора)

д.м.н. профессор Ковеленов А.Ю.

д.м.н. профессор Козлов К.В.

д.м.н. профессор Козлов С.С.

д.м.н. профессор Котив Б.Н.

член-кор. РАН

д.м.н. профессор Кузин А.А.

к.м.н. Левандовский В.В.

д.м.н. профессор Лиознов Д.А.

д.м.н. профессор Лобзин В.Ю.

д.м.н. профессор Нечаев В.В.

д.фарм.н. профессор Рудакова А.В.

д.м.н. профессор Пантелеев А.М.

член-корреспондент РАН

д.м.н. профессор Сидоренко С.В.

д.м.н. профессор Скрипченко Н.В.

д.м.н. Усков А.Н.

д.м.н. профессор Харит С.М.

д.м.н. профессор Цинзерлинг В.А.

д.м.н. профессор Цыган В.Н.

д.м.н. профессор Эсауленко Е.В.

д.м.н. профессор Яковлев А.А.

Редакционный совет

д.м.н. профессор Ахмедова М.Д. (Узбекистан)

академик РАН

д.м.н. профессор Брико Н.И. (Москва)

академик РАН

д.м.н. профессор Горелов А.В. (Москва)

академик РАН

д.м.н. профессор Ершов Ф.И. (Москва)

академик РАН

д.м.н. профессор Зверев В.В. (Москва)

д.м.н. профессор Исаков В.А. (Москва)

д.м.н. профессор Кожевникова Г.М. (Москва)

академик РАН

д.м.н. профессор Львов Д.К. (Москва)

академик РАН

д.м.н. профессор Малеев В.В. (Москва)

д.м.н. профессор Малов И.В. (Иркутск)

д.м.н. профессор Малышев Н.А. (Москва)

д.м.н. профессор Мамедов М.К. (Азербайджан)

академик РАН

д.м.н. профессор Михайлов М.И. (Москва)

академик УзАН д.м.н. профессор

Мусабаев Э.И. (Узбекистан)

академик РАН

д.м.н. профессор Онищенко Г.Г. (Москва)

профессор Павлоцкий Ж.-М. (Франция)

профессор Папатеодоридис Дж. (Греция)

академик РАН

д.м.н. профессор Покровский В.В. (Москва)

профессор Прати Д. (Италия)

д.м.н. профессор Ратников В.А. (Санкт-Петербург)

д.м.н. профессор Семенов В.М. (Беларусь)

академик РАН

д.м.н. профессор Сергиев В.П. (Москва)

д.м.н. профессор Тимченко В.Н. (Санкт-Петербург)

академик РАН

д.м.н. профессор Тотолян А.А. (Санкт-Петербург)

академик РАН

д.м.н. профессор Учайкин В.Ф. (Москва)

иностраный член РАН

профессор Франко де Роза (Италия)

JURNAL INFEKTOLOGII

Editor in Chief

member of the Russian Academy of Sciences M.D. professor Lobzin Yu.V.

Executive secretary

M.D. professor Gusev D.A.

Editorial board

M.D. professor Antonova T.V. (deputy editor)

M.D. professor Babachenko I.V.

member of the Russian Academy of Sciences M.D. professor Belakov N.A.

M.D. professor Vasilyev V.V.

M.D. Vilnits A.A.

C.M.S. docent Volzhanin V.M.

M.D. professor Voronin E.E.

corresponding member of the Russian Academy of Sciences

M.D. professor Zhdanov K.V. (deputy editor)

M.D. professor Kovelchenov A.Yu.

M.D. professor Kozlov K.V.

M.D. professor Kozlov S.S.

M.D. professor Kotiv B.N.

corresponding member of the Russian Academy of Sciences

M.D. professor Kuzin A.A.

C.M.S. Levandovskiy V.V.

M.D. professor Lioznov D.A.

M.D. professor Lobzin V.Yu.

M.D. professor Nechaev V.V.

Pharm.D. professor Rudakova A.V.

M.D. professor Panteleev A.M.

corresponding member of the Russian Academy of Sciences

M.D. professor Sidorenko S.V.

M.D. professor Skripchenko N.V.

M.D. Uskov A.N.

M.D. professor Harit S.M.

M.D. professor Zinserling V.A.

M.D. professor Tsygan V.N.

M.D. professor Esaulenko E.V.

M.D. professor Yakovlev A.A.

Editorial council

M.D. professor Achmedova M.D. (Uzbekistan)

member of the Russian Academy of Sciences

M.D. professor Briko N.I. (Moscow)

member of the Russian Academy of Sciences

M.D. professor Gorelov A.V. (Moscow)

member of the Russian Academy of Sciences

M.D. professor Ershov F.I. (Moscow)

member of the Russian Academy of Sciences

M.D. professor Zverev V.V. (Moscow)

M.D. professor Isakov V.A. (Moscow)

M.D. professor Kozhevnikova G.M. (Moscow)

member of the Russian Academy of Sciences

M.D. professor Lvov D.K. (Moscow)

member of the Russian Academy of Sciences

M.D. professor Maleev V.V. (Moscow)

M.D. professor Malov I.V. (Irkutsk)

M.D. professor Malyshev N.A. (Moscow)

M.D. professor Mamedov M.R. (Azerbaijan)

member of the Russian Academy of Sciences

M.D. professor Mihajlov M.I. (Moscow)

member of the Uzbekistan Academy of Sciences M.D. professor

Musabaev E. I. (Uzbekistan)

member of the Russian Academy of Sciences

M.D. professor Onishenko G.G. (Moscow)

M.D. professor Pawlowsky J.-M. (France)

M.D. professor Papatheodoridis G. (Greece)

member of the Russian Academy of Sciences

M.D. professor Pokrovskiy V.V. (Moscow)

M.D. professor Prati D. (Italy)

M.D. professor Ratnikov V.A. (Saint-Petersburg)

M.D. professor Semenov V.M. (Belarus)

member of the Russian Academy of Sciences

M.D. professor Sergiev V.P. (Moscow)

M.D. professor Timchenko V.N. (Saint-Petersburg)

member of the Russian Academy of Sciences

M.D. professor Totolan A.A. (Saint-Petersburg)

member of the Russian Academy of Sciences

M.D. professor Uchaykin V.F. (Moscow)

foreign member of the Russian Academy of Sciences

M.D. professor Franko de Roza (Italy)

Ассоциированный член редакционного совета — Международная общественная организация «Евро-Азиатское общество по инфекционным болезням»

Журнал включен в перечень российских рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы

основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук

Журнал индексируется в мультидисциплинарной библиографической и реферативной базе SCOPUS,

Российском индексе научного цитирования (РИНЦ) и Google Scholar

«Журнал инфектологии» входит в список научных журналов Russian Science Citation Index (RSCI) на платформе Web of Science

«Журнал инфектологии» — периодическое научно-практическое рецензируемое издание.

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере массовых коммуникаций, связи и охраны культурного наследия.

Свидетельство о регистрации ПИ №ФС 77-33952 от 01.11.2008 г. Издается ежеквартально. Тираж 500 экз.

Полное или частичное воспроизведение материалов, содержащихся в издании, допускается с письменного разрешения редакции.

Ссылка на «Журнал инфектологии» обязательна.

Адрес редакции: 197022, Санкт-Петербург, улица Профессора Попова, д. 9, тел: 8(812)234-60-04; факс: 8(812)234-96-91; Сайт журнала www.journal.niidi.ru; e-mail: gusevden-70@mail.ru

Индекс для подписки в Каталоге российской прессы «Почта России» 74516

Статьи из журнала доступны на сайте www.niidi.ru, www.journal.niidi.ru, www.elibrary.ru

СОДЕРЖАНИЕ

Обзор

Хостелиди С.Н., Вартанян С.А., Чарушин А.О., Вагин А.В., Козлова О.П., Богомолова Т.С., Игнатьева С.М., Авдеенко Ю.Л., Борзова Ю.В., Васильева Н.В.
Мукормикоз у пациентов с сахарным диабетом в России: анализ данных регистра5

Казюлина А.А., Панова А.Е., Байракова А.Л., Байбеков К.С., Меренкова А.И., Тюлькова Т.Е.
Роль подвидов *Mycobacterium avium* в развитии микобактериоза (литературный обзор)18

Оригинальное исследование

Козлов К.В., Мальцев О.В., Брянская-Касьяненко К.В., Саулевич А.В., Провоторов Д.В., Чепракова В.А., Лиознов Д.А., Комиссаров А.Б., Лобзин Ю.В., Жданов К.В.
Эффективность и безопасность применения противовирусного препарата риамиловир в профилактике ОРВИ у молодых лиц в условиях организованного коллектива26

Тян Н.С., Бабаченко И.В., Нестерова Ю.В., Горбачева Л.В., Ткачёва Л.В., Суслопарова П.С.
Клинико-лабораторная характеристика микоплазменной инфекции у детей в период 2021 – 2024 гг. 36

Гусев Д.А., Дунаева Н.В., Сафонова А.Е.
Соотношение генотипов вируса гепатита С у пациентов с HCV-инфекцией в Санкт-Петербурге в 2024 – 2025 г.46

Ахмедова М.Д., Мирзажонова Д.Б., Рузиев угли А.М., Шукуров Б.В.
Клинико-иммунологические аспекты шигеллёза и эффективность современных методов терапии54

Стома И.О., Цейко З.А., Воропаев Е.В., Козорез Е.И., Ковалев А.А., Осипкина О.В., Зятков А.А., Шафорост А.С.
Особенности кишечной микробиоты при выраженном фиброзе и циррозе печени, ассоциированных с хроническим гепатитом С62

Медведев К.В., Цинзерлинг В.А., Протченков М.А., Иванов А.Л., Соловьев И.А., Коханенко Н.Ю., Аванесян Р.Г., Борта К.Е., Семенова Н.Ю.
Прогностическая модель риска развития гастродуоденального кровотечения у больных COVID-19 с морфометрической оценкой факторов, способствующих ремоделированию сосудистой стенки74

Чернова Т.М., Иванов Д.О., Тимченко В.Н., Булина О.В., Базунова И.Ю., Сердюк А.В.
Влияние COVID-19 у беременных женщин на здоровье и развитие детей в течение первых 3 лет жизни89

CONTENTS

Review

Khostelidi S.N., Vartanyan S.A., Charushin A.O., Vagin A.V., Kozlova O.P., Bogomolova T.S., Ignatyeva S.M., Avdeenko Yu.L., Borzova Yu.V., Vasilyeva N.V.
Mucormycosis in patients with diabetes mellitus in Russia: registry data analysis5

Kazulina A.A., Panova A.E., Bajrakova A.L., Bajbekov K.S., Merenkova A.I., Tjulkova T.E.
The role of *Mycobacterium avium* subspecies in the development of mycobacteriosis. Literary review ...18

Original Research

Kozlov K.V., Maltsev O.V., Brianskaia-Kasianenko K.V., Saulevich A.V., Provotorov D.V., Cheprakova V.A., Lioznov D.A., Komissarov A.B., Lobzin Yu.V., Zhdanov K.V.
Evaluation of the efficacy and safety of riamilovir for preventing acute respiratory viral infections in young adults in organized collectives.....26

Tian N.S., Babachenko I.V., Nesterova Yu.V., Gorbacheva L.V., Tkacheva L.V., Susloparova P.S.
Clinical and laboratory characteristics of mycoplasma infection in children during the period 2021 – 202436

Gusev D.A., Dunaeva N.V., Safonova A.E.
The ratio of hepatitis C virus genotypes in patients with HCV infection in St. Petersburg in 2024 – 202546

Ahmedova M.D., Mirzajonova D.B., Ruziev ugli M.A., Shukurov B.V.
Clinical and immunological aspects of shigellosis and the effectiveness of modern therapy methods54

Stoma I.O., Tseiko Z.A., Voropaev E.V., Kozorez E.I., Kovalev A.A., Osipkina O.V., Ziatskov A.A., Shaforost A.S.
Features of the gut microbiota in patients with severe liver fibrosis and cirrhosis associated with chronic hepatitis C.....62

Medvedev K.V., Zinserling V.A., Protchenkov M.A., Ivanov A.L., Solovyov I.A., Kohanenko N.Yu., Avanesyan R.G., Borta K.E., Semenova N.Yu.
Prognostic model of the risk of gastroduodenal bleeding in COVID-19 patients with morphometric assessment of factors contributing to vascular wall remodeling74

Chernova T.M., Ivanov D.O., Timchenko V.N., Bulina O.V., Bazunova I.Yu., Serdyuk A.V.
Impact of COVID-19 in pregnant women on the health and development of children during the first three years of life89

Сахаутдинов А.Р., Рачина С.А., Стрелкова Д.А.,
Пименов Н.Н., Фомичева А.А., де Силва С.Х.Р.,
Власенко А.Е., Неклюдова Г.В., Сахаутдинова Г.М.,
Сухова Е.Е., Прошкина А.А., Авдеев С.Н.
PEST-анализ пандемии COVID-19. Особенности
влияния пандемии в мире и в России на различные
сообщества98

Алексеева Л.А., Бессонова Т.В., Скрипченко Е.Ю.,
Скрипченко Н.В., Петров И.Б., Марченко Н.В.,
Жирков А.А.
Современные возможности лабораторной диагностики
характера церебрального повреждения и исходов
ветряночного энцефалита у детей113

Самарина А.В., Середя Э.Ж., Абрамова И.А.,
Дылдина Н.С., Фертых Е.К., Виноградова Т.Н.
Клинико-эпидемиологическая характеристика молодых
людей с перинатальным инфицированием ВИЧ.....121
Гордеева С.А., Изыкова Н.С., Гусев Д.А.
Опыт экспресс-диагностики острого стрептококкового
тонзиллофарингита в клинической практике131

Эпидемиология

Юзлибаева Л.Р., Патяшина М.А., Ильина Н.В.,
Хакимова Р.И., Кюрегян К.К., Михайлов М.И.
Роль расширения спектра скрининга донорской крови
в профилактике посттрансфузионного гепатита В139
Коршунов В.А., Глазовская Л.С., Криницкая В.К.
Этиология внебольничной пневмонии у пациентов
инфекционного стационара: ретроспективное
эпидемиологическое исследование.....151

Клинический случай

Тумаш О.А., Сергейчик Л.С., Степаненко Н.П.
Клинический случай развития у ребенка тяжелой
S. Pseudoporcinus-инфекции.....164
Мартынов В.А., Карасева Е.А., Чустова Е.П.,
Смирнова Е.Н.
Клинический случай поздней диагностики
ВИЧ-инфекции у пожилой пациентки.....169
Новикова И.С., Яковлева Т.В., Безуглая Е.А.,
Есауленко Е.В.
Вторичный отогенный менингоэнцефалит
с рецидивирующими абсцессами —
мультидисциплинарная проблема174

Хроника182

Правила для авторов189

Sakhautdinov A.R., Rachina S.A., Strelkova D.A.,
Pimenov N.N., Fomicheva A.A., de Silva S.H.R.,
Vlasenko A.E., Neklyudova G.V., Sakhautdinova G.M.,
Sukhova E.E., Proshkina A.A., Avdeev S.N.
PEST-analysis of the COVID-19 pandemic. Peculiarities
of the impact of the pandemic in the world and in Russia
on various communities98

Alekseeva L.A., Bessonova T.V., Skripchenko E.Yu.,
Skripchenko N.V., Petrov I.B., Marchenko N.V.,
Zhirkov A.A.
Current possibilities of laboratory diagnostics of cerebral
injury pattern and outcomes of Varicella encephalitis
in children113

Samarina A.V., Sereda E.Zh., Abramova I.A.,
Dyldina N.S., Fertikh E.K., Vinogradova T.N.
Clinical and epidemiological characteristics of young
people with perinatal HIV infection121
Gordeeva S.A., Izyakova N.S., Gusev D.A.
The experience of rapid diagnostics for acute
Streptococcal tonsillopharyngitis in clinical practice131

Epidemiology

Yuzlibaeva L.R., Patyashina M.A., Ilina N.V.,
Khakimova R.I., Kyuregyan K.K., Mikhailov M.I.
The role of expanding the range of donor blood screening
in the prevention of posttransfusion hepatitis B.....139
Korshunov V.A., Glazovskaya L.S., Krinitskaia V.K.
Etiology of community-acquired pneumonia in patients
admitted to an infectious diseases hospital: a retrospective
epidemiological study151

Clinical Case

Tumash O.L., Sergeichik L.S., Stepanenko N.P.
The clinical case of severe *S. pseudoporcinus* infection
in a child164
Martynov V.A., Karaseva E.A., Chustova E.P.,
Smirnova E.N.
A clinical case of late diagnosis of HIV infection
in an elderly patient.169
Novikova I.S., Yakovleva T.V., Bezuglaya E.A.,
Esaulenko E.V.
Secondary otogenic meningoencephalitis with recurrent
abscesses in the practice of an infectious disease
specialist.....174

Chronicle.....182

Instruction to autor189



МУКОРМИКОЗ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ В РОССИИ: АНАЛИЗ ДАННЫХ РЕГИСТРА

С.Н. Хостелиди¹, С.А. Вартанян², А.О. Чарушин³, А.В. Вагин¹, О.П. Козлова¹, Т.С. Богомолова¹, С.М. Игнатьева¹, Ю.Л. Авдеенко¹, Ю.В. Борзова¹, Н.В. Васильева¹

¹Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

²Краевая клиническая больница скорой медицинской помощи, Краснодар, Россия

³Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера, Пермь, Россия

Mucormycosis in patients with diabetes mellitus in Russia: registry data analysis

S.N. Khostelidi¹, S.A. Vartanyan², A.O. Charushin³, A.V. Vagin¹, O.P. Kozlova¹, T.S. Bogomolova¹, S.M. Ignatyeva¹, Yu.L. Avdeenko¹, Yu.V. Borzova¹, N.V. Vasilyeva¹

¹North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

²Regional Clinical Hospital of Emergency Medical Care, Krasnodar, Russia

³Perm State Medical University named after academician E.A. Wagner, Perm, Russia

Резюме

С 2002 по 2024 г. в регистр больных мукормикозом проспективно включили 100 пациентов с мукормикозом. Диагноз был установлен на основании критериев EORTC/MSGERC 2019, 2020. Мукормикоз развивался на фоне сахарного диабета 2 типа у 10 % пациентов, 1 типа у 7 %, у 83 % после перенесенной коронавирусной инфекции COVID-19 и терапии глюкокортикостероидами. Средний уровень гликемии на день постановки диагноза — 17 ммоль/л. Другими факторами риска были кетоацидоз — 48 %, применение стероидов — 85 %, лимфоцитопения — 44 %. Преимущественно диагностировали поражение околоносовых пазух — 93 %, реже — тканей орбиты (70 %), центральной нервной системы (37 %), кожи (25 %), легких (8 %), почек (1 %). Антимикотическую терапию применяли у 96 % больных. Использовали позаконазол (69 %), амфотерицин В дезоксихолат (59 %), липидные формы амфотерицина В (25 %), исавуконазол (17 %). Хирургическое лечение применяли у 97 % пациентов. Общая 12-недельная выживаемость пациентов с мукормикозом на фоне сахарного диабета составила 80 %.

Ключевые слова: *Rhizopus spp.*, мукормикоз, микотический синусит, сахарный диабет, рино-орбито-церебральный мукормикоз.

Введение

Мукормикоз — тяжелое заболевание с высокой летальностью, вызываемое грибами порядка *Mucorales*, преимущественно у иммунокомпрометированных больных. Заболеваемость мукормикозом растет во всем мире. Средние показатели в странах Европы соответствовали от 0,06 до 0,3 случаев на 100 000 населения в год в 2006 — 2014 гг. [1].

В последнее десятилетие число случаев заболевания выросло с 0,04 до 0,12 на 100 000 населения в

Abstract

We observed 100 patients with mucormycosis from 2002 to 2024. We used the EORTC/MSGERC 2019, 2020 criteria for diagnosing mucormycosis. Mucormycosis developed against the background of type 2 diabetes mellitus in 10 % of patients, type 1 in 7 %, in 83 % — after coronavirus infection COVID-19 and glucocorticosteroid therapy. The average glycemia level on the day of diagnosis of mucormycosis was 17 mmol / l. Other risk factors were ketoacidosis — 48 %, use of glucocorticosteroids — 85 %, lymphocytopenia 44 %. The main clinical variant was rhino-orbitocerebral mucormycosis — 93 %. Less frequently were mucormycosis of brain (37 %), skin (25 %), lungs (8 %), kidneys (1 %). Antifungal therapy was used in 96 % of patients: posaconazole (69 %), amphotericin B deoxycholate (59 %), lipid forms of amphotericin B (25 %), isavuconazole (17 %). Surgical treatment used 97 %. 12 weeks overall survival was 80 %.

Key words: *Rhizopus spp.*, mucormycosis, mycotic sinusitis, diabetes mellitus, rhino-orbitocerebral mucormycosis.

год. В глобальном исследовании мукормикоза проведенного в США в 2005 г., было показано, что основным фоновым заболеванием на тот период был сахарный диабет (СД) [2]. Позже в США и странах Европы стало очевидно, что спектр фоновой патологии сместился в сторону онкогематологических заболеваний [3]. В крупнейшем реестре рабочей группы Европейской конфедерации медицинской микологии (ЕСМID) было проанализировано 230 случаев с 2005 по 2007 г., и было обнаружено,

что мукормикоз развился на фоне сахарного диабета у 9% пациентов [4].

Несмотря на то, что мукоромикозы распространены повсеместно, отмечено преобладание мукормикоза в Азии, например, в Индии заболеваемость была 14 случаев на 100 000 населения в год, что примерно в 80 раз выше, чем европейских странах, что было связано в том числе с более частым развитием декомпенсированного диабета. Рост заболеваемости был отмечен во время второй волны пандемии COVID-19. Более чем у 70% больных COVID-ассоциированным мукормикозом также отмечали повышенный уровень гликемии [5–7]. Сахарный диабет был основным фоновым состоянием в Иране, Пакистане, Турции [8–10], а также в Мексике (72%) и других странах Северной и Южной Америки (до 52%) [11, 12]. Диабет также был ведущим заболеванием в исследовании Stemler et al. (2020) в странах Ближнего Востока и Северной Африки [13]. Jeong W. et al. провели мета-анализ всех опубликованных случаев мукормикоза на 2018 г. По данным этого исследования, сахарный диабет остается наиболее частым фоновым заболеванием (40%) [3].

В период пандемии COVID-19 значительно увеличилось число случаев мукормикоза во всем мире. В Индии на фоне новой короновирусной инфекции в июле 2021 г. сообщалось о 2826 случаев за 5 мес. в одном из стационаров [14]. При этом уже осенью появилась информация о 47 000 больных мукормикозом, ассоциированным с COVID-19 (COVID-M) [15]. Чтобы подчеркнуть степень серьезности заболевания, мукормикоз был отнесен к опасным инфекциям, и каждый случай его подлежал регистрации [15]. В других странах также отмечен рост заболеваемости мукормикозом, описаны серии случаев COVID-M в Германии, Франции, Иране и других странах [16–20].

В России распространенность мукормикоза до пандемии COVID-19 составляла 16 человек на 10 000 000 населения в год [21]. В период пандемии новой короновирусной инфекции число случаев заболевания значимо увеличилось (практически в 10 раз) [22]. При этом исследования показали, что у пациентов с COVID-ассоциированным сахарным диабетом, обусловленным воздействием вируса на поджелудочную железу, и стероид-ассоциированным диабетом ятрогенного генеза развитие мукормикоза наблюдали значительно чаще [22].

В настоящее время особенности течения мукормикоза у пациентов с сахарным диабетом в РФ изучены недостаточно. В отечественной литературе представлены отдельные клинические случаи, без систематизации данных, анализа факторов риска и эффективности лечения у данной категории больных [23–31].

Цель исследования — изучение фоновых заболеваний, факторов риска, этиологии, клинических и диагностических особенностей, а также результатов лечения мукормикоза у пациентов с сахарным диабетом.

Материалы и методы исследования

Провели проспективное наблюдательное исследование пациентов с мукормикозом на базе кафедры клинической микологии, аллергологии и иммунологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. Был создан регистр больных мукормикозом [32], в который с 2002 по 2024 г. проспективно включили 210 пациентов, из них 100 пациентов (47%) с мукормикозом, развившимся на фоне сахарного диабета, в возрасте от 14 до 83 лет. Кроме демографических данных, учитывали более 200 показателей, включая данные анамнеза заболевания и жизни пациентов, наличие факторов риска развития инвазивных микозов, результаты обследования и лечения. Для диагностики мукормикоза проводили компьютерную томографию (КТ) околоносовых пазух (ОНП), орбиты, центральной нервной системы (ЦНС), легких, а также магнитную резонансную томографию (МРТ) органов брюшной полости, головного мозга и т.д. Для получения материала для микологического исследования применяли фибробронхоскопию, риноскопию и биопсию тканей из очага поражения.

Лабораторная диагностика включала прямую микроскопию нативных и окрашенных (калькофлуором белым) препаратов, культуральные исследования биообразцов из пораженного органа и гистологические исследования со специфическими окрасками (метод ПАС и метод Гоморри — Грокотта).

Диагностировали мукормикоз и оценивали эффективность антифунгальной терапии на основании критериев, предложенных Европейской организацией по изучению и лечению рака (EORTC) и группой, исследующей микозы (Mycoses Study Group Education and Research Consortium), рассмотренные в 2019 и 2020 гг. [33, 34].

Статистический анализ данных выполнялся с использованием пакета программ Microsoft Office Excel 2016 и Statistica 13.1 (StatSoft, Inc., США).

Результаты исследования

Анализ данных регистра больных мукормикозом показал, что сахарный диабет как основное фоновое заболевание выявили у 100 пациентов. Большую часть больных составили взрослые — 97%, дети — 3%. Медиана возраста пациентов — 59 лет (Q1 — Q3 — 43; 65). Мужчины — 58%, женщины — 42%.

Основными фоновыми заболеваниями были: сахарный диабет 1 типа — 10%, 2 типа — 7%. В 83%

случаев мукормикоз развивался после перенесенной инфекции COVID-19 и стероид-ассоциированного сахарного диабета. Дополнительными фоновыми состояниями были: COVID-19 — 83%, ишемическая болезнь сердца — 66%, избыточная масса тела (ИМТ более 30%) — 37%, онкогематологические заболевания — 3%, предшествующий бактериальный синусит — 3%.

Изучение факторов риска показало, что уровень гликемии у пациентов с мукормикозом составил в среднем 17 ммоль/л (Ме Q1–Q3 — 11; 22) в день постановки диагноза (+/- 3 сут). Уровень гликемии, превышающий 10 ммоль/л, выявили у 77% больных, при этом лабораторно кетоацидоз подтвердили только у 48%. Применение глюкокортикостероидов (ГКС) отмечали у 85% пациентов. Исследование показало, что средняя доза ГКС в пересчете по преднизолону у больных COVID-ассоциированным мукормикозом и сахарным диабетом составила 140 мг/сутки, а средняя продолжительность использования препаратов составила 25 дней. Таким образом, средняя доза ГКС у 85 пациентов, получавших данную терапию, превышала 1,5 мг/кг/сут. Другим фактором риска развития мукормикоза была лимфоцитопения — 44% у пациентов с COVID-ассоциированным мукормикозом и сахарным диабетом и 15% у пациентов с сахарным диабетом без COVID-19. Медиана продолжительности лимфоцитопении составила 10 сут (Q1Q3 = 5; 32).

Наиболее часто диагностировали поражение околоносовых пазух (93%), ткани орбиты (70%), ЦНС (37%), кожи (25%). Реже диагностировали мукормикоз легких (8%), почки (1%). Распространенный мукормикоз с поражением 2 и более анатомических структур наблюдали у 48% пациентов: ОНП и орбиты; ОНП, орбиты и ЦНС; ОНП и легких.

Основными клиническими признаками мукормикоза были локальный болевой синдром (95%), «черный струп» (рис. 1) кожи и/или слизистых (72%), нарушение зрения (71%), парестезии (65%), повышение температуры тела выше 38,5°C (32%), одышка (25%), кровотечение носовое/легочное (25%) и кашель (8%).

Для уточнения локализации инфекционного процесса использовали различные методы визуализации: КТ ОНП (100%) (рис. 2), КТ легких (30%) (рис. 3), МРТ ЦНС (60%) (рис. 4). У больных с поражением легких (n=8) на начальных этапах заболевания выявляли очагово-инфильтративные изменения, одностороннее поражение — у 67% больных, двустороннее — у 33%. Гидроторакс выявили у 90% больных, симптом «серпа» — у 25%, «обратного ореола» — у 37%.



Рис. 1. Некроз тканей («черный струп») при рино-орбито-церебральном COVID-ассоциированным мукормикозе у пациентки со стероид-ассоциированным сахарным диабетом

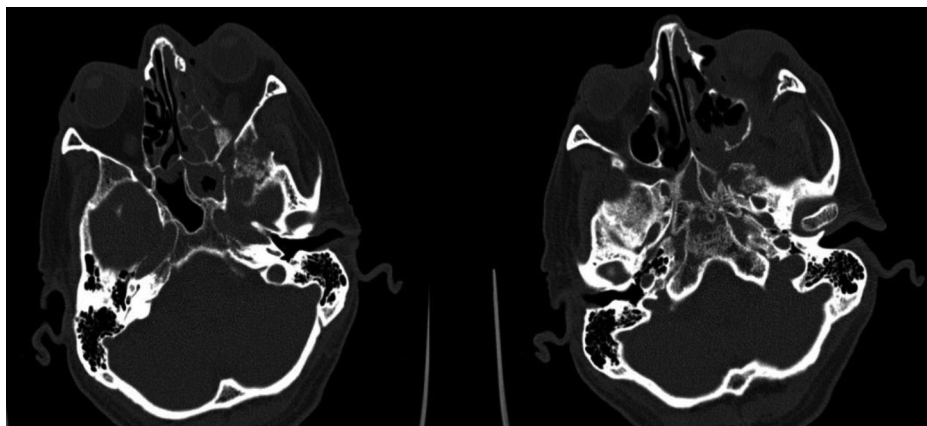


Рис. 2. КТ-признаки поражения ОНП у больного мукормикозом на фоне COVID-19 и стероид-ассоциированного сахарного диабета

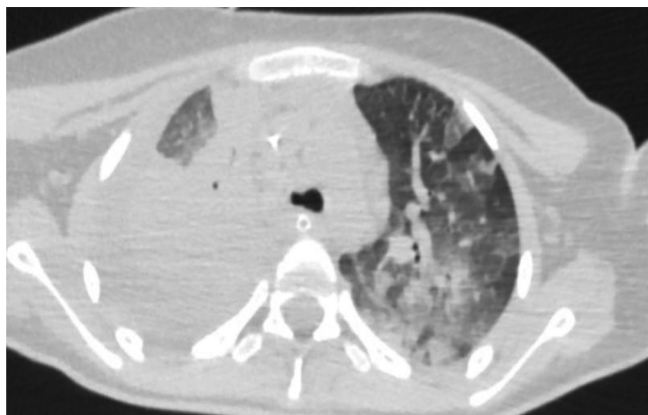


Рис. 3. КТ-признаки поражения органов грудной полости у больного мукормикозом на фоне СД 1 типа

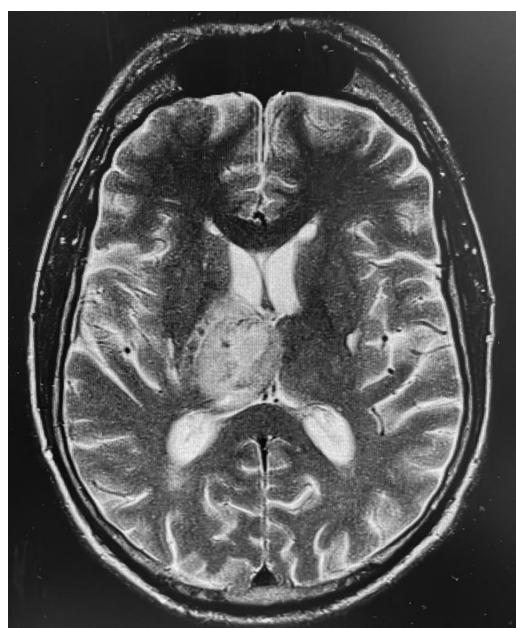


Рис. 4. Очаговые изменения головного мозга у больного СД 2 типа (МРТ)

Признаки поражения ОНП выявили у 93% всех пациентов. Наиболее часто выявляли остеодеструкцию верхней челюсти с поражением слизистых тканей верхнечелюстной пазухи (92%), реже решетчатого лабиринта (64%), лобных пазух (64%), основной пазухи (65%). Тромбоз кавернозного синуса выявляли у 70% пациентов. Деструкции стенок орбиты выявляли у 70% пациентов.

С целью идентификации возбудителя заболевания осуществляли забор материал из очагов поражения для микологического исследования. В тканях из очага поражения выявляли наличие возбудителя у 96% пациентов при выполнении прямой микроскопии с калькофлюором белым и при гистологическом исследовании. Во всех образцах выявляли наличие широких нитей несептированного мицелия, ветвящегося под прямым углом (рис. 5, 6).

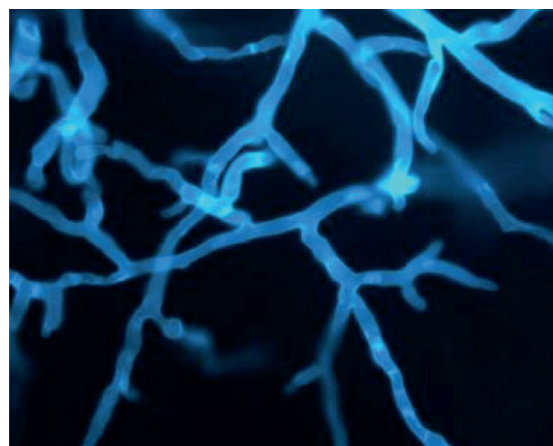


Рис. 5. Широкие нити несептированного мицелия в послеоперационном материале из ОНП у пациентки с рино-орбитоцеребральным мукормикозом на фоне сахарного диабета 1 типа. Микроскопия с калькофлюором белым, ув. $\times 400$

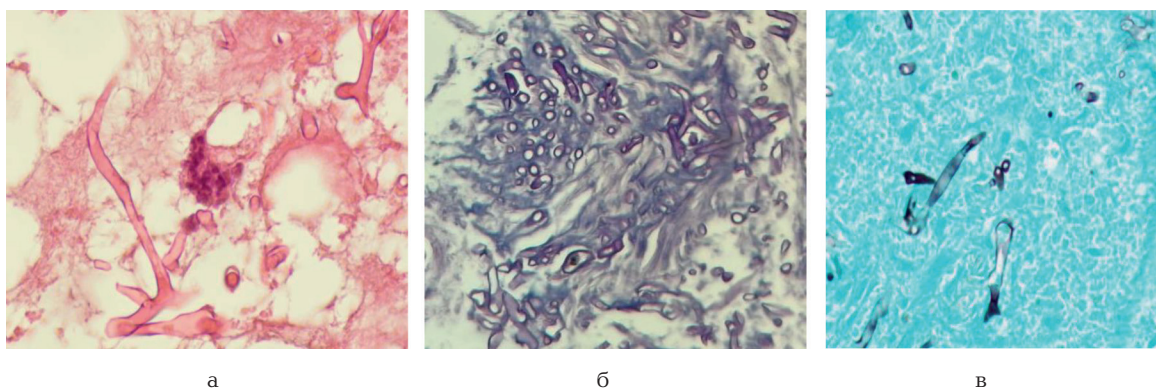


Рис. 6. Широкие нити несептированного мицелия в послеоперационном материале из ОНП у пациентки с рино-орбито-церебральным мукормикозом на фоне COVID-19 и стероид-ассоциированного сахарного диабета. Гистологический препарат: а — окраска гематоксилин-эозином; б — окраска ПАС-методом; в — окраска по Гроккоту (серебром), ув. $\times 400$

Высев мукоромикетов из биологического материала пациентов с микроскопически или гистологически подтвержденным мукормикозом был получен только в 25% случаев. Возбудителями мукормикоза у пациентов с сахарным диабетом были: *Rhizopus arrhizus* (32%) (рис. 7), *Lichtheimia corymbifera* (16%), *Mucor spp.* (8%). Не смогли идентифицировать возбудителя в 44% случаев (результаты были зарегистрированы по данным локальных лабораторий). На основе секвенирования ITS рДНК были идентифицированы микробиоты в 14 случаях, наиболее часто выявляли *Rhizopus arrhizus* и *Lichtheimia corymbifera*.

Антимикотическую терапию мукормикоза проводили у 96% пациентов (у 4 больных диагноз был подтвержден по данным аутопсии).

Применяли: позаконазол (800 мг/сут) — 69%, амфотерицина В деозоксихолат (1 мг/кг/сутки) — 59%, липидный комплекс амфотерицина В (3–5 мг/кг/сут) — 18%, изавуконазол (600 мг в первые 2 сут, затем 200 мг/сут) — 17%, липосомальный амфотерицин В (5 мг/кг/сут) — 7%, эхинокандины (каспофунгин, микафунгин) — 4%. Медиана продолжительности антимикотической терапии составила 67 дней (Q1Q3 = 30, 84). Комбинированную терапию получали 7% больных. Использовали следующие комбинации препаратов: эхинокандины и амфотерицина В деозоксихолат, эхинокандины и липидный комплекс амфотерицина В, липидный комплекс амфотерицина В и позаконазол, липосомальный амфотерицина В и изавуконазол. Медиана продолжительности комбинированной антимикотической терапии составила 14 дней (Q1Q3 = 10, 88).

Хирургическое лечение проводили 97% больным. Выполняли синусотомии, лобэктомии, некрэктомию кожи и мягких тканей, нефрэктомии, энуклеацию глазного яблока. Наиболее часто хирургическую санацию проводили на 1–3-й день

от постановки диагноза. В тоже время выполнение радикальных оперативных вмешательств в отдельных случаях откладывали до 64 сут от начала заболевания, ожидая стабилизации состояния пациента. При контрольном обследовании (на 7–14-е сутки от момента постановки диагноза) стабилизацию по КТ и лабораторным признакам или улучшение состояния выявляли у 64% пациентов. Прогрессирование инфекции диагностировали у 20% больных, несмотря на терапию, что мы связываем прежде всего с плохо контролируемым фоновым состоянием (сахарным диабетом), поздней диагностикой, отсроченным хирургическим лечением и использованием противогрибковых препаратов, не относящихся к первой линии терапии.

Общая 12-недельная выживаемость пациентов с сахарным диабетом, осложненным мукормикозом, составляет 80%, в течение года — 75%. Медиана продолжительности жизни составила 6 месяцев (Q1–Q3 = 2, 5, 8) (рис. 8, 9).

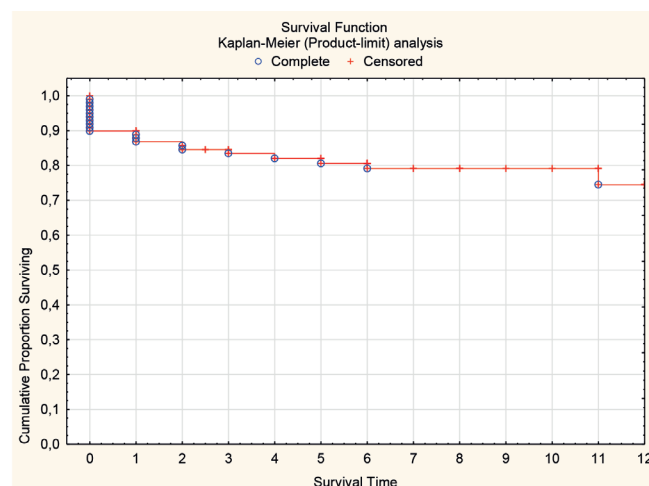


Рис. 8. Общая выживаемость пациентов с сахарным диабетом, осложненным мукормикозом, в течение 12 месяцев

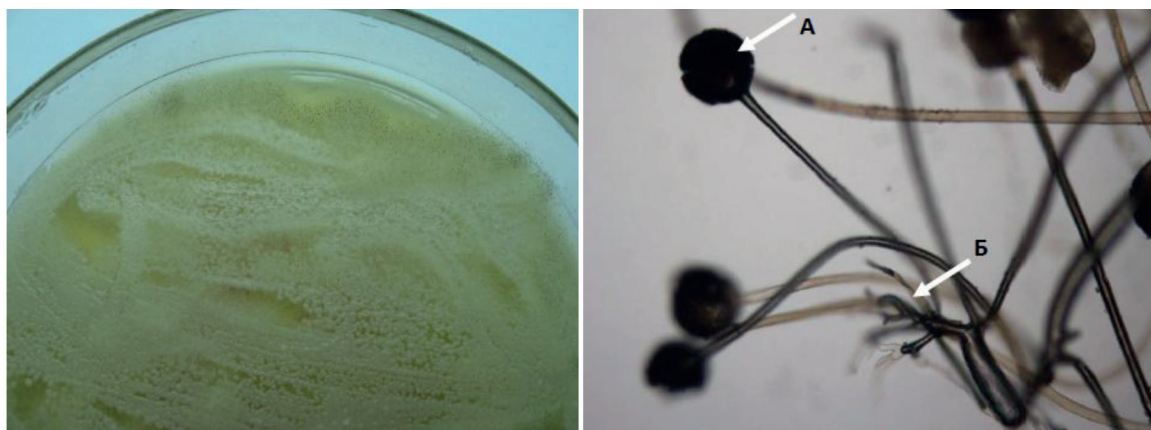


Рис. 7. Рост *Rhizopus arrhizus* на среде Сабуро и прямая микроскопия полученной культуры микробиот

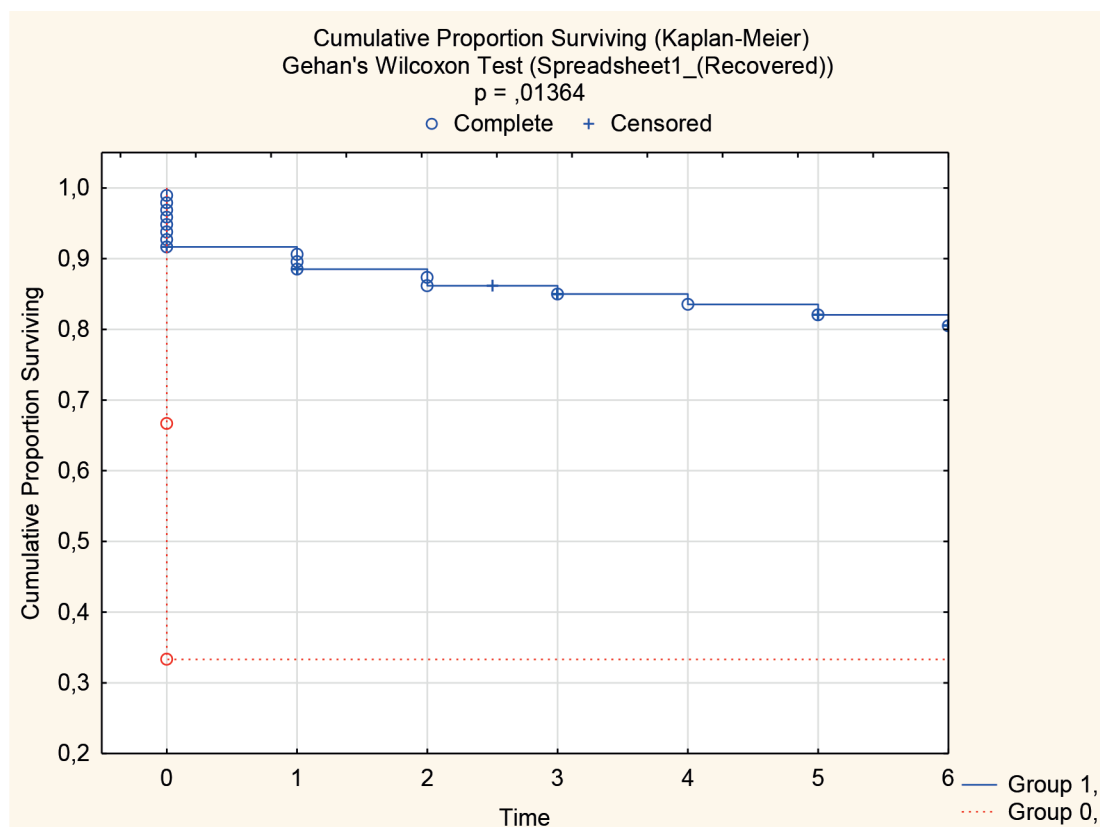


Рис. 9. Выживаемость пациентов с сахарным диабетом, осложненным мукормикозом, при использовании хирургических методов лечения

Анализ выживаемости у пациентов без хирургического лечения показал, что, несмотря на терапию противогрибковыми лекарственными средствами, выживаемость составляет только 33% в течение 12 недель. При последующем наблюдении единственный выживший пациент без хирургического лечения умер вследствие острого нарушения мозгового кровообращения (аутопсию не проводили).

Обсуждение

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), 422 млн человек во всем мире живут с сахарным диабетом. Более 1,5 млн пациентов умирают ежегодно от различных осложнений. Считают, что 12% летальных исходов связаны с инфекционными осложнениями диабета [35, 36]. Неконтролируемая гипергликемия приводит к патофизиологическим состояниям, благоприятным для развития микотических инфекций. В ряде исследований было продемонстрировано, что заболеваемость мукормикозом на фоне сахарного диабета во всем мире возросла [37, 38].

Грибы порядка *Mucorales* распространены повсеместно [39], большое количество спор можно обнаружить в разлагающихся растительных остатках, пищевых продуктах, почве. Мукормицеты

активно используют в производстве литических ферментов, включая амилазы, липазы и протеазы, а также при получении медицинских препаратов, например, стероидов и терпеноидов [40]. В то же время мукормицеты включены в список «Приоритетных грибковых патогенов» и входят в группу патогенов высокой значимости, преимущественно из-за трудностей диагностики, природной резистентности ко многим противогрибковым препаратам и высокой летальности [41].

Мукормикоз — тяжелая инфекция, развивающаяся в основном у иммунокомпрометированных пациентов. Традиционно основными факторами риска считают: нейтропению 4 степени ($<0,5 \times 10^9/\text{л}$ в течение >10 дней); активное гематологическое заболевание; состояние после алло-ТКСК; состояние после трансплантации солидного органа; длительное применение кортикостероидов в терапевтической дозе кортикостероидов $\geq 0,3 \text{ мг/кг}$ в течение ≥ 3 недель за последние 60 дней; лечение иммунодепрессантами Т-клеток, такими как ингибиторы кальциневрина, блокаторы фактора некроза опухоли-альфа лимфоцитарно-специфические моноклональные антитела, иммуносупрессивные аналоги нуклеозидов за последние 90 дней; лечение В-клеточными иммунодепрессантами, такими как препарат Брутона, ингибиторы тирозинкиназы,

например, ибрутиниб; наследственный тяжелый иммунодефицит (например, хроническая гранулематозная болезнь или тяжелый комбинированный иммунодефицит); острая РТПХ III или IV степени с поражением кишечника, легких или печени, рефрактерная к терапии первой линии стероидами [33, 34].

Сахарный диабет также является одним из наиболее распространенных фоновых заболеваний как в нашем регистре (47%), так и во многих странах мира [7–13, 22]. В тоже время число пациентов с мукормикозом на фоне диабета имеет значительные географические различия. В исследовании Sciada A. et al. (2025) сахарный диабет был зарегистрирован у 74,6% пациентов с мукормикозом из Индии и у 76,6% в Иране [42]. И напротив, было продемонстрировано, что диабет был гораздо менее распространен как фоновое заболевание в европейских странах — 6,9% случаев. Эти данные подтверждают другие национальные европейские исследования [3, 4, 43]. В глобальном систематическом обзоре 851 случаев мукормикоза (с 2000 по 2017 г.) было установлено, что сахарный диабет является основным фоновым заболеванием у 40% пациентов [3], при этом наблюдали аналогичные региональные особенности: чаще диабет-ассоциированный мукормикоз встречается в странах Азии и Африки, чем в странах Европы (46% или 75% vs 36%).

Наше исследование демонстрирует, что при сахарном диабете 1 и 2 типа наиболее часто развивается рино-орбито-церебральный мукормикоз (93%). Эта корреляция также была обнаружена в международных исследованиях, демонстрирующих, что более 70% случаев приходится на данный клинический вариант [42, 43].

Преимущественное поражение ОНП при сахарном диабете можно объяснить особенностями патогенеза заболевания. Споры плесневых мукормицетов распространены повсеместно и распространяются с потоками воздуха на большие расстояния. Основной путь проникновения спор грибов в организм человека — ингаляционный, через верхние дыхательные пути [22]. Следующим этапом развития мукормикоза является адгезия спор и инвазия гифальной формы в слизистые или кожу [22]. *Mucorales* spp. взаимодействуют с эпителиальными клетками посредством адгезии рецепторов GRP78 и интегрина $\alpha 3\beta 1$ клетки «хозяина» [44]. Рецептор мукормицетов является регулируемым глюкозой белком 78 (GRP78), а гомолог белка оболочки мукормицетов 3 (CotH3) является лигандом для GRP78. Таким образом, CotH3 мукормицетов взаимодействует с GRP78 на назальных эпителиальных клетках, приводя к адгезии и инвазии грибов. Повышенные уровни глюкозы и кетонов вызывают экспрессию вышеуказан-

ных белков, что приводит к инвазии в клетку «хозяина» и ее повреждению. Более крупные споры микормицетов рода *Rhizopus* фиксируются в верхних дыхательных путях. Мелкие споры *Lichtheimia* spp. проникают с потоком воздуха в легкие и достигают альвеол, где грибковый CotH7 распознает интегрин $\alpha 3\beta 1$ на альвеолярных клетках. Интегрины высоко экспрессируются на поверхности альвеолоцитов, и сам факт адгезии активизирует эпидермальный фактор роста (EGFR), активирующий процесс инвазии [45].

Другим патогенетическим механизмом, влияющим на процесс инвазии, является состояние кетоацидоза. Измененная pH сыворотки приводит к дисфункции многих сывороточных ферментов. Известно, что трансферрин и гемоглобин при pH 6,88–7,3 теряют способность транспортировать железо ($\text{Fe} + 3$), поэтому у пациентов с сахарным диабетом в сыворотке крови имеется большее количество свободного железа, которое усваивается мукормицетами и активно используется ими для роста [45].

Помимо использования свободного железа ($\text{Fe} + 3$), мукормицеты синтезируют кетонредуктазу, которая позволяет гифам грибов развиваться в кислой среде [46,47]. Изменения ферментативной способности сыворотки крови, связанные с кетоацидозом, обратимы после восстановления ее pH; однако если гипергликемия сохраняется, возможна необратимая дисфункция многих ферментов [48]. По этой причине раннее выявление кетоацидоза особенно важно у пациентов с диабет-ассоциированным мукормикозом. Своевременное лечение, направленное на устранение состояния ацидоза, препятствует инвазии мукормицетов. С другой стороны, известны исследования о повышенном риске диссеминации мукормицетов у пациентов, получающих дефероксамин, который является хелатором железа и активно используется для лечения при перегрузке железом [47]. Оказалось, что мукормицеты могут использовать железо из ферриоксидамина в качестве сидерофора (богатая железом форма дефероксамина) [47].

Также в экспериментах было показано, что интерферон гамма (IFN- γ) и гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF) улучшают способность нейтрофилов повреждать гифы *Mucorales* spp. за счет активации кислородного киллинга и высвобождения фактора некроза опухоли-альфа (TNF- α) [44, 49].

Наиболее частыми возбудителями мукормикоза являются *Rhizopus* spp., *Lichtheimia* spp. и *Mucor* spp. Наше исследование продемонстрировало, что в России *Rhizopus* spp. является наиболее распространенным возбудителем (32%), реже *Lichtheimia* spp. Подобный спектр возбудителей описан и в международных исследованиях.

Sciada A. et al. (2025) показали, что *Rhizopus* spp. составили до 48% всех выделенных культур, *Lichtheimia* spp. — до 40% [42]. Gouzien L. в 2024 г. сообщал, что род *Rhizopus* чаще ассоциировали с риноорбито-церебральным мукормикозом и сахарным диабетом во Франции [43]. *L. corymbifera* и *R. microsporus* были преимущественно обнаружены у пациентов гематологического профиля, *L. ramosa* и *M. circinelloides* были основными видами при поражении кожи в результате травм и ожогов [42, 43]. Более редкие мукоромицеты, такие как *Apophysomyces* spp., *Saksenaia* spp. и *Syncephalastrum* spp., были преимущественно обнаружены в Индии и связаны с поражением кожи. Эти виды также чаще выявляли при посттравматическом мукормикозе (при ранениях или стихийных бедствиях) [50, 51].

Диагностика мукормикоза требует многократного исследования лабораторного материала из очагов поражения, что часто трудно выполнимо ввиду тяжести состояния пациентов. При обследовании микроскопические признаки наличия мукормикоза в биосубстратах обнаружили у всех больных. Наиболее часто мукоромицеты идентифицировали при прямой микроскопии, что также согласуется с международными данными (до 77,7%) [42]. Настоящее исследование дополнительно подчеркивает существенную роль этого метода, который является одним из наиболее быстрых (результат должен быть получен в течение нескольких часов). Культуральное исследование было позитивным только у 25% наблюдаемых нами пациентов. Согласно зарубежным данным, выделить мукоромицеты в культуре удавалось до 75–82% [42, 43].

Молекулярная идентификация настоятельно рекомендуется в современных международных клинических рекомендациях [33], но молекулярные методы исследования нативного клинического материала или парафиновых блоков по-прежнему поддерживаются лишь умеренно из-за отсутствия стандартизированных тест-систем. В глобальном национальном исследовании во Франции [43] доля ПЦР-диагностированного мукормикоза увеличилась с 16% в 2012 г. до 91% в 2022 г., при этом в 2022 г. мукормикоз был диагностирован по данным исключительно ПЦР тестов у 50% пациентов. Количественная ПЦР сыворотки (кПЦР) имела решающее значение для диагностики мукормикоза легких у пациентов гематологического профиля, где традиционные методы часто малоэффективны. Широкое использование ПЦР в исследовании во Франции демонстрирует хорошую эффективность специфичных для *Mucorales* ПЦР-реагентов, рекомендуемых на уровне национального здравоохранения [43].

Согласно международным рекомендациям, основными противогрибковыми лекарственными

средствами для лечения мукормикоза являются липосомальный амфотерицин В, изавуконазол и позаконазол [33]. В нашей когорте пациентов чаще использовали позаконазол, липидные формы амфотерицина В, а также изавуконазол. Хотя амфотерицина В дезоксихолат не рекомендуется к применению из-за его значимой токсичности, он может оставаться единственным доступным препаратом в условиях ограниченных ресурсов [42]. Триазол нового поколения — изавуконазол, в настоящее время активно применяется у пациентов с почечной недостаточностью, хорошо распределяется в тканях и имеет меньшее число лекарственных взаимодействий. Наш опыт демонстрирует высокую эффективность препарата в сочетании с хирургическими методами лечения [52].

Следует отметить, что в нашем и ряде зарубежных исследований подчеркивается значимая роль хирургического лечения с достижением чистых краев, а также нормализация уровня гликемии как основного фактора риска [15, 18, 19, 22, 42, 43]. Мы продемонстрировали значимое увеличение выживаемости больных, которым проводили хирургическое лечение. Данный вид лечения рекомендуется проводить в первые 24 ч после постановки диагноза, как и контроль уровня гликемии и купирование кетоацидоза, согласно современным клиническим рекомендациям [22, 33] (рис. 10).

В настоящее время выживаемость пациентов с диабет-ассоциированным мукормикозом в течение 12 недель составляет 80%. Согласно международным данным, выживаемость пациентов с мукормикозом составляет 43,2–82% [22, 42, 43, 53]. Наше исследование демонстрирует, что ранняя диагностика в сочетании с хирургическим лечением и контролем факторов риска значимо улучшает выживаемость пациентов.

Заключение

В заключение следует отметить, что сахарный диабет является одним из наиболее распространенных фоновых заболеваний мукормикоза. Кетоацидоз остается основным фактором риска мукормикоза у данной категории пациентов. Рино-орбито-церебральный мукормикоз — основная клиническая форма заболевания у пациентов с сахарным диабетом. *Rhizopus* spp. является ведущим патогеном в этой когорте больных. Прямая микроскопия с калькофлюором белым является высокочувствительным, специфичным и практичным инструментом для диагностики мукормикоза. ПЦР-методика остается недостаточно используемым методом, несмотря на ее потенциал для ранней диагностики заболевания. Своевременная противогрибковая терапия и хирургическое лечение улучшают показатели выживаемости.

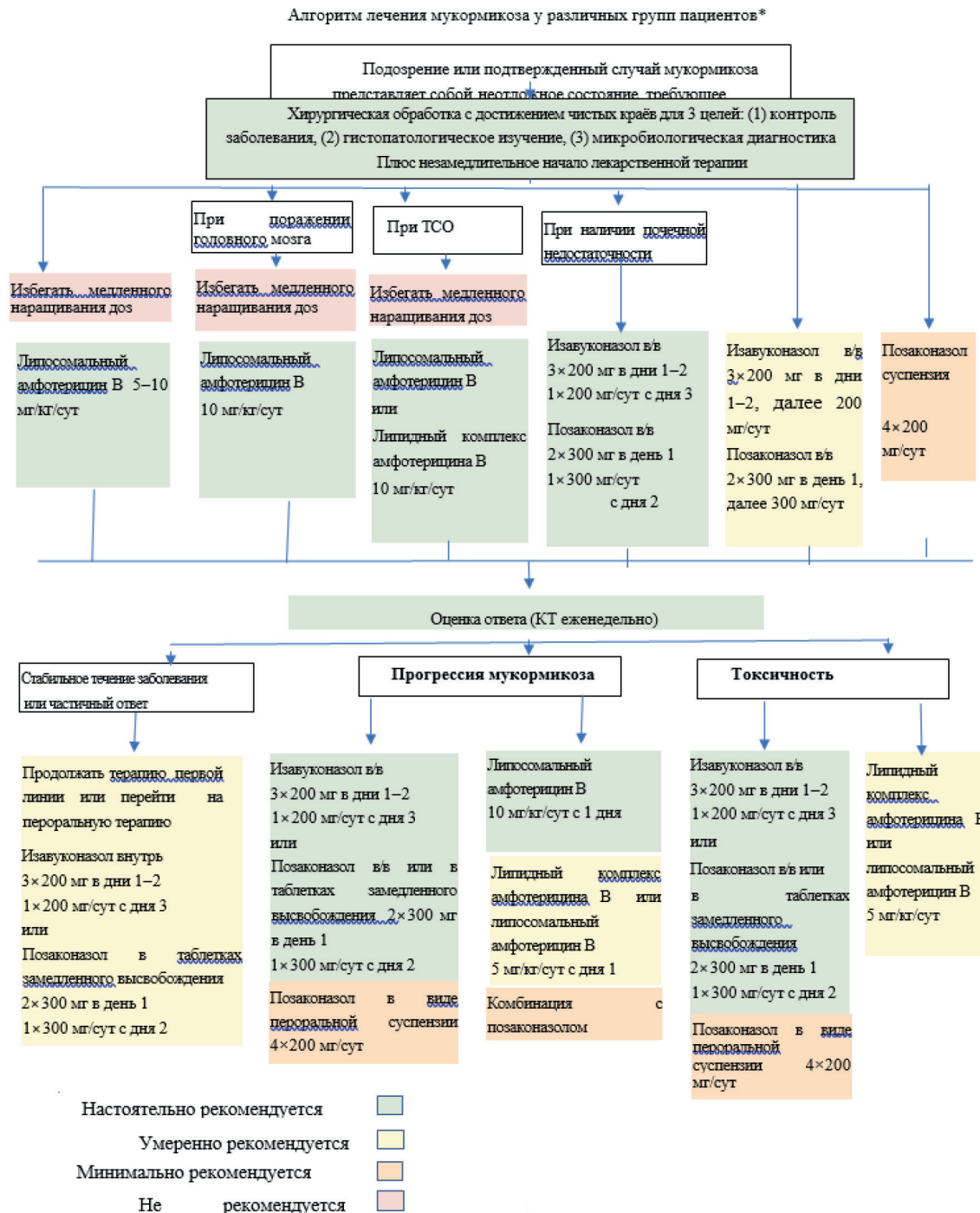


Рис. 10. Алгоритм лечения пациентов с мукормикозом на фоне различных состояний

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Skiada A, Pavleas I, Drogari-Apiranthitou M. Epidemiological Trends of Mucormycosis in Europe, Comparison with Other Continents. *Mycopathologia*. 2024;189(6):100. DOI:10.1007/s11046-024-00907-5

2. Roden MM, Zaoutis TE, Buchanan WL, et al. Epidemiology and outcome of zygomycosis: a review of 929 reported cases. *Clin Infect Dis*. 2005;41(5):634-653. DOI:10.1086/432579.

3. Jeong W, Keighley C, Wolfe R, et al. The epidemiology and clinical manifestations of mucormycosis: a systematic review and meta-analysis of case reports. *Clin Microbiol Infect*. 2019;25(1):26-34. DOI:10.1016/j.cmi.2018.07.011

4. Skiada A, Pagano L, Groll A, et al. Zygomycosis in Europe: analysis of 230 cases accrued by the registry of the European Confederation of Medical Mycology (ECMM) Working Group

on Zygomycosis between 2005 and 2007. *Clin Microbiol Infect.* 2011;17(12):1859-1867. DOI:10.1111/j.1469-0691.2010.03456.x

5. Arora U, Priyadarshi M, Katiyar V, et al. Risk factors for Coronavirus disease-associated mucormycosis. *J Infect.* 2022;84(3):383-390. DOI:10.1016/j.jinf.2021.12.039.

6. All-India Mucormycosis Consortium. Survival and quality-of-life in Mucormycosis: a multicentric ambispective cohort study. *Clin Microbiol Infect.* 2025 Jun 12:S1198-743X(25)00286-1. DOI: 10.1016/j.cmi.2025.06.001.

7. Pandey V, Kubre J, Vatsalya T, Ahirwar K, Mehrotra S. A Tragic Tale of Mucormycosis and COVID-19: An Observational Study to Identify Predisposing Risk Factors and Outcomes in a Tertiary Care Centre in Central India. *Cureus.* 2025;17(5):e83479. DOI:10.7759/cureus.83479

8. Dolatabadi S, Ahmadi B, Rezaei-Matehkolaei A, et al. Mucormycosis in Iran: A six-year retrospective experience. *J Mycol Med.* 2018;28(2):269-273. DOI:10.1016/j.mycmed.2018.02.014

9. Zeka AN, Taşbakan M, Pullukçu H, et al. Evaluation of zygomycosis cases by pooled analysis method reported from Turkey. *Mikrobiyol Bul.* 2013;47(4):708-716. DOI:10.5578/mb.5836.

10. Sahin M, Yilmaz M, Mert A, et al. Factors influencing mortality in COVID-19-associated mucormycosis: The international ID-IRI study. *Med Mycol.* 2024;62(7):myae064. DOI:10.1093/mmy/myae064.

11. Corzo-León DE, Chora-Hernández LD, Rodríguez-Zulueta AP, Walsh TJ. Diabetes mellitus as the major risk factor for mucormycosis in Mexico: Epidemiology, diagnosis, and outcomes of reported cases. *Med Mycol.* 2018;56(1):29-43. DOI:10.1093/mmy/myx017

12. Nucci M, Engelhardt M, Hamed K. Mucormycosis in South America: A review of 143 reported cases. *Mycoses.* 2019 Sep;62(9):730-738. DOI: 10.1111/myc.12958.

13. Stemler J, Hamed K, Salmanton-García J, et al. Mucormycosis in the Middle East and North Africa: Analysis of the FungiScope® registry and cases from the literature. *Mycoses.* 2020;63(10):1060-1068. DOI:10.1111/myc.13123.

14. Sen M, Honavar SG, Bansal R, et al. Epidemiology, clinical profile, management, and outcome of COVID-19-associated rhino-orbital-cerebral mucormycosis in 2826 patients in India – Collaborative OPAI-IJO Study on Mucormycosis in COVID-19 (COSMIC), Report 1. *Indian J Ophthalmol.* 2021;69(7):1670-1692. DOI:10.4103/ijo.IJO_1565_21

15. Muthu V, Rudramurthy SM, Chakrabarti A, Agarwal R. Epidemiology and Pathophysiology of COVID-19-Associated Mucormycosis: India Versus the Rest of the World. *Mycopathologia.* 2021;186(6):739-754. DOI:10.1007/s11046-021-00584-8

16. Hoenigl M, Seidel D, Carvalho A, et al. The emergence of COVID-19 associated mucormycosis: a review of cases from 18 countries. *Lancet Microbe.* 2022;3(7):e543-e552. DOI:10.1016/S2666-5247(21)00237-8

17. Seidel D, Simon M, Sprute R, et al. Results from a national survey on COVID-19-associated mucormycosis in Germany: 13 patients from six tertiary hospitals. *Mycoses.* 2022;65(1):103-109. DOI:10.1111/myc.13379

18. Pakdel F, Ahmadi K, Salehi M, et al. Mucormycosis in patients with COVID-19: A cross-sectional descriptive multicentre study from Iran. *Mycoses.* 2021;64(10):1238-1252. DOI:10.1111/myc.13334

19. Gangneux JP, Dannaoui E, Fekkar A, et al. Fungal infections in mechanically ventilated patients with COVID-19 during the first wave: the French multicentre MYCOVID study. *Lancet Respir Med.* 2022;10(2):180-190. DOI:10.1016/S2213-2600(21)00442-2

20. Riad A, Shabaan AA, Issa J, et al. COVID-19-Associated Mucormycosis (CAM): Case-Series and Global Analysis of Mortality Risk Factors. *J Fungi (Basel).* 2021;7(10):837. DOI:10.3390/jof7100837

21. Климко Н.Н., Козлова Я.И., Хостелиди С.Н. и др. Распространенность тяжелых и хронических микотических заболеваний в Российской Федерации по модели LIFE PROGRAM. *Проблемы медицинской микологии.* 2014;6(1):3-8.

22. Хостелиди С.Н. Тяжелые грибковые инфекции, вызванные редкими возбудителями: диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук. Санкт-Петербург, 2023: 314 с.

23. Нуртдинова Г.М., Сулейманов А.М., Баязитов Я.И. и др. Клинический случай мукоморикоза у больной COVID-19. *Терапевтический архив.* 2022;94(11):1320 – 1325.

24. Кулагина Л. Ю., Курбанов А. Р. Случаи заболеваний мукоморикозом в республиканской клинической больнице города Казани. *ГЛАВВРАЧ.* 2022;9. 24.

25. Чарушин О.А., Хостелиди С. Н., Боровинский Р. И. и др. Случай успешного лечения риноорбитального мукоморикоза у больной COVID-19 в Пермском крае *Проблемы медицинской микологии.* 2022;24(3):13-19.

26. Макаров А. А., Оразвалиев А. И., Ушаков Р. В., Жабко Е. В. Рино-орбита-церебральный мукоморикоз, ассоциированный с COVID-19 и диабетом *Российская ринология.* 2022;30(3):210-216.

27. Ребятникова М. А., Евтух Г. Н., Рудзевич А. В. и др. Случай мукоморикоза после перенесенной новой коронавирусной инфекции (COVID-19) в многопрофильном стационаре. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2022;24(S1):30.

28. Бойко Н. В., Колесников В. Н., Ханамиров А. А. и др. COVID-19-ассоциированный синоорбитальный мукоморикоз. *Вестник оториноларингологии.* 2023;88(2):31-37.

29. Хостелиди С. Н., Зайцев В. А., Пелих Е. В. и др. Мукоморикоз на фоне COVID-19: описание клинического случая и обзор литературы. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2021;23(3):255-262.

30. Смирнов А.В., Ермилов В.В., Сасин А.Н., и др. Летальный случай риноцеребрального мукоморикоза на фоне сахарного диабета 2-го типа. *Архив патологии.* 2024;86(3):52-58.

31. Дунц П.В., Догадова Л.П., Романчук А.Л., Игнатъев С.К., Хостелиди С.Н., Авдеев Ю.Л., Богомоллова Т.С. Первый случай инвазивного мукоморикоза в отделении реанимации и интенсивной терапии в Приморском крае. *Проблемы медицинской микологии.* 2025;27(2):36-45.

32. Хостелиди С.Н., Шадривова О.В., Климко Н.Н. Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2023621687 Российская Федерация. «Мукоморикоз у взрослых пациентов» («База данных по результатам консультаций сотрудников кафедры клинической микологии, аллергологии и иммунологии СЗГМУ им. И.И. Мечникова на базе НИИ медицинской микологии им. П.Н. Кашкина»): №2023621379: заявл. 15.05.2023; опубл. 25.05.2023/; заявитель ФГБОУ СЗГМУ им. И.И. Мечникова МЗ РФ. — EDN HKWUCY.

33. Cornely O.A., Alastruey-Izquierdo A., Arenz D., et al. Global guideline for the diagnosis and management of mucormycosis: an initiative of the European Confederation of Medical Mycology in cooperation with the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *Lancet Infect. Dis.* 2019; 19 (12): e405-e421. DOI: 10.1016/S1473-3099(19)30312-3.

34. Donnelly J.P., Chen S.C., Kauffman C.A., et al. Revision and Update of the Consensus Definitions of Invasive Fungal Disease From the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *Clin. Infect. Dis.* 2020; 71 (6): 1367-1376. DOI: 10.1093/cid/ciz1008.

35. Zhou C, Byard RW. An analysis of the morbidity and mortality of diabetes mellitus in a forensic context. *J Forensic Sci.* 2018;63:1149–1154. DOI: 10.1111/1556-4029.13674.
36. Yang W, Dall TM, Beronja K, et al. Economic costs of diabetes in the U.S. in 2017. *Diabetes Care.* 2018;41:917–928. DOI: 10.2337/dci18-0007.
37. Prakash H, Chakrabarti A. Global epidemiology of mucormycosis. *J Fungi (Basel).* 2019;5. DOI: 10.3390/jof5010026.
38. Walther, G., Wagner, L. & Kurzai, O. Outbreaks of Mucorales and the Species Involved. *Mycopathologia.* 2020; 185, 765–781. DOI: 10.1007/s11046-019-00403-1.
39. Frac M, Hannula SE, Belka M, Jędryczka M. Fungal Biodiversity and Their Role in Soil Health. *Front Microbiol.* 2018;9:707. DOI: 10.3389/fmicb.2018.00707
40. Morin-Sardin S., Nodet P., Coton E., Jany J. L. Mucor: a janus-faced fungal genus with human health impact and industrial applications. *Fungal Biol. Rev.* 2017.31 (1), 12–32. DOI: 10.1016/j.fbr.2016.11.002
41. WHO fungal priority pathogens list to guide research, development and public health action. World Health Organization (WHO). Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240060241>
42. Skiada A, Drogari-Apiranthitou M, Roilides E, et al. A Global Analysis of Cases of Mucormycosis Recorded in the European Confederation of Medical Mycology / International Society for Human and Animal Mycology (ECMM / ISHAM) Zygomycosis Registry from 2009 to 2022. *Mycopathologia.* 2025;190(4):53. DOI: 10.1007/s11046-025-00954-6
43. Gouzien L, Che D, Cassaing S, et al. Epidemiology and prognostic factors of mucormycosis in France (2012-2022): a cross-sectional study nested in a prospective surveillance programme. *Lancet Reg Health Eur.* 2024;45:101010. DOI: 10.1016/j.lanepe.2024.101010.
44. Alqarihi A, Kontoyiannis DP, Ibrahim AS. Mucormycosis in 2023: an update on pathogenesis and management. *Front Cell Infect Microbiol.* 2023;13:1254919. DOI: 10.3389/fcimb.2023.1254919.
45. Morales-Franco B, Nava-Villalba M, Medina-Guerreiro EO, Sánchez-Nuño YA, Davila-Villa P, Anaya-Ambriz EJ, Charles-Niño CL. Host-Pathogen Molecular Factors Contribute to the Pathogenesis of *Rhizopus* spp. in Diabetes Mellitus. *Curr Trop Med Rep.* 2021;8(1):6-17. DOI: 10.1007/s40475-020-00222-1.
46. Navarro-Mendoza MI, Pérez-Arques C, Murcia L, et al. Components of a new gene family of ferroxidases involved in virulence are functionally specialized in fungal dimorphism. *Sci Rep.* 2018;8:1–13. DOI: 10.1038/s41598-018-26051-x.
47. Andrianaki AM, Kyrnizi I, Thanopoulou K, et al. Iron restriction inside macrophages regulates pulmonary host defense against *Rhizopus* species. *Nat Commun.* 2018;9(1):3333. DOI: 10.1038/s41467-018-05820-2.
48. Salazar-Tamayo G, López-Jácome LE, Resendiz-Sanchez J, Franco-Cendejas R, Rodriguez-Zulueta P, Corzo-León DE. Higher in vitro proliferation rate of *Rhizopus oryzae* in blood of diabetic individuals in chronic glycaemic control compared with non-diabetic individuals. *Mycopathologia.* 2017;182:1005–1014. DOI:10.1007/s11046-017-0174-0.
49. Фролова Екатерина Васильевна, Филиппова Л.В., Учеваткина А.Е., Аак О.В., Соловьева Г.И., Тараскина А.Е., and Васильева Н.В.. Особенности взаимодействия клеток иммунной системы с грибами порядка Mucorales. *Проблемы медицинской микологии.* 2020; 22(2):3-11.
50. Roberds A, Bobrov AG, Rautemaa-Richardson R, Walsh TJ. Invasive Fungal Diseases of Combat Wounds: Burden, Epidemiology, and Mycology. *Mycopathologia.* 2024;189(6):102. DOI:10.1007/s11046-024-00908-4.
51. Walsh TJ, Hospenthal DR, Petraitis V, and Kontoyannis DP: Necrotizing mucormycosis of wounds following combat injuries, natural disasters, burns, and other trauma. *J Fungi.* 2019;5: 57. DOI: 10.3390/jof5030057.
52. Хостелиди, С. Н. Опыт применения изавуконозола для лечения мукомикоза: описание клинического случая и анализ данных регистра. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2024;26(4):529-536.
53. Özbek L, Topçu U, Manay M, Esen BH, Bektas SN, Aydın S, Özdemir B, Khostelidi SN, Klimko N, Cornely O, Zakhour J, Kanj SS, Seidel D, Hoenigl M, Ergönül Ö. COVID-19-associated mucormycosis: a systematic review and meta-analysis of 958 cases. *Clin Microbiol Infect.* 2023;29(6):722-731. DOI: 10.1016/j.cmi.2023.03.008.

Литература

1. Skiada A, Pavleas I, Drogari-Apiranthitou M. Epidemiological Trends of Mucormycosis in Europe, Comparison with Other Continents. *Mycopathologia.* 2024;189(6):100. DOI:10.1007/s11046-024-00907-5
2. Roden MM, Zaoutis TE, Buchanan WL, et al. Epidemiology and outcome of zygomycosis: a review of 929 reported cases. *Clin Infect Dis.* 2005;41(5):634-653. DOI:10.1086/432579.
3. Jeong W, Keighley C, Wolfe R, et al. The epidemiology and clinical manifestations of mucormycosis: a systematic review and meta-analysis of case reports. *Clin Microbiol Infect.* 2019;25(1):26-34. DOI:10.1016/j.cmi.2018.07.011
4. Skiada A, Pagano L, Groll A, et al. Zygomycosis in Europe: analysis of 230 cases accrued by the registry of the European Confederation of Medical Mycology (ECMM) Working Group on Zygomycosis between 2005 and 2007. *Clin Microbiol Infect.* 2011;17(12):1859-1867. DOI:10.1111/j.1469-0691.2010.03456.x
5. Arora U, Priyadarshi M, Katiyar V, et al. Risk factors for Coronavirus disease-associated mucormycosis. *J Infect.* 2022;84(3):383-390. DOI:10.1016/j.jinf.2021.12.039.
6. All-India Mucormycosis Consortium. Survival and quality-of-life in Mucormycosis: a multicentric ambispective cohort study. *Clin Microbiol Infect.* 2025 Jun 12:S1198-743X(25)00286-1. DOI: 10.1016/j.cmi.2025.06.001.
7. Pandey V, Kubre J, Vatsalya T, Ahirwar K, Mehrotra S. A Tragic Tale of Mucormycosis and COVID-19: An Observational Study to Identify Predisposing Risk Factors and Outcomes in a Tertiary Care Centre in Central India. *Cureus.* 2025;17(5):e83479. DOI:10.7759/cureus.83479
8. Dolatabadi S, Ahmadi B, Rezaei-Matehkolaei A, et al. Mucormycosis in Iran: A six-year retrospective experience. *J Mycol Med.* 2018;28(2):269-273. DOI:10.1016/j.mycmed.2018.02.014
9. Zeka AN, Taşbakan M, Pullukçu H, et al. Evaluation of zygomycosis cases by pooled analysis method reported from Turkey. *Mikrobiyol Bul.* 2013;47(4):708-716. DOI:10.5578/mb.5836.
10. Sahin M, Yilmaz M, Mert A, et al. Factors influencing mortality in COVID-19-associated mucormycosis: The international ID-IRI study. *Med Mycol.* 2024;62(7):myae064. DOI:10.1093/mmy/myae064.
11. Corzo-León DE, Chora-Hernández LD, Rodríguez-Zulueta AP, Walsh TJ. Diabetes mellitus as the major risk factor for mucormycosis in Mexico: Epidemiology, diagnosis, and outcomes of reported cases. *Med Mycol.* 2018;56(1):29-43. DOI:10.1093/mmy/myx017
12. Nucci M, Engelhardt M, Hamed K. Mucormycosis in South America: A review of 143 reported cases. *Mycoses.* 2019 Sep;62(9):730-738. DOI: 10.1111/myc.12958.
13. Stemler J, Hamed K, Salmanton-García J, et al. Mucormycosis in the Middle East and North Africa: Analysis of the FungiScope® registry and cases from the literature. *Mycoses.* 2020;63(10):1060-1068. DOI:10.1111/myc.13123.

14. Sen M, Honavar SG, Bansal R, et al. Epidemiology, clinical profile, management, and outcome of COVID-19-associated rhino-orbital-cerebral mucormycosis in 2826 patients in India – Collaborative OPAI-IJO Study on Mucormycosis in COVID-19 (COSMIC), Report 1. *Indian J Ophthalmol.* 2021;69(7):1670-1692. DOI:10.4103/ijo.IJO_1565_21
15. Muthu V, Rudramurthy SM, Chakrabarti A, Agarwal R. Epidemiology and Pathophysiology of COVID-19-Associated Mucormycosis: India Versus the Rest of the World. *Mycopathologia.* 2021;186(6):739-754. DOI:10.1007/s11046-021-00584-8
16. Hoenigl M, Seidel D, Carvalho A, et al. The emergence of COVID-19 associated mucormycosis: a review of cases from 18 countries. *Lancet Microbe.* 2022;3(7):e543-e552. DOI:10.1016/S2666-5247(21)00237-8
17. Seidel D, Simon M, Sprute R, et al. Results from a national survey on COVID-19-associated mucormycosis in Germany: 13 patients from six tertiary hospitals. *Mycoses.* 2022;65(1):103-109. DOI:10.1111/myc.13379
18. Pakdel F, Ahmadikia K, Salehi M, et al. Mucormycosis in patients with COVID-19: A cross-sectional descriptive multicentre study from Iran. *Mycoses.* 2021;64(10):1238-1252. DOI:10.1111/myc.13334
19. Gangneux JP, Dannaoui E, Fekkar A, et al. Fungal infections in mechanically ventilated patients with COVID-19 during the first wave: the French multicentre MYCOVID study. *Lancet Respir Med.* 2022;10(2):180-190. DOI:10.1016/S2213-2600(21)00442-2
20. Riad A, Shabaan AA, Issa J, et al. COVID-19-Associated Mucormycosis (CAM): Case-Series and Global Analysis of Mortality Risk Factors. *J Fungi (Basel).* 2021;7(10):837. DOI:10.3390/jof7100837
21. Klimko N.N., Kozlova Ya.I., Khostelidi S.N. et al. The prevalence of serious and chronic fungal diseases in Russian Federation on LIFE program model. *Problems in Medical Mycology* 2014;16(1):3-8. (In Russ.).
22. Khostelidi S.N. Severe fungal infections caused by rare pathogens: dissertation for the degree of Doctor of Medical Sciences. Saint Petersburg, 2023: 314 p. (In Russ.).
23. Nurtdinova G.M., Suleymanov A.M., Bayazitov Ian I. et al. Clinical case of mucormycosis in patient COVID-19. Case report. *Terapevticheskie Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2022;94(11):1320 – 1325 (in Russ.).
24. Kulagina L. Yu., Kurbanov A. R. Cases of mucormycosis in the Republican Clinical Hospital of Kazan. *GLAVVRACH.* 2022;9. (in Russ.).
25. Charushin O.A., Khostelidi S.N., Borovinsky R.I., et al. A case of successful treatment of rhino-orbital mucormycosis in a patient with COVID-19 in the Perm Territory. *Problems of Medical Mycology.* 2022;24(3):13-19. (in Russ.).
26. Makarov A. A., Orazvaliev A. I., Ushakov R. V., Zhabko E. V. Rhino-orbitocerebral mucormycosis associated with COVID-19 and diabetes. *Russian Rhinology.* 2022;30(3):210-216. (in Russ.).
27. Rebyatnikova M. A., Evtukh G. N., Rudzevich A. V., et al. Cases of mucormycosis after new coronavirus infection (COVID-19) in a multidisciplinary hospital. *Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy.* 2022;24(S1):30. (in Russ.).
28. Boyko N.V., Kolesnikov V.N., Khanamirov A.A. et al. COVID-19-associated sino-orbital mucormycosis. *Bulletin of otorhinolaryngology.* 2023;88(2):31-37. (in Russ.).
29. Khostelidi S. N., Zaitsev V. A., Pelikh E. V., et al. Mucormycosis in the context of COVID-19: description of a clinical case and literature review. *Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy.* 2021;23(3):255-262.].
30. Smirnov AV, Ermilov VV, Sasin AN, et al. Fatal case of rhinocerebral mucormycosis on the background of type II diabetes mellitus. *Russian Journal of Archive of Pathology.* 2024;86(3):52-58. (In Russ.).
31. Dunts P.V., Dogadova L.P., Romanchuk A.L., Ignatiev S.K., Khostelidi S.N., Avdeenko Yu.L., Bogomolova T.S. The first case of invasive mucormycosis in the intensive care unit in Primorsky Krai. *Problems of Medical Mycology.* 2025;27(2):36-45. (In Russ.).
32. Khostelidi S.N., Shadrivova O.V., Klimko N.N. Certificate of state registration of the database No. 2023621687 Russian Federation. "Mucormycosis in adult patients" ("Database based on the results of consultations of staff of the Department of Clinical Mycology, Allergology and Immunology of I.I. Mechnikov NWSMU on the basis of the Kashkin Research Institute of Medical Mycology"): №2023621379: application 05/15/2023: publ. 05/25/2023; applicant NWSMU named after I.I. Mechnikov MH of RF. – EDN HKWUCY. (In Russ.).
33. Cornely O.A., Alastruey-Izquierdo A., Arenz D., et al. Global guideline for the diagnosis and management of mucormycosis: an initiative of the European Confederation of Medical Mycology in cooperation with the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *Lancet Infect. Dis.* 2019; 19 (12): e405-e421. DOI: 10.1016/S1473-3099(19)30312-3.
34. Donnelly J.P., Chen S.C., Kauffman C.A., et al. Revision and Update of the Consensus Definitions of Invasive Fungal Disease From the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *Clin. Infect. Dis.* 2020; 71 (6): 1367-1376. DOI: 10.1093/cid/ciz1008.
35. Zhou C, Byard RW. An analysis of the morbidity and mortality of diabetes mellitus in a forensic context. *J Forensic Sci.* 2018;63:1149 – 1154. DOI: 10.1111/1556-4029.13674.
36. Yang W, Dall TM, Beronja K, et al. Economic costs of diabetes in the U.S. in 2017. *Diabetes Care.* 2018;41:917 – 928. DOI: 10.2337/dci18-0007.
37. Prakash H, Chakrabarti A. Global epidemiology of mucormycosis. *J Fungi (Basel).* 2019;5. DOI: 10.3390/jof5010026.
38. Walther, G., Wagner, L. & Kurzai, O. Outbreaks of Mucorales and the Species Involved. *Mycopathologia.* 2020; 185, 765 – 781. DOI: 10.1007/s11046-019-00403-1.
39. Frac M, Hannula SE, Belka M, Jędrzycka M. Fungal Biodiversity and Their Role in Soil Health. *Front Microbiol.* 2018;9:707. DOI: 10.3389/fmicb.2018.00707
40. Morin-Sardin S., Nodet P., Coton E., Jany J. L. Mucor: a janus-faced fungal genus with human health impact and industrial applications. *Fungal Biol. Rev.* 2017.31 (1), 12 – 32. DOI: 10.1016/j.fbr.2016.11.002
41. WHO fungal priority pathogens list to guide research, development and public health action. World Health Organization (WHO). Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240060241>
42. Skiada A, Drogari-Apiranthitou M, Roilides E, et al. A Global Analysis of Cases of Mucormycosis Recorded in the European Confederation of Medical Mycology / International Society for Human and Animal Mycology (ECMM / ISHAM) Zygomycota Registry from 2009 to 2022. *Mycopathologia.* 2025;190(4):53. DOI: 10.1007/s11046-025-00954-6
43. Gouzien L, Che D, Cassaing S, et al. Epidemiology and prognostic factors of mucormycosis in France (2012-2022): a cross-sectional study nested in a prospective surveillance programme. *Lancet Reg Health Eur.* 2024;45:101010. DOI: 10.1016/j.lanepe.2024.101010.
44. Alqarihi A, Kontoyiannis DP, Ibrahim AS. Mucormycosis in 2023: an update on pathogenesis and management. *Front Cell Infect Microbiol.* 2023;13:1254919. DOI: 10.3389/fcimb.2023.1254919.
45. Morales-Franco B, Nava-Villalba M, Medina-Guerreiro EO, Sánchez-Nuño YA, Davila-Villa P, Anaya-Ambriz EJ, Charles-Niño CL. Host-Pathogen Molecular Factors Contrib-

ute to the Pathogenesis of *Rhizopus* spp. in Diabetes Mellitus. *Curr Trop Med Rep*. 2021;8(1):6-17. DOI: 10.1007/s40475-020-00222-1.

46. Navarro-Mendoza MI, Pérez-Arques C, Murcia L, et al. Components of a new gene family of ferroxidases involved in virulence are functionally specialized in fungal dimorphism. *Sci Rep*. 2018;8:1 – 13. DOI: 10.1038/s41598-018-26051-x.

47. Andrianaki AM, Kyrnizi I, Thanopoulou K, et al. Iron restriction inside macrophages regulates pulmonary host defense against *Rhizopus* species. *Nat Commun*. 2018;9(1):3333. DOI: 10.1038/s41467-018-05820-2.

48. Salazar-Tamayo G, López-Jácome LE, Resendiz-Sanchez J, Franco-Cendejas R, Rodriguez-Zulueta P, Corzo-León DE. Higher in vitro proliferation rate of *Rhizopus oryzae* in blood of diabetic individuals in chronic glycaemic control compared with non-diabetic individuals. *Mycopathologia*. 2017;182:1005 – 1014. DOI:10.1007/s11046-017-0174-0.

49. Frolova E. V., Filippova L. V., Uchevatkina A. E., Aak O. V., Solovieva G. I., Taraskina A. E., and Vasilyeva N. V.. [Features of the interaction of immune system cells with fungi

of the order Mucorales. *Problems of Medical Mycology*. 2020; 22(2):3-11.

50. Roberds A, Bobrov AG, Rautemaa-Richardson R, Walsh TJ. Invasive Fungal Diseases of Combat Wounds: Burden, Epidemiology, and Mycology. *Mycopathologia*. 2024;189(6):102. DOI:10.1007/s11046-024-00908-4.

51. Walsh TJ, Hospenthal DR, Petraitis V, and Kontoyannis DP: Necrotizing mucormycosis of wounds following combat injuries, natural disasters, burns, and other trauma. *J Fungi*. 2019;5: 57. DOI: 10.3390/jof5030057.

52. Khostelidi, S. N. Experience with isavuconazole for the treatment of mucormycosis: description of a clinical case and analysis of registry data. *Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy*. 2024;26(4):529-536.

53. Özbek L, Topçu U, Manay M, Esen BH, Bektas SN, Aydın S, Özdemir B, Khostelidi SN, Klimko N, Cornely O, Zakhour J, Kanj SS, Seidel D, Hoenigl M, Ergönül Ö. COVID-19-associated mucormycosis: a systematic review and meta-analysis of 958 cases. *Clin Microbiol Infect*. 2023;29(6):722-731. DOI: 10.1016/j.cmi.2023.03.008.

Авторский коллектив:

Хостелиди Софья Николаевна — профессор кафедры клинической микологии, аллергологии и иммунологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, д.м.н., доцент; e-mail: sofianic@mail.ru

Вартанян Сейран Ашогович — заведующий отделением челюстно-лицевой хирургии Краевой клинической больницы скорой медицинской помощи, e-mail: seiran.vartanyan@yandex.ru

Чарушин Артем Олегович — доцент кафедры оториноларингологии Пермского государственного медицинского университета им. академика Е.А. Вагнера, к.м.н. e-mail: art-charushin@yandex.ru

Вагин Александр Викторович — врач-рентгенолог микологической клиники Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова; e-mail: alexmycology@mail.ru

Козлова Ольга Петровна — доцент кафедры клинической микологии, аллергологии и иммунологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, к.м.н., доцент; e-mail: olgakozlova07@gmail.com

Богомолова Татьяна Сергеевна — доцент кафедры медицинской микробиологии Научно-исследовательского института медицинской микологии им. П.Н. Кашкина Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, к.б.н., доцент; e-mail: tatiyana.bogomolova@szgmu.ru

Игнатьева Светлана Михайловна — ведущий научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории молекулярно-генетической микробиологии Научно-исследовательского института медицинской микологии им. П.Н. Кашкина Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, к.б.н.; e-mail: svetlana.ignatieva@szgmu.ru

Авдеенко Юрий Леонидович — старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории патоморфологии и цитологии Научно-исследовательского института медицинской микологии им. П.Н. Кашкина Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, к.м.н.; e-mail: yurii.avdeenko@szgmu.ru

Борзова Юлия Владимировна — доцент кафедры медицинской микробиологии, заведующий микологической клиникой Научно-исследовательского института медицинской микологии им. П.Н. Кашкина Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, к.м.н., доцент; e-mail: yuliya.borzova@szgmu.ru

Васильева Наталья Всеволодовна — директор Научно-исследовательского института медицинской микологии им. П.Н. Кашкина, заведующий кафедрой медицинской микробиологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, д.б.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ; e-mail: Natalya.Vasleva@szgmu.ru



РОЛЬ ПОДВИДОВ *MYCOBACTERIUM AVIUM* В РАЗВИТИИ МИКОБАКТЕРИОЗА (ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР)

А.А. Казюлина¹, А.Е. Панова², А.Л. Байракова¹, К.С. Байбеков¹, А.И. Меренкова¹, Т.Е. Тюлькова¹

¹Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний, Москва, Россия

²Федеральный научно-исследовательский институт вирусных инфекций «Вирум», Екатеринбург, Россия

The role of *Mycobacterium avium* subspecies in the development of mycobacteriosis. Literary review

A.A. Kazulina¹, A.E. Panova², A.L. Bajrakova¹, K.S. Bajbekov¹, A.I. Merenkova¹, T.E. Tjulakova¹

¹National Medical Research Center for Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Moscow, Russia

²Federal Research Institute of Viral Infections «Virom», Yekaterinburg, Russia

Резюме

Микобактерии представляют собой неоднородную группу кислотоустойчивых микроорганизмов, которые могут вызывать различные заболевания человека. Микобактерии, входящие в *Mycobacterium avium* complex, чаще других регистрируются у больных микобактериозами. К факторам риска, определяющим возможность инфицирования, относят обструктивные хронические заболевания лёгких: бронхиальную астму, бронхоэктазы, туберкулёз и наличие остаточных изменений после его излечения; работу в условиях вредного производства, способствующую развитию заболеваний лёгочной системы. *Mycobacterium avium* включает 4 подвида: *Mycobacterium avium* subspecies *avium*, *Mycobacterium avium* subspecies *silvaticum*, *Mycobacterium avium* subspecies *paratuberculosis* и *Mycobacterium avium* subspecies *hominissuis*. Подвиды *Mycobacterium avium* отличаются фенотипически и обладают различной патогенностью и влиянием на течение микобактериоза.

Ключевые слова: нетуберкулезные микобактерии, видовая идентификация, подвиговая идентификация, *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium avium* complex.

Введение

Микобактерии представляют собой неоднородную группу кислотоустойчивых микроорганизмов, которые могут вызывать различные заболевания человека: туберкулёз (ТБ), лепру или микобактериозы (МБ). В отличие от первых двух, МБ относятся к неконтагиозным заболеваниям, а нетуберкулезные микобактерии (НТМБ) — к низко вирулентным, условно-патогенным микроорганизмам [1], способным вызвать инфекционный процесс при дефекте местных факторов защиты или иммунодефицитном состоянии. НТМБ характеризуются природной устойчивостью к антибактериальным препаратам, что приводит к трудностям в лечении [2], способностью вызывать патологические про-

Abstract

Mycobacteria are a heterogeneous group of acid-resistant microorganisms that can cause various human diseases. *Mycobacteria* included in the *Mycobacterium avium* complex are more often registered in patients with mycobacteriosis. The risk factors determining the possibility of infection include obstructive chronic lung diseases: bronchial asthma, bronchiectasis, tuberculosis and the residual changes of the lungs after cured tuberculosis; working in conditions of harmful production conditions that contribute to the development of diseases of the pulmonary system. *Mycobacterium avium* includes four subspecies: *Mycobacterium avium* subspecies *avium*, *Mycobacterium avium* subspecies *silvaticum*, *Mycobacterium avium* subspecies *paratuberculosis* and *Mycobacterium avium* subspecies *hominissuis*. *Mycobacterium avium* subspecies differ phenotypically and have different pathogenicity and influence on the course of mycobacteriosis.

Key words: Nontuberculous mycobacteria, species identification, subspecies identification, *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium avium* complex.

цессы во всех органах и тканях макроорганизма за исключением волос и ногтей [3].

Среди НТМБ, вызывающих МБ, чаще других регистрируются микроорганизмы, относящиеся к *M. avium* complex (MAC) [4], вызывающие патологию дыхательной и других систем, нередко генерализованные формы [5].

Рост заболеваемости микобактериозами обусловлен многими факторами: изменениями внешней среды, образом жизни пациентов, эволюцией возбудителя, улучшением микробиологической диагностики микобактериозов за счет совершенствования лабораторных методов. При этом отмечается увеличение числа пациентов с иммуносупрессией (преимущественно ВИЧ-инфекцией)

[6] и получающих иммуносупрессивную терапию, с заболеваниями, в патогенезе которых ведущую роль играет нарушение архитектоники легких: кистозный фиброз, бронхоэктатическая болезнь, хроническая обструктивная болезнь легких, туберкулез, пневмокониоз и др. [7]. По литературным данным, перенесенное заболевание COVID-19 также способствует развитию микобактериозов [8], а международные эксперты регистрируют рост числа случаев микобактериозов на фоне пандемии COVID-19 [9].

МАС — медленно растущие НТМБ, широко распространены в окружающей среде, но только часть из них вызывают заболевание и у животных, и у человека [1, 10]. В соответствии с ранее предложенной таксономической классификацией [11] представители МАС были включены в группу «*Tuberculosis-Simiae*» рода *Mycobacterium*. Несмотря на то, что классификация не была утверждена, в научных публикациях их считают основными патогенами человека [12].

M. avium как доминирующий вид среди других НТМБ впервые был выделен в 1990 г. у птиц, первые же случаи заболевания у человека зарегистрированы через десятилетие [13], и с тех пор распространенность инфекционных заболеваний, вызываемых *M. avium* complex (МАС), регистрируется во всем мире все возрастающими темпами [14]. МАС включает 13 официально опубликованных видов (*M. avium*, *M. intracellulare*, *M. chimaera*, *M. colombiense*, *M. arosiense*, *M. vulneris*, *M. bouchardurhonense*, *M. timonense*, *M. marseillense*, *M. yongonense*, *M. paraintracellulare* и *M. lepraemurium*, *M. timonense*). Наиболее изученным и часто регистрируемым является *Mycobacterium avium*. Это основной представитель комплекса, включающий независимо эволюционировавшие патогенные клоны (подвиды) [15].

Объединение видов нетуберкулезных микобактерий в комплексы обусловлено их сходством как по микробиологическим признакам [16], так и по филогенетическому сходству [17, 18]. Объединение в комплексы играет важную роль в терапии микобактериозов: так, во всех современных национальных и международных руководствах комплекс препаратов, назначаемый при микобактериозах, вызванных МАС, отличается от других нетуберкулезных микобактерий [19–23].

Установлено, что *M. avium* включает 4 подвида: *M. avium* subspecies *avium* (МАа), *M. avium* subspecies *silvaticum* (МАС), *M. avium* subspecies *hominissuis* (МАН) и *M. avium* subspecies *paratuberculosis* (МАр), в котором выделяют типы S (овечий) и C (бычий) [10, 15]. Несмотря на тесное таксономическое родство, подвиды *M. avium* отличаются фенотипически, а также спектром патогенности для животных и человека: МАН вызы-

вает заболевания у животных (свиней) и человека; МАС преимущественно поражает птиц [1, 24, 25], МАа — птиц и человека, а МАр — различных животных (преимущественно приматов) и человека [15]. Эти знания в ряде случаев позволяют выявить этиологию заболевания при уточнении рода деятельности пациента и, как следствие, определить перечень препаратов для терапии, а также рекомендовать профилактические мероприятия.

В связи с этим нами выдвинута гипотеза, что НТМБ, выявляемые у животных и птиц, могут стать (являются) патогенами для человека.

Цель исследования — анализ литературных данных о возможности передачи МАС от животных человеку и роли некоторых подвидов МАС в развитии микобактериоза.

Материалы и методы исследования

Проанализированы по ключевым словам «Нетуберкулезные микобактерии», «Микобактерии», «*Nontuberculosis mycobacterium*», «*Mycobacterium avium*» 43 работы, опубликованных за период с 2000 по 2023 г. Нам встретились единичные публикации за 1901 г. и 1979 г.

Результаты исследования и обсуждение

Ранее считалось, что МАа — птичий патоген. Однако позже появились исследования, где он был выделен у свиней и человека [26]. Распространение МАа от птиц к другим восприимчивым животным происходит в основном при попадании в организм из окружающей среды [15]. Исследование [27] показало, что у свиней выделены подвиды МАа и МАН. Причем отмечено, что более интенсивное выделение МАН может привести к заражению восприимчивых свиней через пищеварительный тракт и способствовать более высокой заболеваемости, вызванной этим подвидом.

На близкое генетическое родство изолятов МАН у людей и свиней указывает высокая степень сходства IS1245 RFLP-паттернов. То есть этот патоген передается от свиней к людям или от людей к свиньям или же у свиней и людей есть общие источники инфекции в окружающей среде. Были обнаружены изоляты, полученные от свиней и людей с паттернами RFLP, различающимися всего на 1 или 2 фрагмента, что свидетельствует о том, что МАН может быть источником инфекции как для людей, так и для свиней.

Представители комплекса *Mycobacterium avium* вызывают микобактериоз у свиней и оппортунистические инфекции у людей. Число инфекций, вызванных микобактериями, обитающими в окружающей среде, растёт как в развитых, так и в развивающихся странах. Свиные туши, заражённые микобактериями, могут быть допущены к употреб-

лению в пищу из-за недостаточной специфичности визуального контроля мяса на скотобойнях [28]. Другие авторы считают, что источниками заражения МАh для людей могут быть питьевая вода и аэрозоли из водопроводных кранов; менее очевидны источники заражения свиней, которые могут включать питьевую воду, корм, подстилку, почву в свинарниках, сточные воды, беспозвоночных и, возможно, другие материалы [15].

В работе [29] был проведён анализ профилей однонуклеотидных замен с целью изучения геномного полиморфизма клинических изолятов МАh, циркулирующих на территории Российской Федерации, для изучения филогенетических связей и их эволюции. В результате было доказано, что 12 из 59 (20,3%) изолятов представлены кластерами Mav1 — Mav4, в состав которых входили по 2—3 изолята. При этом эпидемиологические исследования не выявили связей между случаями заболевания. Полученные данные согласуются с общепринятым мнением о роли объектов окружающей среды в качестве источника инфицирования (в том числе внутрибольничного) человека нетуберкулезными микобактериями.

Чтобы изучить роль птиц в развитии микобактериального лимфаденита, 34 изолята *M. avium*, выделенных из пораженного лимфотического узла, в исследовании [30] были подвергнуты типированию по полиморфизму длин рестрикционных фрагментов (RFLP) IS1245. Среди изолятов *M. avium*, выделенных из лимфоузлов, были обнаружены сильно различающиеся паттерны RFLP, и все они принадлежали к подвиду МАh. Связь с домашними птицами в этиологии микобактериального лимфаденита установить не удалось, а источником инфекции могла быть окружающая среда.

В результате исследования [2] установлено, что у больных разными формами рака в респираторном материале дыхательных путей (92,6%) и брюшной полости или малого таза в единичных случаях обнаруживали МАa, а чаще — подвид МАh. Среди всех 257 пациентов у 75 (29,2%) был верифицирован микобактериоз, вызванный *M. avium*. На основании этого было высказано предположение об определенной (вероятной) связи возбудителя с клинической симптоматикой. Учитывая, что все пациенты, включенные в исследование, имели иммунокомпрометацию (онкологическое заболевание), то выявление МАa даже при скудной клинической симптоматике расценивали как этиологический фактор инфекции. То есть этот подвид птичьего типа обладает высокой патогенностью для человека.

В исследовании [31] на основании филогенетического анализа было продемонстрировано, что коллекционные (выделенные от человека и изолированные от птиц) подвиды *M. avium* относятся

к общей ветви. То есть МАh представляет собой разнообразную группу бактерий, из которой независимо друг от друга развились 2 патогенных клона (МАр и МАa/МАs).

M. avium subspecies paratuberculosis (МАр) является хорошо известным патогеном, вызывающим болезнь Джона (паратуберкулез) или хронический прогрессирующий инфекционный гранулематозный энтерит у жвачных животных. Имеются предположения, что МАр может быть причиной болезни Крона у человека [32, 33]. Zarei-Kordshouli F. [10] провел исследование этиологической связи и распространённости МАр у 30 пациентов с болезнью Крона и такого же количества пациентов с невоспалительными заболеваниями кишечника. В качестве контрольной группы были исследованы ткани кишечника от 30 коз с болезнью Джона/паратуберкулёзным энтеритом и столько же образцов от здоровых животных. Обнаружение специфичного для МАр участка гена было выявлено у 47% пациентов с болезнью Крона и у 70% животных с болезнью Джона. В контрольной группе все результаты были отрицательными. При этом специфичный для МАр ген был обнаружен в 13% случаев при невоспалительных заболеваниях кишечника. Schwartz et al. [34] также описали более высокую частоту обнаружения МАр у пациентов с болезнью Крона (37%), чем у здоровых лиц контрольной группы (5,6%). Авторы обнаружили, что ДНК МАр чаще детектируется в образцах хирургически удаленной ткани кишечника (86%) по сравнению с биоптатами (20%). То есть МАр находится в подслизистом слое ближе к активной части язвы, а не на поверхности клеток слизистой оболочки, что доказывает необходимость проведения оперативных вмешательств для выявления этиологического фактора и подтверждения роли микобактерий в патогенезе болезни Крона. В то же время в работе [35] высказано сомнение о связи между выделением МАр и болезнью Крона, что, возможно, связано с особенностями получения диагностического материала.

В исследовании [36] у 46,6% пациентов с хроническим лимфоцитарным аутоиммунным заболеванием — тиреоидитом Хашимото — выделена ДНК МАр и выявлены антитела к эпитопу МАр3865с. У людей с положительным результатом на МАр или анти-МАр3865с было обнаружено значительно более высокое количество контактов с домашним скотом и употребление молочных продуктов ($p < 0,05$).

В другом исследовании [7] при сравнении последовательностей генома МАр, выделенных от людей и животных с учётом изучения филогенетических связей, была продемонстрирована возможность передачи МАр от домашних животных к человеку. Примечательно, что изоляты МАр,

полученные от людей, демонстрируют высокую геномную однородность и кластеризуются с изолятами типа С бычьего происхождения [37]. Так, Singh S.V. [38] описал случай на примере индийского пациента, отметив, что при лабораторном исследовании посева кала был выделен МАр, относящийся к типу «индийского бизона».

Таким образом, вышеуказанные данные свидетельствуют, что патоген МАр широко распространен в окружающей среде и способен инфицировать и вызывать заболевание у животных и человека.

M. avium подвида *silvaticum* (MAs), таксономически близкий к МАа, является птичьим патогеном, поражающим почти исключительно лесных голубей и вызывающим у них заболевание, похожее на туберкулёз. Однако экспериментальные исследования [15] показывают, что MAs также может вызывать хронический энтерит у млекопитающих. Недавно был описан случай MAs, выявленный при гранулематозных поражениях у лошадей [15].

В своей работе Д.А. Старкова [39] настаивала на влиянии окружающей среды на распространение микобактериозов на основании высокого уровня кластеризации изученных изолятов *M. avium* при отсутствии связи между случаями заболевания, что объяснялось невысокой вариабельностью 8 локусов VNTR.

В бельгийской выборке изолятов *M. avium*, выделенных от человека, 98,9% были идентифицированы как МАh [40], а в остальных случаях — принадлежали к подвидам МАа/MAs. В другой работе показано, что среди 144 больных с МАС заболеванием лёгких также встречались МАh [41], причём для пациентов с легочной формой МАh были отмечены более высокий уровень поражения вирусом иммунодефицита человека и скорость прогрессирования заболевания на основе рентгенологических данных, чем для других подвидов.

В исследовании [42] после инокуляции 4 клинических изолятов МАh (VI101, 1655, H1и H38) и 2 клинических изолятов МАа (1794 и 1553) в моноцитарные клетки периферической крови человека (*in vitro*) наблюдалась индукция проапоптотических генов, таких как *RIPK2*, *BID* и *tBID*. Однако МАh 1655 влиял на апоптотические пути в меньшей степени, чем МАа 1794 и МАh VI101. Способность подавлять апоптоз расценивалась как фактор патогенности микобактерий. Одним из наиболее заметных различий между изолятами была повышенная экспрессия генов, участвующих в активации Т-клеток, таких как CD25, CD40, CD274 и IL23. Эти результаты позволяют предположить, что у людей после заражения различными изолятами может происходить дифференциальная активация апоптотических путей и/или Т-клеток. Более низкая активация макрофагов при

внедрении МАh 1655 предотвращает адаптивный иммунный ответ у хозяина и способствует развитию инфекции. Наоборот, МАа вызывает выраженную реакцию иммунной системы (повышенную активацию сигнальных путей интерферона I и II типа), способствующую элиминации возбудителя. Кроме иммунной реакции организма, низкая частота выделения патогена МАа у пациента может быть следствием сниженной его способности преодолевать кишечный барьер.

Таким образом, микроорганизмы 4 подвидов МАС обладают разной патогенностью. Поражая животных и птиц, при попадании в организм человека аэрогенным путем или через пищеварительную систему они могут вызывать патологию у человека. Это следует учитывать при сборе анамнеза и оценке факторов риска в развитии инфекционной патологии. В связи с тем, что ряд возбудителей регистрируются у определенной когорты больных (например, МАh у лиц с онкопатологией, ВИЧ-инфекцией), знания об их лекарственной чувствительности (по данным [41], к кларитромицину и ингаляционному амикацину в 98,6% случаев, к моксифлоксацину в 66,7% случаев) позволят назначать своевременно этиотропную терапию. По данным другого исследования [43], подвид МАа, выделенный у домашних птиц, в большинстве случаев обладал лекарственной устойчивостью к изониазиду, рифампицину, стрептомицину, окситетрациклину и доксициклину. При этом были обнаружены мутации в генах *inhA*, *rpoB*, *rpsL* и *otrB*. Азитромицин и клоfazимин продемонстрировали многообещающую антибактериальную активность *in vitro* против МАа.

Заключение

Таким образом *Mycobacterium avium* являются неоднородной группой микроорганизмов, вызывающей заболевания у животных и птиц и обладающей разной патогенностью для человека. Взаимодействие между разными подвидами МАС и иммунной системой человека обуславливает возможное развитие той или иной патологии. Вследствие этого определение подвида позволяет более дифференцировано подойти к определению тактики лечения и прогнозу. Кроме того, определение подвида *M. avium* важно для эпидемиологического мониторинга микобактериоза.

Литература

1. Leite F.L. Understanding *Mycobacterium avium* subspecies hominissuis microaggregate mediated pathogenesis / F.L. Leite // Virulence. — 2015. — № 6(7). — P. 675–676.
2. Tran Q.T., Han X.Y. Subspecies identification and significance of 257 clinical strains of *Mycobacterium avium* / Q.T. Tran, X.Y. Han // Journal of Clinical Microbiology. — 2014. — № 52(4). — P. 1201–1206.
3. Yano H. Population Structure and Local Adaptation of MAC Lung Disease Agent *Mycobacterium avium* subsp. hom-

inissuis / H. Yano, T. Iwamoto, Y. Nishiuchi [et al.] // *Genome Biology and Evolution*. — 2017. — Vol. 9, № 9. — P. 2403–2417.

4. Смирнова, Т.Г. Смешанные популяции микобактерий у больных туберкулезом и микобактериозом: частота выявления и спектр видов / Т.Г. Смирнова, С.Н. Андреевская, Е.Е. Ларионова [и др.] // *Туберкулез и социально значимые заболевания*. — 2023. — № 11 (2). — С. 19–24.

5. Чучалин, А.Г. Респираторная медицина : в 3 т. / А.Г. Чучалин. — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: Литтерра, 2017. — Т. 1. — 544 с.

6. Веселова, Е.И. Этиология поражений легких у больных ВИЧ-инфекцией на стадии 4В / Е.И. Веселова, О.А. Преснякова, В.В. Тинькова, Е.Н. Белобородова // *Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы : материалы XVI ежегодного Всероссийского конгресса по инфекционным болезням им. акад. В.И. Покровского*. — М.: ООО «ММА», 2024. — С. 47.

7. Wynne J.W. Resequencing the *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* K10 genome: improved annotation and revised genome sequence / J.W. Wynne, T. Seemann, D.M. Bu-lach [et al.] // *Journal of Bacteriology*. — 2010. — Vol. 192, № 23. — P. 6319–6320.

8. Parolina L. Clinical characteristics of COVID-19 in patients with tuberculosis and factors associated with the disease severity / L. Parolina, N. Pshenichnaya, I. Vasilyeva [et al.] // *International Journal of Infectious Diseases*. — 2022. — Vol. 124. — P. 82–89.

9. Tuberculosis and COVID-19 co-infection: description of the global cohort / TB/COVID-19 Global Study Group // *European Respiratory Journal*. — 2022. — Vol. 59, № 3. — P. 2102538.

10. Zarei-Kordshouli F. Prevalence of *Mycobacterium avium* subspecies *paratuberculosis* IS 900 DNA in biopsy tissues from patients with Crohn's disease: histopathological and molecular comparison with Johne's disease in Fars province of Iran / F. Zarei-Kordshouli, B. Geramizadeh, A. Khodakaram-Tafti // *BMC Infectious Diseases*. — 2019. — Vol. 19, № 1. — P. 23.

11. Chester F.D. A Manual of Determinative Bacteriology / F.D. Chester // *Science*. — 1901. — Vol. 14, № 364. — P. 967–969.

12. Gupta R.S. Phylogenomics and Comparative Genomic Studies Robustly Support Division of the Genus *Mycobacterium* into an Emended Genus *Mycobacterium* and Four Novel Genera / R.S. Gupta, B. Lo, J. Son // *Frontiers in Microbiology*. — 2018. — Vol. 9. — P. 67.

13. Akram S.M. *Mycobacterium avium* Complex / S.M. Akram, F.N. Attia. — Treasure Island (FL) : StatPearls Publishing, 2024. — 1 p.

14. Busatto C. *Mycobacterium avium*: an overview / C. Busatto, J.S. Vianna, L.V. da Silva [et al.] // *Tuberculosis*. — 2019. — Vol. 114. — P. 127–134.

15. Rindi L. Genetic diversity and phylogeny of *Mycobacterium avium* / L. Rindi, C. Garzelli // *Infection, Genetics and Evolution*. — 2014. — Vol. 21. — P. 375–383.

16. Зими́на, В.Н. Микобактериозы: современное состояние проблемы / В.Н. Зими́на, С.Ю. Дегтярева, Е.Н. Белобородова [и др.] // *КМАХ*. — 2017. — Т. 19, № 4. — С. 276–282.

17. Wetzstein N. Clinical and genomic features of *Mycobacterium avium* complex: a multi-national European study / N. Wetzstein, M. Diricks, T.B. Anton [et al.] // *Genome Medicine*. — 2024. — Vol. 16, № 86. — P. 1–12.

18. Лямин, А.В. Нетуберкулезные микобактерии: современные возможности видовой идентификации / А.В. Лямин, А.М. Ковалёв, А.В. Жестков [и др.] // *КМАХ*. — 2017. — Т. 19, № 1 — С. 11–14.

19. Griffith, D. E. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacte-

rial diseases / D. E. Griffith, T. Aksamit, B. A. Brown-Elliott [et al.] // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. — 2007. — Vol. 175, № 4. — P. 367–416.

20. Floto, R.A. US Cystic Fibrosis Foundation and European Cystic Fibrosis Society consensus recommendations for the management of non-tuberculous mycobacteria in individuals with cystic fibrosis / Floto R.A., Olivier K.N., Saiman L., Daley C.L. [et al.] // *Thorax*. — 2016. — Vol. 71, № 1. — P. 11–22.

21. Lange, C. Consensus management recommendations for less common non-tuberculous mycobacterial pulmonary diseases / C. Lange, E.C. Böttger, E. Cambau [et al.] // *The Lancet Infectious Diseases*. — 2022. — Vol. 22, № 7. — P. e178–e190.

22. Daley, C.L. Treatment of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: an official ATS/ERS/ESCMID/IDSA clinical practice guideline / C.L. Daley, J.M. Iaccarino, C. Lange [et al.] // *European Respiratory Journal*. — 2020. — Vol. 56, № 1. — P. e1–e36.

23. Kaplan, J. E. Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America / J.E. Kaplan, C. Benson, K.K. Holmes [et al.] // *MMWR Recommendations and Reports*. — 2009. — Vol. 58, № RR-4. — P. 1–207.

24. Tryland M. Serologic survey for antibodies against *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* in free-ranging cervids from Norway / M. Tryland, I. Olsen, T. Vikøren [et al.] // *Journal of Wildlife Diseases*. — 2004. — Vol. 40, № 1. — P. 32–41.

25. Agrawal G. 'Global warming' to *Mycobacterium avium* subspecies *paratuberculosis* / G. Agrawal, T.J. Borody, W. Chamberlin // *Future Microbiology*. — 2014. — Vol. 9, №7. — P. 829–832.

26. Kalvisa A. MIRU-VNTR genotype diversity and indications of homoplasmy in *M. avium* strains isolated from humans and slaughter pigs in Latvia / A. Kalvisa, C. Tsirogiannis, I. Silamikelis [et al.] // *Infection, Genetics and Evolution*. — 2016. — Vol. 43. — P. 15–21.

27. Agdestein A. A comparative study of *Mycobacterium avium* subsp. *avium* and *Mycobacterium avium* subsp. *hominissuis* in experimentally infected pigs / A. Agdestein, T.B. Johansen, Ø. Kolbjørnsen [et al.] // *BMC Veterinary Research*. — 2012. — Vol. 8. — P. 11.

28. Tirkkonen T. High genetic relatedness among *Mycobacterium avium* strains isolated from pigs and humans revealed by comparative IS1245 RFLP analysis / T. Tirkkonen, J. Pakarinen, A.M. Moisander [et al.] // *Veterinary Microbiology*. — 2007. — Vol. 125, № 1–2. — P. 175–181.

29. Старкова, Д.А. Полиморфизм однонуклеотидных замен в генах *hsp65* и *MACPPE12* *Mycobacterium avium* subsp. *hominissuis* / Д.А. Старкова, Т. Ивamoto, А.А. Вязова [и др.] // *Генетика*. — 2019. — Т. 55, № 5. — С. 516–524.

30. Bruijnesteijn van Coppenraet L.E. Lymphadenitis in children is caused by *Mycobacterium avium* *hominissuis* and not related to 'bird tuberculosis' / L.E. Bruijnesteijn van Coppenraet, P.E. de Haas, J.A. Lindeboom [et al.] // *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. — 2008. — Vol. 27, № 4. — P. 293–299.

31. Turenne C.Y. *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* and *M. avium* subsp. *avium* are independently evolved pathogenic clones of a much broader group of *M. avium* organisms / C.Y. Turenne, D.M. Collins, D.C. Alexander, M.A. Behr // *Journal of Bacteriology*. — 2008. — Vol. 190, № 7. — P. 2479–2487.

32. Timms V.J. The Association of *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* with Inflammatory Bowel Disease / V.J. Timms, G. Daskalopoulos, H.M. Mitchell, B.A. Neilan // *PLoS ONE*. — 2016. — Vol. 11, № 2. — P. e0148731.

33. Feller M. Mycobacterium avium subspecies paratuberculosis and Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis / M. Feller, K. Huwiler, R. Stephan [et al.] // The Lancet. Infectious Diseases. — 2007. — Vol. 7, № 9. — P. 607–613.
34. Schwartz D. Use of short-term culture for identification of Mycobacterium avium subsp. paratuberculosis in tissue from Crohn's disease patients / D. Schwartz, I. Shafran, C. Romero [et al.] // Clinical Microbiology and Infection. — 2000. — Vol. 6, № 6. — P. 303–307.
35. Mintz M.J. Mycobacterium avium subspecies paratuberculosis (MAP) and Crohn's disease: the debate continues / M.J. Mintz, D.J. Lukin // Translational Gastroenterology and Hepatology. — 2023. — Vol. 8. — P. 28.
36. Moghadam M. Mycobacterium avium subsp. paratuberculosis and Hashimoto's thyroiditis: Is MAP the trigger? / M. Moghadam, E.A. Ghaemi, H. Akbari [et al.] // Frontiers in Cellular and Infection Microbiology. — 2022. — Vol. 12. — P. 972929.
37. Alvarez J. Genetic diversity of Mycobacterium avium isolates recovered from clinical samples and from the environment: molecular characterization for diagnostic purposes / J. Alvarez, I.G. García, A. Aranaz [et al.] // Journal of Clinical Microbiology. — 2008. — Vol. 46, № 4. — P. 1246–1251.
38. Singh S.V. Concurrent Resolution of Chronic Diarrhea Likely Due to Crohn's Disease and Infection with Mycobacterium avium paratuberculosis / S.V. Singh, J.T. Kuenstner, W.C. Davis [et al.] // Frontiers in Medicine. — 2016. — Vol. 3. — P. 49.
39. Старкова, Д.А. Генотипическая характеристика штаммов Mycobacterium avium subsp. hominissus / Д.А. Старкова, И.В. Мокроусов, А.А. Вязовая [и др.] // Генетика. — 2013. — Т. 49, № 4. — С. 14–19.
40. Vluggen C. Genotyping and strain distribution of Mycobacterium avium subspecies hominissus isolated from humans and pigs in Belgium, 2011–2013 / C. Vluggen, K. Soetaert, L. Duytschaever [et al.] // Eurosurveillance. — 2016. — Vol. 21, № 3. — P. 30111.
41. Chang C.L. Different clinical features of patients with pulmonary disease caused by various Mycobacterium avium-intracellulare complex subspecies and antimicrobial susceptibility / C.L. Chang, L.C. Chen, C.J. Yu, P.R. Hsueh, J.Y. Chien // International Journal of Infectious Diseases. — 2020. — Vol. 98. — P. 33–40.
42. Agdestein A. Intracellular growth of Mycobacterium avium subspecies and global transcriptional responses in human macrophages after infection / A. Agdestein, A. Jones, A. Flatberg [et al.] // BMC Genomics. — 2014. — Vol. 15. — P. 58.
43. Algammal A.M. Emerging MDR-Mycobacterium avium subsp. avium in house-reared domestic birds as the first report in Egypt / A.M. Algammal, H.R. Hashem, A.S. Al-Otaibi [et al.] // BMC Microbiology. — 2021. — Vol. 21. — P. 237.
4. Smirnova, T. G. Smeshannye populyacii mikobakterij u bol'nyh tuberkulezom i mikobakteriozom: chastota vyavleniya i spektr vidov [Tekst] / T. G. Smirnova, S. N. Andreevskaya, E. E. Larionova [i dr.] // Tuberkulez i social'no znachimye zabolevaniya. — 2023. — № 11(2). — S. 19-24.
5. Chuchalin, A. G. Respiratornaya medicina [Tekst] : v 3 t. / A. G. Chuchalin. — 2-e izd., pererab. i dop. — Moskva : Litterra, 2017. — T. 1. — 544 s.
6. Veselova, E.I. Etiologiya porazhenij legkih u bol'nyh VICH-infekciej na stadii 4V [Tekst] / E.I. Veselova, O.A. Presnyakova, V.V. Tin'kova, E. N. Beloborodova // Infekcionnye bolezni v sovremenno m mire: evolyuciya, tekushchie i budushchie ugrozy : materialy XVI ezhegodnogo Vserossijskogo kongressa po infekcionnym boleznyam im. akad. V.I. Pokrovskogo. — Moskva : OOO «MMA», 2024. — S. 47.
7. Wynne J.W. Resequencing the Mycobacterium avium subsp. paratuberculosis K10 genome: improved annotation and revised genome sequence / J.W. Wynne, T. Seemann, D.M. Bulach [et al.] // Journal of Bacteriology. — 2010. — Vol. 192, № 23. — P. 6319–6320.
8. Parolina L. Clinical characteristics of COVID-19 in patients with tuberculosis and factors associated with the disease severity [Tekst] / L. Parolina, N. Pshenichnaya, I. Vasilyeva [и др.] // International Journal of Infectious Diseases. — 2022. — Vol. 124. — P. 82-89.
9. Tuberculosis and COVID-19 co-infection: description of the global cohort [Tekst] / TB/COVID-19 Global Study Group // European Respiratory Journal. — 2022. — Vol. 59, № 3. — P. 2102538.
10. Zarei-Kordshouli F. Prevalence of Mycobacterium avium subspecies paratuberculosis IS 900 DNA in biopsy tissues from patients with Crohn's disease: histopathological and molecular comparison with Johne's disease in Fars province of Iran [Tekst] / F. Zarei-Kordshouli, B. Geramizadeh, A. Khodakaram-Tafti // BMC Infectious Diseases. — 2019. — Vol. 19, №1. — P. 23.
11. Chester F.D. A Manual of Determinative Bacteriology [Tekst] / F.D. Chester // Science. — 1901. — Vol. 14, № 364. — P. 967-969.
12. Gupta R.S. Phylogenomics and Comparative Genomic Studies Robustly Support Division of the Genus Mycobacterium into an Emended Genus Mycobacterium and Four Novel Genera [Tekst] / R.S. Gupta, B. Lo, J. Son // Frontiers in Microbiology. — 2018. — Vol. 9. — P. 67.
13. Akram S.M. Mycobacterium avium Complex [Tekst] / S.M. Akram, F.N. Attia. — Treasure Island (FL) : StatPearls Publishing, 2024. — 1 p.
14. Busatto C. Mycobacterium avium: an overview [Tekst] / C. Busatto, J.S. Vianna, L.V. da Silva [и др.] // Tuberculosis. — 2019. — Vol. 114. — P. 127-134.
15. Rindi L. Genetic diversity and phylogeny of Mycobacterium avium [Tekst] / L. Rindi, C. Garzelli // Infection, Genetics and Evolution. — 2014. — Vol. 21. — P. 375-383.
16. Zimina, V. N. Mikobakteriozy: sovremennoe sostoyanie problemy [Tekst] / V. N. Zimina, S. YU. Degtyareva, E. N. Beloborodova [i dr.] // KMAH. — 2017. — Т. 19, № 4. — С. 276-282.
17. Wetzstein N. Clinical and genomic features of Mycobacterium avium complex: a multi-national European study [Tekst] / N. Wetzstein, M. Diricks, T.B. Anton [и др.] // Genome Medicine. — 2024. — Vol. 16, № 86. — P. 1-12.
18. Lyamin, A. V. Netuberkuleznye mikobakterii: sovremennye vozmozhnosti vidovoj identifikacii [Tekst] / A. V. Lyamin, A. M. Kovalyov, A. V. Zhestkov [i dr.] // KMAH. — 2017. — Т. 19, № 1 — С. 11-14.
19. Griffith, D. E. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases [Tekst] / D. E. Griffith, T. Aksamit, B. A. Brown-Elliott

References

1. Leite F.L. Understanding Mycobacterium avium subspecies hominissus microaggregate mediated pathogenesis [Tekst] / F.L. Leite // Virulence. — 2015. — № 6(7). — P. 675-676.
2. Tran Q.T., Han X.Y. Subspecies identification and significance of 257 clinical strains of Mycobacterium avium [Tekst] / Q.T. Tran, X.Y. Han // Journal of Clinical Microbiology. — 2014. — № 52(4). — P. 1201-1206.
3. Yano H. Population Structure and Local Adaptation of MAC Lung Disease Agent Mycobacterium avium subsp. hominissus [Tekst] / H. Yano, T. Iwamoto, Y. Nishiuchi [и др.] // Genome Biology and Evolution. — 2017. — Vol. 9, № 9. — P. 2403-2417.

[и др.] // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. — 2007. — Vol. 175, № 4. — P. 367–416.

20. Floto, R.A. US Cystic Fibrosis Foundation and European Cystic Fibrosis Society consensus recommendations for the management of non-tuberculous mycobacteria in individuals with cystic fibrosis [Tekst] / Floto R.A., Olivier K.N., Saiman L., Daley C.L. [и др.] // Thorax. — 2016. — Vol. 71, № 1. — P. i1–22.

21. Lange, C. Consensus management recommendations for less common non-tuberculous mycobacterial pulmonary diseases [Tekst] / C. Lange, E. C. Böttger, E. Cambau [и др.] // The Lancet Infectious Diseases. — 2022. — Vol. 22, № 7. — P. e178–e190.

22. Daley, C. L. Treatment of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: an official ATS/ERS/ESCMID/IDSA clinical practice guideline [Tekst] / C. L. Daley, J. M. Iaccarino, C. Lange [и др.] // European Respiratory Journal. — 2020. — Vol. 56, № 1. — P. e1–e36.

23. Kaplan, J. E. Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America [Tekst] / J. E. Kaplan, C. Benson, K. K. Holmes [и др.] // MMWR Recommendations and Reports. — 2009. — Vol. 58, № RR-4. — P. 1–207.

24. Tryland M. Serologic survey for antibodies against Mycobacterium avium subsp. paratuberculosis in free-ranging cervids from Norway [Tekst] / M. Tryland, I. Olsen, T. Vikøren [и др.] // Journal of Wildlife Diseases. — 2004. — Vol. 40, № 1. — P. 32–41.

25. Agrawal G. 'Global warming' to Mycobacterium avium subspecies paratuberculosis [Tekst] / G. Agrawal, T.J. Borody, W. Chamberlin // Future Microbiology. — 2014. — Vol. 9, № 7. — P. 829–832.

26. Kalvisa A. MIRU-VNTR genotype diversity and indications of homoplasia in M. avium strains isolated from humans and slaughter pigs in Latvia [Tekst] / A. Kalvisa, C. Tsirogianis, I. Silamikelis [и др.] // Infection, Genetics and Evolution. — 2016. — Vol. 43. — P. 15–21.

27. Agdestein A. A comparative study of Mycobacterium avium subsp. avium and Mycobacterium avium subsp. hominissuis in experimentally infected pigs [Tekst] / A. Agdestein, T.B. Johansen, Ø. Kolbjørnsen [и др.] // BMC Veterinary Research. — 2012. — Vol. 8. — P. 11.

28. Tirkkonen T. High genetic relatedness among Mycobacterium avium strains isolated from pigs and humans revealed by comparative IS1245 RFLP analysis [Tekst] / T. Tirkkonen, J. Parkarinen, A.M. Moisanter [и др.] // Veterinary Microbiology. — 2007. — Vol. 125, № 1–2. — P. 175–181.

29. Starkova, D. A. Polimorfizm odnonukleotidnyh zamen v genah hsp65 i MACPPE12 Mycobacterium avium subsp. hominissuis [Tekst] / D. A. Starkova, T. Iwamoto, A. A. Vyazova [и др.] // Genetika. — 2019. — T. 55, № 5. — S. 516–524.

30. Bruijnesteijn van Coppenraet L.E. Lymphadenitis in children is caused by Mycobacterium avium hominissuis and not related to 'bird tuberculosis' [Tekst] / L.E. Bruijnesteijn van Coppenraet, P.E. de Haas, J.A. Lindeboom [и др.] // European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases. — 2008. — Vol. 27, № 4. — P. 293–299.

31. Turenne C.Y. Mycobacterium avium subsp. paratuberculosis and M. avium subsp. avium are independently evolved

pathogenic clones of a much broader group of M. avium organisms [Tekst] / C.Y. Turenne, D.M. Collins, D.C. Alexander, M.A. Behr // Journal of Bacteriology. — 2008. — Vol. 190, №7. — P. 2479–2487.

32. Timms V.J. The Association of Mycobacterium avium subsp. paratuberculosis with Inflammatory Bowel Disease [Tekst] / V.J. Timms, G. Daskalopoulos, H.M. Mitchell, B.A. Neilan // PLoS ONE. — 2016. — Vol. 11, № 2. — P. e0148731.

33. Feller M. Mycobacterium avium subspecies paratuberculosis and Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis [Tekst] / M. Feller, K. Huwiler, R. Stephan [и др.] // The Lancet. Infectious Diseases. — 2007. — Vol. 7, № 9. — P. 607–613.

34. Schwartz D. Use of short-term culture for identification of Mycobacterium avium subsp. paratuberculosis in tissue from Crohn's disease patients [Tekst] / D. Schwartz, I. Shafran, C. Romero [и др.] // Clinical Microbiology and Infection. — 2000. — Vol. 6, № 6. — P. 303–307.

35. Mintz M.J. Mycobacterium avium subspecies paratuberculosis (MAP) and Crohn's disease: the debate continues [Tekst] / M.J. Mintz, D.J. Lukin // Translational Gastroenterology and Hepatology. — 2023. — Vol. 8. — P. 28.

36. Moghadam M. Mycobacterium avium subsp. paratuberculosis and Hashimoto's thyroiditis: Is MAP the trigger? [Tekst] / M. Moghadam, E.A. Ghaemi, H. Akbari [et al.] // Frontiers in Cellular and Infection Microbiology. — 2022. — Vol. 12. — P. 972929.

37. Alvarez J. Genetic diversity of Mycobacterium avium isolates recovered from clinical samples and from the environment: molecular characterization for diagnostic purposes [Tekst] / J. Alvarez, I.G. García, A. Aranaz [et al.] // Journal of Clinical Microbiology. — 2008. — Vol. 46, № 4. — P. 1246–1251.

38. Singh S.V. Concurrent Resolution of Chronic Diarrhea Likely Due to Crohn's Disease and Infection with Mycobacterium avium paratuberculosis [Tekst] / S.V. Singh, J.T. Kuenstner, W.C. Davis [и др.] // Frontiers in Medicine. — 2016. — Vol. 3. — P. 49.

39. Starkova, D. A. Genotipicheskaya harakteristika shtamov Mycobacterium avium subsp. hominissuis [Tekst] / D.A. Starkova, I. V. Mokrousov, A. A. Vyazovaya [и др.] // Genetika. — 2013. — T. 49, № 4. — S. 14–19.

40. Vluggen C. Genotyping and strain distribution of Mycobacterium avium subspecies hominissuis isolated from humans and pigs in Belgium, 2011–2013 [Tekst] / C. Vluggen, K. Soetaert, L. Duytschaever [et al.] // Eurosurveillance. — 2016. — Vol. 21, № 3. — P. 30111.

41. Chang C.L. Different clinical features of patients with pulmonary disease caused by various Mycobacterium avium-intracellulare complex subspecies and antimicrobial susceptibility [Tekst] / C.L. Chang, L.C. Chen, C.J. Yu, P.R. Hsueh, J.Y. Chien // International Journal of Infectious Diseases. — 2020. — Vol. 98. — P. 33–40.

42. Agdestein A. Intracellular growth of Mycobacterium avium subspecies and global transcriptional responses in human macrophages after infection [Tekst] / A. Agdestein, A. Jones, A. Flatberg [et al.] // BMC Genomics. — 2014. — Vol. 15. — P. 58.

43. Algammal A.M. Emerging MDR-Mycobacterium avium subsp. avium in house-reared domestic birds as the first report in Egypt [Tekst] / A.M. Algammal, H.R. Hashem, A.S. Al-Otaibi [et al.] // BMC Microbiology. — 2021. — Vol. 21. — P. 237.

Авторский коллектив:

Казюлина Анастасия Александровна – и.о. заведующего научной лабораторией молекулярной биотехнологии Национального медицинского исследовательского центра фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний; тел.: +7-963-691-97-28, e-mail: nastellka@bk.ru

Панова Анна Евгеньевна – врио заместителя директора по научной работе Федерального научно-исследовательского института вирусных инфекций «Виром»; тел.: +7-910-418-83-74, e-mail: anna_panova@bk.ru

Байракова Александра Львовна – научный сотрудник Национального медицинского исследовательского центра фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний, к.б.н.; тел.: +7-977-251-83-54, e-mail: alexandrabl@mail.ru

Байбеков Кирилл Сергеевич – младший научный сотрудник научной лаборатории молекулярной биотехнологии Национального медицинского исследовательского центра фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний; тел.: 8(495)631-15-15, e-mail: baybecovks@nmrc.ru

Меренкова Алена Игоревна – младший научный сотрудник научной лаборатории молекулярной биотехнологии Национального медицинского исследовательского центра фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний; тел.: 8(495)631-15-15, e-mail: merenkovaai@nmrc.ru

Тюлькова Татьяна Евгеньевна – главный научный сотрудник научной лаборатории иммунопатологии и иммунодиагностики туберкулезной инфекции Национального медицинского исследовательского центра фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний, д.м.н.; тел.: 8(495)631-15-15 (1010); e-mail: tulkova2006@rambler.ru



ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ПРОТИВОВИРУСНОГО ПРЕПАРАТА РИАМИЛОВИР В ПРОФИЛАКТИКЕ ОРВИ У МОЛОДЫХ ЛИЦ В УСЛОВИЯХ ОРГАНИЗОВАННОГО КОЛЛЕКТИВА

К.В. Козлов¹, О.В. Мальцев¹, К.В. Брянская-Касьяненко¹, А.В. Саулевич¹, Д.В. Провоторов¹, В.А. Чепракова¹, Д.А. Лioзнов², А.Б. Комиссаров², Ю.В. Лобзин³, К.В. Жданов³

¹Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

²Научно-исследовательский институт гриппа им. А.А. Смородинцева, Санкт-Петербург, Россия

³Федеральный научно-клинический центр инфекционных болезней, Санкт-Петербург, Россия

Evaluation of the efficacy and safety of riamilovir for preventing acute respiratory viral infections in young adults in organized collectives

K.V. Kozlov¹, O.V. Maltsev¹, K.V. Brianskaia-Kasianenko¹, A.V. Saulevich¹, D.V. Provotorov¹, V.A. Cheprakova¹, D.A. Lioznov², A.B. Komissarov², Yu.V. Lobzin³, K.V. Zhdanov³

¹Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Saint-Petersburg, Russia

²Research Institute of Influenza named after A.A. Smorodintsev, Saint-Petersburg, Russia

³Federal Scientific and Clinical Center of Infectious Diseases, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Цель: оценить эффективность и безопасность противовирусного препарата прямого действия препарата риамиловир при различных режимах дозирования в профилактике острых респираторных вирусных инфекций у молодых лиц, проживающих в условиях организованного коллектива.

Материалы и методы: проведено проспективное сравнительное исследование с участием 450 мужчин в возрасте 18–22 лет. Добровольцы были распределены на 3 группы: риамиловир 500 мг/сут (n=150), риамиловир 250 мг/сут (n=150) и контроль без профилактики (n=150). Препарат принимался перорально в течение 15 дней, наблюдение продолжалось 30 сут. Оценивались частота заболеваний острыми респираторными инфекциями, распределение случаев по срокам наблюдения, длительность и выраженность основных симптомов, результаты ПЦР-диагностики и частота возникновения нежелательных явлений.

Результаты: за период наблюдения частота острых респираторных вирусных инфекций составила 13,3 % в группе 500 мг, 18,0 % в группе 250 мг и 28,7 % в контроле ($\chi^2=11,58$; $p=0,003$). При применении препарата риамиловир в дозе 500 мг выявлено статистически значимое снижение частоты заболеваний по сравнению с контролем ($p=0,0017$). В группах с использованием препарата риамиловир отмечались более высокие медианные значения пороговых циклов амплификации (31,08 и 31,90 против 25,68 в контроле), что может указывать на меньшую вирусную нагрузку. Препарат статистически значимо сокращал длительность лихорадки ($p=0,0079$) и синдрома общей инфекционной интоксикации ($p=0,047$), а также снижал выраженность кашля

Abstract

Objective. To evaluate the efficacy and safety of the direct-acting antiviral drug riamilovir under different dosing regimens for the prevention of acute respiratory viral infections in young adults living in an organized collective setting.

Materials and methods. A prospective comparative study was conducted involving 450 male participants aged 18–22 years. Volunteers were divided into three groups: riamilovir 500 mg/day (n=150), riamilovir 250 mg/day (n=150), and a control group without prophylaxis (n=150). The drug was administered orally for 15 days, and follow-up lasted 30 days. The incidence of acute respiratory infections, temporal distribution of cases, duration and severity of key symptoms, PCR test results, and the frequency of adverse events were assessed.

Results. During the observation period, the incidence of ARVI was 13.3 % in the 500 mg group, 18.0 % in the 250 mg group, and 28.7 % in the control group ($\chi^2=11.58$; $p=0.003$). A statistically significant reduction in acute respiratory viral infections incidence was observed in the 500 mg group compared to the control ($p=0.0017$). Participants receiving riamilovir showed higher median cycle threshold (Ct) values (31.08 and 31.90 versus 25.68 in the control group), which may indicate lower viral loads. The drug significantly reduced the duration of fever ($p=0.0079$) and general infectious intoxication syndrome ($p=0.047$), as well as the severity of cough and intoxication ($p<0.01$). No adverse events were reported.

Conclusion. Riamilovir demonstrated prophylactic efficacy against acute respiratory viral infections by reducing the incidence and severity of clinical manifestations, with a favorable safety profile. The drug may be considered as a means of nonspecific pharmacological prevention of respiratory viral infections in organized collectives.

и интоксикации ($p < 0,01$). Нежелательных явлений не зарегистрировано ни в одной из 3 групп.

Заключение: риамилловир продемонстрировал профилактическую эффективность в отношении острых респираторных вирусных инфекций, что проявлялось снижением частоты их возникновения и уменьшением выраженности клинических проявлений у заболевших при хорошем профиле переносимости применения препарата. Препарат может рассматриваться как средство неспецифической медикаментозной профилактики респираторных вирусных инфекций в организованных коллективах.

Ключевые слова: острые респираторные вирусные инфекции, риамилловир, профилактика, противовирусные препараты, аденовирус, эффективность, безопасность.

Введение

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ), включая новую коронавирусную инфекцию (COVID-19), остаются одной из ведущих причин заболеваемости и временной утраты трудоспособности населения, оказывая устойчивое воздействие на показатели общественного здоровья и функциональную нагрузку на систему здравоохранения [1, 2]. Полиэтиологичность и высокая генетическая вариабельность возбудителей респираторных инфекций в сочетании с аэрозольным механизмом передачи и выраженной контагиозностью формируют значительные сложности для реализации эффективных профилактических мер и подчеркивают необходимость разработки универсальных противовирусных средств с подтвержденной клинической эффективностью [3–5].

Современный арсенал медикаментозных средств профилактики ОРВИ остается ограниченным как по числу доступных мишеней, так и по уровню доказательности. Препараты интерферонов и их индукторы, несмотря на широкий спектр противовирусной активности, ассоциируются с риском системных побочных реакций и снижением переносимости при длительном применении, что ограничивает их использование в профилактических целях [6, 7]. Ингибиторы нейраминидазы, напротив, обладают доказанной эффективностью лишь против вирусов гриппа и не оказывают влияния на другие респираторные патогены [8]. На этом фоне особое внимание привлекают препараты прямого противовирусного действия, влияющие на процессы репликации вирусных нуклеиновых кислот. Путем ингибирования вирусных полимераз и нарушения синтеза РНК или ДНК они способны блокировать репликацию вирусного генома и проявлять активность в отношении широкого спектра респираторных возбудителей [5].

Key words: acute respiratory viral infections, riamilovir, prophylaxis, antiviral agents, adenovirus, efficacy, safety.

Ранее в клинических исследованиях было показано, что риамилловир (торговое наименование «Триазавирин®») — синтетический аналог гуанозина — обладает выраженной противовирусной активностью в отношении широкого спектра РНК-содержащих вирусов (грипп, ОРВИ, COVID-19). В условиях сохранения напряженной эпидемической обстановки и сохраняющейся заболеваемости COVID-19 продемонстрированы высокая профилактическая эффективность препарата (более 88%), благоприятный профиль безопасности и хорошая переносимость при курсовом применении в течение 10 и 20 дней [9, 10]. Эти результаты позволили рассматривать риамилловир как перспективное средство экстренной медикаментозной профилактики в очагах респираторных вирусных инфекций. В последующем наблюдательном исследовании профилактический прием препарата риамилловир в дозе 250 мг/сут сопровождался статистически значимым снижением частоты заболеваний ОРВИ и отсутствием регистрации случаев COVID-19 в условиях активного циркулирования возбудителя [11].

С учетом механизма действия препарата как ингибитора вирусной РНК-зависимой РНК-полимеразы была сформулирована гипотеза о возможном дозозависимом профилактическом эффекте, при котором увеличение дозы может усиливать противовирусное действие без ухудшения переносимости. Эти предпосылки определили цель настоящего исследования — оценить эффективность и безопасность препарата риамилловир при различных режимах дозирования в условиях повышенного риска распространения ОРВИ.

Цель исследования — оценить эффективность противовирусного препарата риамилловир («Триазавирин®») в профилактике COVID-19 и ОРВИ у молодых лиц из организованных коллективов при различных режимах дозирования.

Материалы и методы исследования

Исследование проведено в условиях организованного коллектива, с последующим сравнением 3 параллельных групп наблюдения в течение 30 сут.

В исследование были включены 450 лиц мужского пола в возрасте 18 лет, проживавших в условиях организованного коллектива. Набор участников проводился в летний период 2025 г., в период формирования нового набора обучаемых. Каждый участник находился под наблюдением в течение 30 сут, охватывающих июль и август 2025 г.

До включения в исследование все участники подписали добровольное информированное согласие. Протокол одобрен локальным этическим комитетом Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова (от 27 мая 2025 г., протокол № 303).

Участники проживали в условиях тесного контакта (по 20 – 25 человек в помещении) и вели активную социальную жизнь, что создавало предпосылки для быстрого распространения респираторных инфекций в условиях отсутствия сформированного коллективного иммунитета.

Добровольцы были распределены на 3 группы:

- группа 1: риамилловир в суточной дозе 500 мг перорально (по 250 мг дважды в день) в течение 15 дней;
- группа 2: риамилловир в суточной дозе 250 мг перорально (однократно в день) в течение 15 дней;
- группа 3: без применения профилактических препаратов.

Препарат принимался перорально после еды в соответствии с назначенным режимом дозирования.

В день 1 всем участникам выдавались: дневник самонаблюдения, анкета участника и отдельная анкета, предназначенная для заполнения в случае развития признаков острого респираторного заболевания. Дневник самонаблюдения заполнялся ежедневно всеми участниками независимо от наличия заболевания и включал отметки о наличии или отсутствии возможных нежелательных явлений, которые могли быть связаны с приемом препарата. В случае развития симптомов ОРВИ добровольцы дополнительно заполняли специальную анкету, фиксируя выраженность клинических проявлений заболевания. Все документы собирались исследователями по завершении наблюдения (день 30).

При появлении признаков острого респираторного заболевания у участника исследования проводился забор биологического материала (мазок из носоглотки) для лабораторной идентификации возбудителя методом RT-PCR с определением Ст-значений. После забора материала пациент направлялся на госпитализацию в стационар.

Длительность отдельных симптомов и всего заболевания оценивалась ретроспективно по данным историй болезни.

Оценка безопасности профилактического применения препарата риамилловир проводилась на основании частоты и характера развития нежелательных явлений различной степени тяжести, фиксировавшихся по жалобам участников в соответствии с актуальной версией классификации СТСАЕ. Информация о возможных нежелательных реакциях вносилась добровольцами в дневники самонаблюдения в течение всего периода исследования; дневники были собраны исследователями по завершении наблюдения (день 30).

Статистическая обработка данных

Значения возраста, порогового цикла амплификации представлены в виде медианы (Me), 25 и 75% квартилей (Q1; Q3); количественные признаки – в виде среднего значения (M), в таблицах – $M \pm SD$, где SD – стандартное отклонение.

Для статистической обработки применялись непараметрические методы. Сравнение количественных показателей в независимых выборках выполнялось критерием Краскела – Уоллеса. При выявлении различий проводились апостериорные парные сравнения U-критерием Манна – Уитни с поправкой Бонферрони.

Первичная конечная точка (частота ОРВИ за 30 дней) оценивалась по долям заболевших в группах с использованием критерия χ^2 Пирсона. При малых ожидаемых частотах применялся точный критерий Фишера. В парных межгрупповых сравнениях рассчитывались отношения шансов (OR) с 95% доверительными интервалами.

Вторичная конечная точка (распределение случаев по времени ≤ 15 и 16 – 30 сут) анализировалась методом χ^2 Пирсона в таблицах сопряженности 2×3. Для внутригрупповой оценки смещения распределения случаев по периодам относительно равновероятного (50/50) использовался двусторонний точный биномиальный тест.

Уровень статистической значимости принят равным $p < 0,05$. Статистическая обработка выполнена с использованием библиотеки SciPy пакета Anaconda языка Python.

Результаты исследования

Сравниваемые группы по половозрастной структуре не отличались (табл. 1). Мужчины составили 100% исследуемой выборки. Возраст лиц, включенных в исследование, был одинаковым во всех группах и составил 18 [18; 18] лет.

В ходе исследования оценена общая частота развития случаев ОРВИ, а также частота возникновения заболеваний в различные периоды на-

блюдения: в первые 15 сут от момента включения добровольца в исследование (что соответствовало периоду приема исследуемого препарата в группах 1 и 2) и в период с 16-го по 30-й дни наблюдения. Результаты анализа представлены в таблице 1.

Согласно данным таблицы 1, за 30 дней наблюдения случаи ОРВИ были зарегистрированы у 13,3% участников в группе 1, у 18,0% — в группе 2 и у 28,7% — в группе 3. Различия между 3 группами оказались статистически значимыми ($\chi^2 = 11,58$; $p = 0,003$). Установлено, что прием препарата риамилловир в дозе 500 мг приводил к значимому снижению частоты заболеваний по сравнению с контролем ($p = 0,0017$), аналогичный эффект, но чуть менее выраженный, отмечен для дозы 250 мг ($p = 0,04$). Статистически значимых различий в частоте развития заболевания ОРВИ между 2 дозировками препарата не выявлено ($p = 0,34$).

Анализ вторичной конечной точки показал, что эпизоды ОРВИ возникали как в первые 15 сут, так и в 16–30-е сутки наблюдения. Распределение случаев по времени оказалось сопоставимым во всех группах: статистически значимых различий между ними не получено ($\chi^2 = 1,97$; $p = 0,37$). При внутригрупповом анализе различий между количеством заболевших в ранних и поздних периодах наблюдения различия были выявлены лишь во 2 группе: 29,6% заболевших — в первые 15 дней наблюдения (в период приема препарата риамилловир)

и 70,4% заболевших ОРВИ на 16–30-е сутки наблюдения (без профилактического приема препарата риамилловир), $p = 0,05$. В то же время в группах 1 и 3 статистически значимых различий не выявлено (группа 1: $p = 0,503$; группа 3: $p = 0,761$).

Повторные эпизоды заболевания регистрировались преимущественно в контрольной группе (6 случаев у 37 заболевших, включая один трехкратный эпизод), тогда как в группах, принимавших препарат риамилловир, их число было меньше (по 2 случая в каждой группе). Доля повторных заболеваний среди всех заболевших составила 11,1% в группе 1, 8,0% в группе 2 и 13,5% в группе 3. Однако различия между группами с препаратом не достигли статистической значимости ($p > 0,05$) (табл. 2).

У всех участников с признаками ОРВИ на 1-й день заболевания были получены мазки из носоглотки. Всего в лабораторию было направлено 90 образцов (по одному мазку из носоглотки от каждого заболевшего участника при поступлении на лечение в клинику инфекционных болезней). За весь период наблюдения (в течение 30 дней) в 54 случаях заболевания ОРВИ (60,0%) методом ПЦР удалось идентифицировать возбудителя (табл. 3).

Этиологическая структура выявленных инфекций была представлена преимущественно аденовирусами (54,4%), значительно реже определялись риновирусы (8,9%); единично выявлен SARS-CoV-2

Таблица 1

Частота возникновения ОРВИ в группах и распределение заболевших по срокам наблюдения, абс. (%)

Группа	Всего участников	Случаев заболевания, n (%)	≤15 сут, n (%)	16–30 сут, n (%)
Группа 1	150	20 (13,3)	8 (40,0)	12 (60,0)
Группа 2	150	27 (18,0)	8 (29,6)	19 (70,4)
Группа 3	150	43 (28,7)	20 (46,5)	23 (53,5)
Итого	450	90 (20,0)	36 (40,0)	54 (60,0)

*Для первичной конечной точки (частота заболеваний за 30 дней): χ^2 Пирсона = 11,58; $p = 0,003$. При сравнении с контролем: 500 мг $p = 0,0017$; 250 мг $p = 0,040$; различий между дозами препарата не выявлено ($p = 0,34$).

**Для вторичной конечной точки (распределение по срокам ≤15 vs 16–30 сут): χ^2 Пирсона = 1,97; $p = 0,37$. Дополнительно при внутригрупповом сравнении с равномерным распределением (50/50) статистически значимых различий не выявлено в группах 1 и 3 (500 мг: $p = 0,503$; контроль: $p = 0,761$), выявлены различия в группе 2 — 250 мг: $p = 0,05$.

Таблица 2

Частота повторных эпизодов ОРВИ в исследуемых группах, абс. (%)

Группа	Всего участников	Случаев заболевания, n (%)	Заболевших, человек	Заболели повторно, человек (% от заболевших)	Заболел трижды, человек (% от заболевших)
Группа 1	150	20 (13,3)	18	2 (11,1)	0 (0)
Группа 2	150	27 (18,0)	25	2 (8)	0 (0)
Группа 3	150	43 (28,7)	37	5 (13,5)	1 (2,7)
Итого	450	90 (20,0)	80	9 (11,3)	1 (1,25)

* Сравнение доли повторных эпизодов среди заболевших в 3 группах не выявило статистически значимых различий (точный критерий Фишера при попарных сравнениях: 500 мг vs контроль $p = 1,00$; 250 мг vs контроль $p = 0,46$; 500 мг vs 250 мг $p = 1,00$).

Таблица 3

Частота выявления возбудителей ОРВИ в сравниваемых группах, абс. (%)

Возбудитель	Всего (n = 90)		Группа 1 (n = 20)		Группа 2 (n = 27)		Группа 3 (n = 43)	
	заболели в 1 – 15-е сутки	заболели в 16 – 30-е сутки	заболели в 1 – 15-е сутки (n = 8)	заболели в 16 – 30-е сутки (n = 12)	заболели в 1 – 15-е сутки (n = 8)	заболели в 16 – 30-е сутки (n = 19)	заболели в 1 – 15-е сутки (n = 20)	заболели в 16 – 30-е сутки (n = 23)
PHK hRv – Rhinovirus (риновирус человека)	3/90 (3,3)	5/90 (5,6)	0/20 (0)	1/20 (5)	2/27 (7,4)	2/27 (7,4)	1/43 (2,3)	2/43 (4,7)
ДНК hAdv – Adenovirus B, C, E (аденовирус человека групп B, C и E)	13/90 (14,4)	36/90 (40)	1/20 (5)	7/20 (35)	2/27 (7,4)	12/27 (44,4)	10/43 (23,3)	17/43 (39,5)
PHK SARS-CoV-2 (коронавирус человека)	1/90 (1,1)	0/90 (0)	0/20 (0)	0/20 (0)	0/27 (0)	0/27 (0)	1/43 (2,3)	0/43 (0)
Всего	17/90 (18,8)	41/90 (45,6)	1/20 (5)*	8/20 (40)	4/27 (14,8)	14/27 (51,8)	12/43* (27,9)	19/43 (44,2)

* Точный критерий Фишера при попарных сравнениях: 500 мг vs контроль $p = 0,038$; OR = 0,095.

(1,1%). Выполненное секвенирование генома аденовирусов выявило их принадлежность к одному серотипу – AdVB7. Следует отметить, что единичный случай COVID-19 был зарегистрирован только в группе 3. Ко-инфекции (сочетание аденовируса и риновируса) встречались в 3 случаях: 1 в группе 1 (прием препарата риамилон в дозе 500 мг/сут) и 2 в группе 3 (контрольная группа). В целом, спектр выявленных возбудителей соответствует типичной структуре этиологических агентов ОРВИ в организованном коллективе в рассматриваемый сезон.

Анализ частоты выявления возбудителей ОРВИ методом ПЦР в первые 15 сут наблюдения показал статистически значимые различия между группами. В группе 1 положительные результаты ПЦР были зарегистрированы у 1 из 8 заболевших (12,5%), тогда как в группе 3 – у 12 из 20 (60,0%), различие оказалось статистически значимым (OR=0,095; $p=0,038$). В группе 2 положительные ПЦР-результаты отмечены у 4 из 8 заболевших (50,0%), что не отличалось от группы 3 (OR=0,67; $p=0,691$). При сравнении группы 1 и группы 2 различия также не достигли статистической значимости (OR=0,14; $p=0,282$), однако прослеживается тенденция к более низкой частоте ПЦР-положительных случаев в группе 1.

Для каждого положительного ПЦР-образца дополнительно фиксировалось St , которое рассматривалось как суррогатный показатель вирусной нагрузки (обратная зависимость: чем выше St , тем ниже концентрация вирусного генетического материала в пробе) (табл. 4).

Таблица 4

Значения St для выявленных возбудителей ОРВИ

Группа	Медиана (Q1 – Q3)	p^*
Группа 1 (n = 8)	31,08 (28,38 – 33,75)	Против группы 3: 0,18; Против группы 2: 0,96
Группа 2 (n = 18)	31,90 (23,64 – 35,69)	Против группы 3: 0,28
Группа 3 (n = 28)	25,68 (18,95 – 33,16)	—

* При парном сравнении по U-критерию Манна – Уитни с поправкой Бонферрони.

Сравнительный анализ показал, что медианные значения St у добровольцев, получавших препарат риамилон, были выше, чем в группе 3 [31,08 [28,38 – 33,75] при приеме 500 мг и 31,90 [23,64 – 35,69] при приеме 250 мг против 25,68 [18,95 – 33,16] в группе без терапии). Однако при межгрупповом и попарном сравнении статистически значимых различий между группами выявлено не было ($p>0,05$).

У всех лиц, перенесших ОРВИ в периоде наблюдения, оценивали клиническую картину болезни. Результаты анализа длительности основных клинических синдромов у пациентов из сравниваемых групп представлены в таблице 5.

Анализ длительности основных клинических симптомов у заболевших добровольцев показал, что респираторные проявления (ринит, боль в горле, кашель) и головная боль имели схожую продолжительность во всех 3 исследуемых группах ($p>0,05$).

Таблица 5

Длительность клинических проявлений ОРВИ в сравниваемых группах, дни

Признак	Всего (n = 90)	Группа 1	Группа 2	Группа 3	p
		(n = 20)	(n = 27)	(n = 43)	
Ринит, сут	4,26±2,10	3,47±1,81	4,37±1,98	4,53±2,24	0,173
Боль в горле, сут	4,03±1,68	3,83±1,76	4,08±1,60	4,10±1,74	0,661
Кашель, сут	3,90±2,27	4,00±2,29	3,57±2,04	4,06±2,44	0,79
СОИИ*, сут	3,47±1,81	2,85±1,87	3,19±1,70	3,93±1,77	0,036**
Головная боль, сут	1,43±1,10	1,17±0,41	1,42±1,22	1,44±1,39	0,74
Лихорадка, сут	2,24±1,35	1,53±0,74	2,15±1,09	2,79±1,45	0,0065**
Фебрильная лихорадка, сут	1,70±0,84	1,5±0,58	1,62±0,87	1,83±0,92	0,72
Длительность болезни, дни	6,37±2,27	6,10±2,49	6,07±1,33	6,67±2,61	0,506

*Здесь и далее в таблице 6: общеинфекционные проявления заболевания (слабость, недомогание, утомляемость, ломота в мышцах и суставах) объединены в синдром общей инфекционной интоксикации (СОИИ).

** При парном сравнении по U-критерию Манна – Уитни с поправкой Бонферрони между группой 1 и группой 3: СОИИ p = 0,047, лихорадка p = 0,00791.

В то же время обращает на себя внимание меньшая длительность синдрома общей инфекционной интоксикации у участников, получавших препарат риамилловир: 2,85±1,87 сут в группе 1 и 3,19±1,70 сут в группе 2 против 3,93±1,77 сут в группе 3. Средняя длительность синдрома общей инфекционной интоксикации оказалась статистически значимо меньше в группе 1 по сравнению с группой 3 (p = 0,047). Еще более выраженный эффект выявлен в отношении лихорадки: длительность лихорадки в группе 1 (1,53±0,74 сут) оказалась статистически значительно меньше, чем в группе 3 (2,79±1,45 сут, p = 0,0079). Фебрильная лихорадка отмечалась относительно редко и в среднем продолжалась менее 2 сут во всех группах (1,70±0,84), без статистически значимых различий (p = 0,72).

Во всех исследуемых группах общая длительность заболевания была сопоставимой и в среднем составляла 6,37±2,27 дня (p < 0,05).

Средние значения выраженности рассматриваемых симптомов ОРВИ у пациентов из сравниваемых групп представлены в таблице 6.

Анализ выраженности клинических симптомов у заболевших участников показал, что по большинству признаков (ринит, боль в горле, головная боль) статистически значимых различий между исследуемыми группами выявлено не было.

В то же время отмечено, что прием препарата риамилловир в дозе 500 мг статистически значимо снижал выраженность как СОИИ (p = 0,0037), так и кашля (p = 0,0010) по сравнению с контролем. Применение препарата риамилловир в дозе 250 мг также ассоциировалось с уменьшением выраженности СОИИ по сравнению с контролем (p = 0,034), однако по кашлю статистически значимого эффекта не отмечено. Между 2 дозировками препарата риамилловир значимых различий по данным признакам не выявлено (p > 0,05).

Кроме того, у части добровольцев, переносивших ОРВИ, зарегистрированы осложнения (табл. 7).

В период наблюдения осложнения регистрировались относительно редко и отмечались в сходной частоте во всех 3 группах (от 10,0% до 11,6%).

Таблица 6

Выраженность клинических проявлений ОРВИ в сравниваемых группах за период наблюдения, баллы

Признак	Всего (n = 90)	Группа 1 (n = 20)	Группа 2 (n = 27)	Группа 3 (n = 43)	p
СОИИ	1,42±0,58	1,15±0,37	1,30±0,47	1,63±0,66	0,0052
Кашель	1,76±0,75	1,35±0,49	1,67±0,78	2,00±0,76	0,0042
Ринит	1,41±0,54	1,40±0,50	1,48±0,58	1,37±0,54	0,7168
Боль в горле	1,63±0,63	1,60±0,60	1,63±0,69	1,65±0,61	0,9440
Головная боль	1,39±0,49	1,25±0,44	1,33±0,48	1,49±0,51	0,1554

*При парном сравнении по U-критерию Манна – Уитни с поправкой Бонферрони статистически значимые различия выявлены по СОИИ между группой 1 и группой 3 (p = 0,0037) и между группой 2 и группой 3 (p = 0,034), по кашлю – между группой 1 и группой 3 (p = 0,0010).

Таблица 7

**Осложнения, зарегистрированные у добровольцев, переносивших ОРВИ
в период наблюдения, абс. (%)**

Осложнение	Всего (n = 90)	Группа 1 (n = 20)	Группа 2 (n = 27)	Группа 3 (n = 43)	p*
Острый катаральный верхнечелюстной синусит	4/90 (4,44)	1/20 (5)	2/27 (7,4)	1/43 (2,3)	1,0
Острый гнойный верхнечелюстной синусит	5/90 (5,55)	1/20 (5)	1/27 (3,7)	3/43 (7)	1,0
Внебольничная пневмония	1/90 (1,11)	0/20 (0)	0/27 (0)	1/43 (2,3)	1,0
Всего	10/90 (11,1)	2/20 (10)	3/27 (11,1)	5/43 (11,6)	—

* Точный тест Фишера.

Наиболее часто встречались острые катаральные и гнойные синуситы, единичный случай внебольничной пневмонии зафиксирован в контрольной группе. При сравнении статистически значимых различий между группами не выявлено ($p > 0,05$).

Нежелательных явлений за период профилактического приема препарата риамовир, а также в последующие 15 дней наблюдения за добровольцами не выявлено, что свидетельствует о хорошей переносимости препарата.

Обсуждение

Результаты данного исследования продемонстрировали, что прием препарата риамовир статистически значимо снижал частоту развития ОРВИ по сравнению с контролем, при этом различий в оцениваемых показателях профилактической эффективности нуклеозидного аналога с суточной дозой препарата 250 мг/сут и 500 мг/сут не выявлено. Полученные результаты подтверждают возможность фармакологического воздействия на риск развития респираторных вирусных инфекций препаратами прямого противовирусного действия, ингибирующими вирусную РНК-зависимую РНК-полимеразу, что соответствует данным более ранних наблюдений [9–11]. Особый интерес представляет факт сохранения статистически значимого профилактического эффекта при приеме как 500 мг/сут, так и 250 мг/сут, что, вероятно, указывает на наличие порога «насыщения» противовирусного действия, за пределами которого дальнейшее повышение дозы не приводит к существенному усилению эффекта. При этом отмеченная тенденция к более выраженному влиянию дозы 500 мг на отдельные клинические проявления (длительность лихорадки, синдрома общей инфекционной интоксикации) позволяет предположить, что увеличение дозы может усиливать подавление вирусной репликации в раннем периоде инфекции.

Интересным является распределение случаев заболевания по срокам наблюдения. Несмотря на

то, что суммарная частота заболеваний в группах с препаратом риамовир была ниже, чем в группе контроля, различий в распределении случаев по периодам (≤ 15 против 16–30 сут) не отмечено. Этот результат можно трактовать двояко: с одной стороны, отсутствие выраженного смещения частоты заболеваний в первые 15 сут при приеме препарата может отражать ограничение статистической мощности анализа, учитывая относительно малое число заболевших в каждой подгруппе, с другой — выявленная во второй группе (250 мг/сут) тенденция к увеличению доли поздних случаев ($p = 0,05$) косвенно указывает на профилактический защитный эффект препарата, действующий преимущественно в период приема. Это наблюдение согласуется с фармакокинетическими характеристиками препарата риамовир, не обладающего кумулятивными свойствами и имеющего короткий период полувыведения: профилактический эффект препарата, вероятно, реализуется только при активном приеме, что следует учитывать при разработке схем экстренной медикаментозной профилактики в условиях длительной эпидемической напряженности.

Особого внимания заслуживают данные ПЦР-диагностики: в группе с приемом препарата риамовир 500 мг/сут частота выявления вирусных возбудителей в первые 15 сут была статистически значимо ниже, чем в контрольной группе (12,5% против 60,0%, $p = 0,038$), что может отражать подавление вирусной репликации до пороговых уровней обнаружения. Несмотря на то, что исследование не включало количественную ПЦР, медианные значения C_t оказались выше у получавших риамовир, что указывает на меньшую концентрацию вирусного генетического материала в биообразцах. В нашем исследовании основным этиологическим агентом выступал аденовирус серотипа 7 (AdV-B7), для которого ранее показана связь между уровнем вирусной нагрузки и выраженностью клинических проявлений [12]. Известно, что более низкие значения C_t ассоциируются с более тяжелым течением заболевания и длительной лихорадкой. В этой свя-

зи наблюдаемое смещение медианных St -значений в сторону более высоких у принимавших риамилловир участники исследования можно рассматривать как косвенный признак подавления вирусной репликации, согласующийся с меньшей выраженностью интоксикационного синдрома, лихорадки и менее тяжелым течением заболевания. Следовательно, можно предположить, что риамилловир оказывает профилактический эффект не только за счет снижения вероятности инфицирования, но и за счет уменьшения интенсивности репликации вируса у уже инфицированных лиц, приводя к субклиническим формам инфекции.

Полученные данные о клиническом течении ОРВИ демонстрируют, что применение препарата риамилловир сопровождалось статистически значимым уменьшением длительности лихорадочного периода и синдрома общей инфекционной интоксикации у заболевших, а также снижением выраженности кашля и общеинфекционных симптомов при сопоставимой общей длительности заболевания между группами. Эти наблюдения подтверждают возможную способность препарата модулировать течение вирусной инфекции даже при профилактическом режиме приёма. Вероятным механизмом этого эффекта является ограничение вирусной репликации в ранние сроки после заражения, что уменьшает цитопатическое воздействие вируса и системный воспалительный ответ. Подобные результаты ранее описаны для аналогов нуклеозидного ряда, ингибирующих вирусные полимеразы [13], однако для препаратов с универсальной активностью в отношении широкого круга возбудителей ОРВИ подобные клинические данные ранее отсутствовали.

Этиологическая структура выявленных инфекций (преобладание аденовируса типа 7) соответствует сезонной циркуляции в организованных коллективах. Примечателен факт, что случай COVID-19 зафиксирован только в контрольной группе, что может служить дополнительным аргументом в пользу универсальной активности препарата риамилловир в отношении различных РНК-вирусов. При этом частота осложнений (в первую очередь синуситов) не различалась между группами с разными дозировками препарата, что свидетельствует о безопасности и отсутствии негативного влияния на естественные механизмы иммунного ответа.

Немаловажным аспектом является благоприятный профиль безопасности: ни одного нежелательного явления зафиксировано не было, что отличает риамилловир от индукторов интерферона и иммуномодуляторов, часто ассоциирующихся с побочными эффектами при длительном применении. Это делает возможным использование препарата в минимальной суточной дозе 250 мг в профилактических целях без существенных рисков.

Следует отметить ряд обстоятельств, определяющих ограничения настоящего исследования и требующих учета при интерпретации полученных результатов. Прежде всего, исследование имело открытый характер, что могло потенциально влиять на восприятие и самооценку выраженности симптомов участниками. Несмотря на то, что данные дневников самонаблюдения собирались стандартизированно, субъективные параметры, такие как интенсивность кашля или выраженность синдрома общей инфекционной интоксикации, остаются чувствительными к информационному смещению, особенно в профилактических исследованиях, где участники осведомлены о приеме препарата.

Второе ограничение связано с критериями включения клинических случаев. В исследовании учитывались лица, у которых формировалась клинически выраженная симптоматика, требовавшая госпитализации и подтверждения диагноза. Это позволяет анализировать эпизоды клинически значимых заболеваний, но не отражает возможное наличие субклинических форм, которые могли остаться невыявленными. То есть представленные данные характеризуют профилактический эффект риамилловира именно в отношении манифестных форм ОРВИ.

Особое внимание следует уделить интерпретации St : данный показатель отражает количество копий вирусного генетического материала в пробе, но не является стандартизованным эквивалентом вирусной нагрузки. Различия в методике забора мазка, чувствительности реагентов, времени взятия образца относительно начала заболевания и типе целевого гена могут существенно влиять на результаты. Тем не менее, систематический сдвиг St в сторону более высоких значений у участников, принимавших риамилловир, можно рассматривать как косвенное указание на уменьшение концентрации вирусного генетического материала в мазках, что согласуется с наблюдаемым клиническим эффектом.

Наконец, временные и популяционные рамки исследования ограничивают возможности экстраполяции результатов. Набор проводился в летне-осенний период 2025 г. среди молодых мужчин, проживающих в условиях плотного коллективного размещения. Эти особенности определяют специфический инфекционный ландшафт с доминированием аденовирусной инфекции и не позволяют напрямую переносить полученные данные на другие возрастные и социальные группы, сезоны или структуры возбудителей.

Заключение

Профилактический приём препарата риамилловир в течение 15 дней статистически значимо

снижал частоту ОРВИ в организованном коллективе, уменьшал выраженность и длительность отдельных клинических симптомов при хорошем профиле безопасности. Полученные данные подтверждают целесообразность использования препарата риамилловир в качестве средства неспецифической медикаментозной профилактики ОРВИ в группах повышенного риска.

Литература

1. GBD 2021 Upper Respiratory Infections and Otitis Media Collaborators. Global, regional, and national burden of upper respiratory infections and otitis media, 1990–2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021 // *The Lancet Infectious Diseases*. — 2025. — Т. 25, № 1. — С. 36–51. — DOI: 10.1016/S1473-3099(24)00430-4.
2. World Health Organization. COVID-19 Global Risk Assessment, Version 8. — Geneva: World Health Organization, 2025. — Доступно по адресу: <https://www.who.int/publications/m/item/covid-19-global-risk-assessment>
3. Li Z.J., Zhang H.Y., Ren L.L., Lu Q.B., Ren X., Zhang C.H., Wang Y.F., Lin S.H., Zhang X.A., Li J., Zhao S.W., Yi Z.G., Chen X., Yang Z.S., Meng L., Wang X.H., Liu Y.L., Wang X., Cui A.L., Lai S.J., Jiang T., Yuan Y., Shi L.S., Liu M.Y., Zhu Y.L., Zhang A.R., Zhang Z.J., Yang Y., Ward M.P., Feng L.Z., Jing H.Q., Huang L.Y., Xu W.B., Chen Y., Wu J.G., Yuan Z.H., Li M.F., Wang Y., Wang L.P., Fang L.Q., Liu W., Hay S.I., Gao G.F., Yang W.Z.; Chinese Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Etiology of Respiratory Infection Surveillance Study Team. Etiological and epidemiological features of acute respiratory infections in China // *Nature Communications*. — 2021. — Vol. 12, No. 1. — P. 5026. — DOI: 10.1038/s41467-021-25120-6.
4. von Delft A., Hall M.D., Kwong A.D., et al. Accelerating antiviral drug discovery: lessons from COVID-19 // *Nature Reviews Drug Discovery*. — 2023. — Vol. 22, No. 10. — P. 721–741.
5. Luong Q.X.T., Hoang P.T., Ho P.T., Ayun R.Q., Lee T.K., Lee S. Potential Broad-Spectrum Antiviral Agents: A Key Arsenal Against Newly Emerging and Reemerging Respiratory RNA Viruses // *International Journal of Molecular Sciences*. — 2025. — Vol. 26, No. 4. — Art. 1481. — DOI: 10.3390/ijms26041481.
6. Sleijfer S., Bannink M., Van Gool A.R., Kruit W.H.J., Stoter G. Side effects of interferon- α therapy // *Pharmacy World and Science*. — 2005. — Vol. 27, No. 6. — P. 423–431.
7. Mesic A., Jackson E.K., Lalika M., Koelle D.M., Patel R.C. Interferon-based agents for current and future viral respiratory infections: A scoping literature review of human studies // *PLOS Global Public Health*. — 2022. — Vol. 2, No. 4. — Art. e0000231. — DOI: 10.1371/journal.pgph.0000231.
8. Moscona A. Neuraminidase inhibitors for influenza // *New England Journal of Medicine*. — 2005. — Vol. 353, No. 13. — P. 1363–1373. — DOI: 10.1056/NEJMra050740.
9. Сабитов А.У., Сорокин П.В., Дашутина С.Ю. Опыт профилактического применения препарата риамилловир в очагах коронавирусной инфекции (COVID-19) // *Терапевтический архив*. — 2021. — Т. 93, № 4. — С. 435–439. — DOI: 10.26442/00403660.2021.04.200751.
10. Сабитов А.У., Лioзнов Д.А., Жданов К.В., Тихонова Е.П., Эсауленко Е.В., Сорокин П.В. Результаты рандомизированного двойного слепого многоцентрового клинического исследования эффективности и безопасности применения препарата риамилловир для профилактики COVID-19. *Терапевтический архив*. 2024;96(3):229–234. DOI: 10.26442/00403660.2024.03.202652
11. Козлов К.В., Мальцев О.В., Касьяненко К.В., Сукачев В.С., Саулевич А.В., Карякин С.С., Дубровин А.Д., Смирнов Р.Н. Оценка профилактической эффективности нуклеозидного аналога риамилловира в отношении ОРВИ у лиц из организованного коллектива // *Терапевтический архив*. — 2024. — Т. 96, № 11. — С. 1035–1041. — DOI: 10.26442/00403660.2024.11.203024.
12. Zhang R., Goto T., Zhang X. Association of human adenovirus load and viral genotype diversity with respiratory disease severity in children: a systematic review and meta-analysis // *Translational Pediatrics*. — 2025. — Vol. 14, No. 4. — P. 671–682. — DOI: 10.21037/tp-2024-627.
13. Stevaert A., Groaz E., Naesens L. Nucleoside analogs for management of respiratory virus infections: mechanism of action and clinical efficacy // *Current Opinion in Virology*. — 2022. — Vol. 57. — Art. 101279. — DOI: 10.1016/j.coviro.2022.101279.

References

1. GBD 2021 Upper Respiratory Infections and Otitis Media Collaborators. Global, regional, and national burden of upper respiratory infections and otitis media, 1990–2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet Infect Dis*. 2025;25(1):36–51. doi:10.1016/S1473-3099(24)00430-4.
2. World Health Organization. COVID-19 Global Risk Assessment, Version 8. Geneva: World Health Organization; 2025. Available from: <https://www.who.int/publications/m/item/covid-19-global-risk-assessment>.
3. Li ZJ, Zhang HY, Ren LL, Lu QB, Ren X, Zhang CH, Wang YF, Lin SH, Zhang XA, Li J, Zhao SW, Yi ZG, Chen X, Yang ZS, Meng L, Wang XH, Liu YL, Wang X, Cui AL, Lai SJ, Jiang T, Yuan Y, Shi LS, Liu MY, Zhu YL, Zhang AR, Zhang ZJ, Yang Y, Ward MP, Feng LZ, Jing HQ, Huang LY, Xu WB, Chen Y, Wu JG, Yuan ZH, Li MF, Wang Y, Wang LP, Fang LQ, Liu W, Hay SI, Gao GF, Yang WZ; Chinese Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Etiology of Respiratory Infection Surveillance Study Team. Etiological and epidemiological features of acute respiratory infections in China. *Nat Commun*. 2021;12(1):5026. doi:10.1038/s41467-021-25120-6.
4. von Delft A, Hall MD, Kwong AD, et al. Accelerating antiviral drug discovery: lessons from COVID-19. *Nat Rev Drug Discov*. 2023;22(10):721–741. doi:10.1038/s41573-023-00869-2.
5. Luong QXT, Hoang PT, Ho PT, Ayun RQ, Lee TK, Lee S. Potential broad-spectrum antiviral agents: a key arsenal against newly emerging and reemerging respiratory RNA viruses. *Int J Mol Sci*. 2025;26(4):1481. doi:10.3390/ijms26041481.
6. Sleijfer S, Bannink M, Van Gool AR, Kruit WHJ, Stoter G. Side effects of interferon- α therapy. *Pharm World Sci*. 2005;27(6):423–431. doi:10.1007/s11096-005-1319-7.
7. Mesic A, Jackson EK, Lalika M, Koelle DM, Patel RC. Interferon-based agents for current and future viral respiratory infections: a scoping literature review of human studies. *PLOS Glob Public Health*. 2022;2(4):e0000231. doi:10.1371/journal.pgph.0000231.
8. Moscona A. Neuraminidase inhibitors for influenza. *N Engl J Med*. 2005;353(13):1363–1373. doi:10.1056/NEJMra050740.
9. Sabitov AU, Sorokin PV, Dashutina SYu. [Opit profilacticheskogo ispolzovania preparata riamilovir v ochagah coronavirusnoi infekcii (COVID-19)]. *Ter Arkh*. 2021;93(4):435–439. doi:10.26442/00403660.2021.04.200751.
10. Sabitov AU, Lioznov DA, Zhdanov KV, Tikhonova EP, Esaulenko EV, Sorokin PV. [Resultati randomizirivannogo dvoynogo slepogo mnogocentrovogo clinich-

eskogo issledovaniya effektivnosti i bezopasnosti primeneniya preparata riamilovir dlia profilaktiki COVID-19]. Ter. Arkh. 2024;96(3):229-234. DOI: 10.26442/00403660.2024.03.202652

11. Kozlov KV, Maltsev OV, Kasyanenko KV, Sukachev VS, Saulevich AV, Karyakin SS, Dubrovin AD, Smirnov RN. [Ocenka profilacticheskoi effektivnosti nucleozidnogo analoga riamilovir v otnoshenii ORVI u lic iz organizovannogo kolektiva]. Ter Arkh. 2024;96(11):1035 – 1041. doi:10.26442/00403660.2024.11.203024.

12. Zhang R, Goto T, Zhang X. Association of human adenovirus load and viral genotype diversity with respiratory disease severity in children: a systematic review and meta-analysis. Transl Pediatr. 2025;14(4):671 – 682. doi:10.21037/tp-2024-627.

13. Stevaert A, Groaz E, Naesens L. Nucleoside analogs for management of respiratory virus infections: mechanism of action and clinical efficacy. Curr Opin Virol. 2022;57:101279. doi:10.1016/j.coviro.2022.101279.

Авторский коллектив:

Козлов Константин Вагимович — начальник кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, д.м.н., профессор; тел.: +7-921-657-27-49, e-mail: kosttiak@mail.ru

Мальцев Олег Вениаминович — доцент кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, к.м.н., доцент; тел.: +7-921-395-37-12, e-mail: olegdzein-m@yandex.ru

Брянская-Касьяненко Кристина Валерьевна — преподаватель кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, к.м.н.; тел.: +7-911-262-06-33, e-mail: dr.snegur@gmail.com

Саулевич Андрей Валерьевич — преподаватель кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, к.м.н.; тел.: +7-911-753-54-18, e-mail: saulevich_andrei@mail.ru

Провторов Данила Валерьевич — слушатель ординатуры факультета руководящего медицинского состава Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова; тел.: +7-981-792-52-40, e-mail: provotorovd@bk.ru

Чепракова Валентина Анатольевна — старший научный сотрудник НИЛ (военной хирургии) НИО (экспериментальной медицины) НИЦ Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, к.м.н.; тел.: +7-904-337-89-43, e-mail: valechep@mail.ru

Луознов Дмитрий Анатольевич — директор Научно-исследовательского института гриппа им. А.А. Смородинцева, д.м.н.; тел.: 8(812)499-15-00, e-mail: office@influenza.spb.ru

Комиссаров Андрей Борисович — заведующий лабораторией молекулярной вирусологии Научно-исследовательского института гриппа им. А.А. Смородинцева; тел.: +7-921-927-37-29, e-mail: andrey.komissarov@influenza.spb.ru

Лобзин Юрий Владимирович — почетный президент Федерального научно-клинического центра инфекционных болезней, д.м.н., профессор, академик РАН, главный внештатный специалист по инфекционным болезням у детей Минздрава России и ФМБА России; тел.: 8(812)234-96-91, e-mail: niidi@niidi.ru

Жганов Константин Валерьевич — директор Федерального научно-клинического центра инфекционных болезней, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН; тел.: 8(812)234-96-91, e-mail: niidi@niidi.ru



КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МИКОПЛАЗМЕННОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ В ПЕРИОД 2021–2024 ГГ.

Н.С. Тянь¹, И.В. Бабаченко^{1,2}, Ю.В. Нестерова¹, Л.В. Горбачева¹, Л.В. Ткачёва², П.С. Суслопарова^{1,2}

¹Федеральный научно-клинический центр инфекционных болезней, Санкт-Петербург, Россия

² Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

Clinical and laboratory characteristics of mycoplasma infection in children during the period 2021–2024

N.S. Tian¹, I.V. Babachenko^{1,2}, Yu.V. Nesterova¹, L.V. Gorbacheva¹, L.V. Tkacheva², P.S. Susloparova^{1,2}

¹Federal Research and Clinical Center for Infectious Diseases, Saint-Petersburg, Russia

²Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Цель: охарактеризовать клинико-лабораторные и эпидемиологические особенности при респираторном микоплазмозе у детей в период 2021–2024 гг.

Материалы и методы: на базе клиники Федерально-го научно-клинического центра инфекционных болезней выполнено одноцентровое ретроспективное исследование в период 2021–2024 гг., включившее 236 педиатрических пациентов с лабораторно подтвержденной инфекцией, вызванной *M. pneumoniae*. Статистическая обработка данных проведена с использованием методов статистического анализа в программах Statistica 7.0, Microsoft Excel. Различия считали статистически достоверными при $p < 0,05$.

Результаты: уровень госпитализации был наиболее высоким в 2024 г. (53,0 %). Пик заболеваемости регистрировали в осенний период (44,1 %). В возрастной структуре преобладали дети школьного возраста (60,6 %). Пациенты поступали в стационар на поздних сроках заболевания — Ме 8 дней (IQR 5–13 дней), что свидетельствует о подостром течении инфекционного процесса. Контакт по острой респираторной инфекции отмечали в 1/4 случаев (25 %). В клинической картине доминировала лихорадка (Ме 38,9 °C (IQR 38,0–39,5 °C) длительностью 6 дней (IQR 2–9 дней), кашель развивался в 91,9 % случаев, преимущественно частый (51,3 %), сухой и/или малопродуктивный (62,3 %) длительностью 15 дней (IQR 11–21 день). Ведущей причиной госпитализации явилось поражение нижних дыхательных путей (83,9 %). В 2024 г. доминировал диагноз: «Внебольничная пневмония» (56,0 %), что достоверно чаще, чем в остальные годы ($p < 0,001$). В клиническом анализе крови в большинстве случаев не выявляли выраженных воспалительных изменений, а уровень С-реактивного белка в 46,2 % оставался в пределах нормы. Иммуноферментный анализ для установления этиологии заболевания использовали чаще (91,5 %), чем полимеразную цепную реакцию (61,9 %), что обусловлено поздними сроками госпитализации. В качестве этиотропной терапии преимущественно применяли макролиды, доксицилин как монотерапия назначался в 1,3 % случаев.

Abstract

Objective: to characterize the clinical, laboratory and epidemiological features of respiratory mycoplasmosis in children during the period 2021–2024.

Materials and methods: A single-center retrospective study was conducted at the Federal State Budgetary Institution Federal Research and Clinical Center for Infectious Diseases of the Federal Medical and Biological Agency of Russia during the period 2021–2024, including 236 pediatric patients with laboratory-confirmed infection caused by *M. pneumoniae*. Statistical data processing was performed using statistical analysis methods in Statistica 7.0 and Microsoft Excel. Differences were considered statistically significant at $p < 0.05$.

Results: The hospitalization rate was highest in 2024 (53.0 %). The peak incidence was recorded in the autumn (44.1 %). School-age children predominated in the age structure (60.6 %). Patients were admitted to hospital late in the course of the disease — Me 8 days (IQR 5–13 days), indicating a subacute course of the infection. Contact with an acute respiratory infection was noted in a quarter of cases (25 %). The clinical picture was dominated by fever (Me 38.9 °C (IQR 38.0–39.5 °C) lasting 6 days (IQR 2–9 days), cough developed in 91.9 % of cases, predominantly frequent (51.3 %), dry and/or unproductive (62.3 %) lasting 15 days (IQR 11–21 days). The leading cause of hospitalization was lower respiratory tract infection (83.9 %). In 2024, the most common diagnosis was "Community-Acquired Pneumonia" (56.0 %), which is significantly more common than in other years ($p < 0.001$). Clinical blood tests revealed no significant inflammatory changes in most cases, and C-reactive protein levels remained within normal limits in 46.2 %. ELISA was used more frequently (91.5 %) than PCR (61.9 %) to determine the etiology of the disease, due to the late stages of hospitalization. Macrolides were predominantly used as the etiological therapy, with doxycycline prescribed as monotherapy in 1.3 % of cases.

Conclusion: Clinical, epidemiological, and laboratory features of respiratory mycoplasmosis in children have been identified; however, further research is required to optimize approaches to diagnosis and treatment.

Заключение: выявлены клинико-эпидемиологические, лабораторные особенности респираторного микоплазмоза у детей, однако требуются дальнейшие исследования для оптимизации подходов к диагностике и лечению.

Ключевые слова: микоплазменная инфекция, *M. pneumoniae*, дети, пневмония, полимеразная цепная реакция, иммуноферментный анализ, антибактериальная терапия.

Введение

Микоплазменная инфекция является актуальной проблемой педиатрии и инфектологии, значимость которой обусловлена широкой повсеместной распространенностью, что приводит к значительному экономическому ущербу, сложностью клинической диагностики в связи с многообразием клинических проявлений, отсутствием патогномичных признаков. В детской популяции *M. pneumoniae* вызывает преимущественно поражения респираторного тракта, являясь лидирующим этиологическим фактором при внебольничных пневмониях у детей старше 5 лет и причиной 14–35% госпитализаций [1, 2].

Для микоплазменной инфекции характерны эпидемические подъемы каждые 3–7 лет длительностью до 2 лет, преимущественно в сентябре – декабре. С 2010 г. в Европе наблюдалось существенное увеличение числа инфекций, вызванных *M. pneumoniae*, особенно в северных регионах Европы. В этот же период подъем заболеваемости регистрировали в Китае, Израиле, Японии и многих других странах. Предполагается, что цикличность эпидемий микоплазменной инфекции связана с наличием 2 основных генетических групп *M. pneumoniae*, обозначаемых как подтип 1 и подтип 2 на основании различий в последовательностях повторяющихся элементов RepMP2/3 и RepMP4 в гене белка P1. Они иммунологически различны, циркуляция одного подтипа может вызывать временный коллективный иммунитет к нему, который сохраняется от 2 до 10 лет. Очередной подъем заболеваемости может быть связан с распространением другого подтипа *M. pneumoniae* [3]. Последний актуальный подъем микоплазменной инфекции регистрируется, начиная с 2023 г.

Характерно формирование очагов микоплазменной пневмонии, особенно в организованных коллективах. *M. pneumoniae* стабильно лидирует в качестве этиологического агента в очагах инфекции. Согласно данным Государственного доклада «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации», регистрировали спад количества очагов микоплазменной пневмонией в период пандемии COVID-19 с последующим подъемом, начиная

Key words: mycoplasma infection, *M. pneumoniae*, children, pneumonia, PCR, ELISA, antibacterial therapy.

с 2023 г. В 2024 г. было зафиксировано 254 очага групповой заболеваемости пневмонией, из них на долю микоплазменных пневмоний пришлось 89% (227 очагов) (рис. 1). По данным углубленных исследований штаммов *M. pneumoniae*, мутаций, обуславливающих устойчивость к антибиотикам или более агрессивное течение инфекции, не выявлено [4].

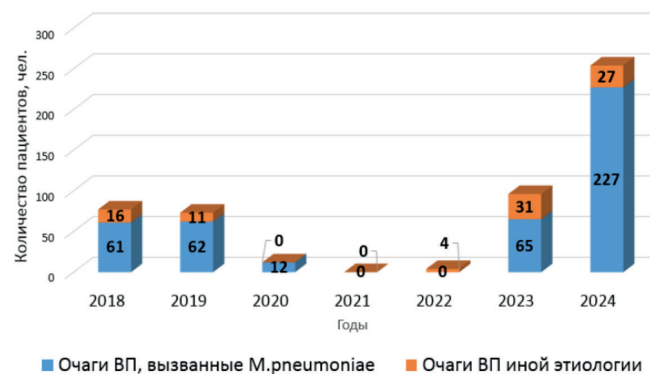


Рис. 1. Этиологическая структура очагов внебольничных пневмоний в РФ в период 2018 – 2024 гг.: ВП – внебольничная пневмония

Оценить истинный уровень заболеваемости микоплазменной инфекцией невозможно ввиду отсутствия официального учета и регистрации всех нозологических форм. Отмечаются трудности в диагностике респираторного микоплазмоза из-за особенностей возбудителя: клиническое сходство с респираторными вирусными инфекциями, недоступность практического применения микробиологического метода, неоднозначность трактовки серологического метода. Гипердиагностика микоплазменной инфекции, избыточные и длительные, необоснованные курсы антимикробной терапии приводят к росту антибиотикорезистентности (общий показатель 28% с колебаниями в зависимости от географической области) [5]. В систематическом обзоре и мета-анализе, посвященном уровню резистентности возбудителя к макролидам (2022) и включающему исследование в период 2000 – 2020 гг., приведены следующие показатели. В странах Азии регистрируют один из самых высоких показателей антибактериальной

резистентности — до 63%, в остальных частях света показатель значительно меньше и варьирует от 0 до 8,6% (Южная Америка — 0%, Европа и Океания — 3,0–3,3%, Северная Америка — 8,6%) [6]. В РФ проведено исследование по оценке количества резистентных к противомикробным препаратам штаммов *M. pneumoniae*, выделенных в период с 2005 по 2010 гг. Отмечался значительный рост резистентности возбудителя к эритромицину, азитромицину, кларитромицину в 2009/2010 гг. по сравнению с 2005/2006 гг. (более чем в 2 раза; различия статистически достоверны) [7].

Цель исследования — охарактеризовать клинико-лабораторные и эпидемиологические особенности при респираторном микоплазмозе у детей в период 2021–2024 гг.

Материалы и методы исследования

На базе клиники Федерального научно-клинического центра инфекционных болезней (ФНКЦИБ) выполнено одноцентровое ретроспективное исследование в период 2021–2024 гг. Объектами исследования были 236 пациентов в возрасте от 1 месяца до 17 лет включительно, экстренно госпитализированные в стационар. Критерий включения в исследование: лабораторно подтвержденная инфекция, вызванная *M. pneumoniae*.

Диагноз «Респираторный микоплазмоз» устанавливали на основании выделения ДНК *M. pneumoniae* из верхних дыхательных путей (ВДП) методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) или антигена методом иммуноцитохимии (ИЦХ) или при обнаружении специфических антител класса IgM в крови методом иммуноферментного анализа (ИФА).

При оценке изменений в лабораторных показателях, а именно в клиническом, биохимическом анализах крови, использовали референсные значения производителей тест-систем с учетом возрастных особенностей.

Статистическая обработка данных проведена с использованием методов статистического анализа при помощи стандартных статистических пакетов программ Statistica 7.0, Microsoft Excel. Проверка количественных данных на нормальность распределения выполнена с использованием W-критерия Шапиро — Уилка, Колмогорова — Смирнова с поправкой Лиллиефорса. Так как распределение показателей было отличным от нормального, данные представлены в виде медианы (Me) с интерквартильным размахом (IQR). Достоверность различий между количественными признаками оценивали с помощью непараметрических критериев Манна — Уитни и Краскела — Уоллиса, между качественными — критерия χ^2 Пирсона с поправкой Йейтса. Взаимосвязь ко-

личественных признаков определяли с использованием коэффициента корреляции Спирмена. Значение коэффициента корреляции оценивали по шкале Чеддока (0–0,3 — очень слабая сила связи; 0,3–0,5 — слабая; 0,5–0,7 — средняя; 0,7–0,9 — сильная (высокая); 0,9–1,0 — очень сильная (очень высокая). Различия считали статистически достоверными при уровне значимости $p < 0,05$. Поправки по методу Бонферрони применяли при проведении множественных сравнений.

Результаты исследования

Распределение частоты госпитализаций пациентов с микоплазменной инфекцией за анализируемый период было следующим: в 2021 г. в стационар поступили 33 ребенка (14,0%), далее в 2022 г. зафиксировано снижение уровня госпитализаций ($n = 9$; 3,8%) с последующим приростом показателя до 69 человек в 2023 г. (29,2%) и до 125 в 2024 г. (53,0). Максимальный уровень заболеваемости регистрировали в осенний период ($n = 104$; 44,1%) (рис. 2).

Медиана возраста госпитализированных составила 9 лет (IQR 4–13 лет). В возрастной структуре преобладали дети школьного и подросткового возраста ($n = 143$; 60,6%). Доля детей первого года жизни составляла всего 2,1% ($n = 5$). Различия в возрасте пациентов в разные годы статистически достоверны ($p = 0,0064$). Дети, госпитализированные в 2021 г., были достоверно младше поступивших в стационар в 2024 г. (Me 5 лет (IQR 3–8 лет) против Me 10 лет (IQR 6–13 лет, $p = 0,004$) (рис. 3).

Среди госпитализированных пациентов доминировали девочки (1,2:1).

Пациенты поступали в стационар на 8-й день заболевания (IQR 5–13 дней), без статистически значимых различий по годам ($p = 0,67$). В первые 3 дня болезни госпитализировались только 12,3% детей ($n = 29$) с респираторным микоплазмозом, в то время как с 4-го по 7-й день практически в 3 раза больше ($n = 83$; 35,2%), на 2-й неделе — 28,8% ($n = 68$), что свидетельствует о подостром течении заболевания. 56 пациентов (23,7%) обращались на более поздних сроках (с 3-й недели заболевания и позднее).

Длительность лихорадки на момент поступления в стационар составила 5 дней (IQR 2–8 дней), без достоверных различий по годам ($p = 0,12$).

Половина пациентов получала антибактериальную терапию на догоспитальном этапе ($n = 118$; 50%). Преобладавало назначение пенициллинового ряда ($n = 39$; 16,5%), макролиды и цефалоспорины применяли с одинаковой частотой (по $n = 23$; 9,7%). Назначение 2 антибактериальных препаратов отмечали в 26 случаях (11,0%), доминировало использование пенициллинов с цефалоспоридами ($n = 11$; 4,7%). 4 ребенка (1,7%) получали по 3 антибактериальных препарата в различных комби-

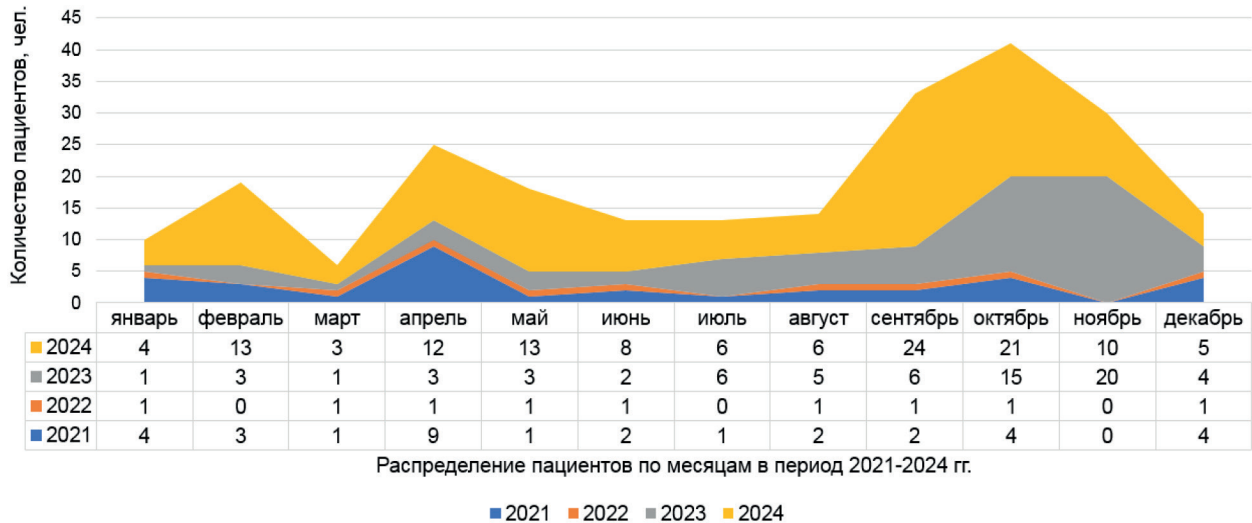


Рис. 2. Помесячное распределение госпитализированных с респираторным микоплазмозом детей в период 2021 – 2024 гг.

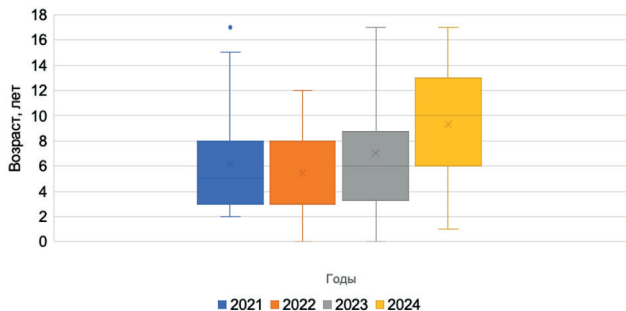


Рис. 3. Возрастная структура госпитализированных детей (2021 – 2024 гг.)

нациях. 3 пациента не вспомнили наименование антибиотика, в связи с чем группу препарата уточнить не удалось. Медиана длительности антибактериальной терапии на догоспитальном этапе составила 5 дней (IQR 3 – 7 дней) с размахом до 17 дней. Выявлена прямая средняя корреляционная связь между длительностью приема антибактериальных препаратов и длительностью заболевания и лихорадки на момент госпитализации ($r = 0,505$, $p < 0,05$ и $r = 0,512$, $p < 0,05$ соответственно).

Контакт по острой респираторной инфекции в семье фиксировали у 19,5% детей ($n = 46$), что в 3,5 раза чаще, чем в организованном коллективе ($n = 13$; 5,5%).

Дети переносили заболевание в среднетяжелой форме в 96,6% случаев ($n = 228$). Лечение 8 пациентов (3,4%) в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии было обусловлено тяжестью сопутствующего заболевания, развитием дыхательной недостаточности (ДН) 1 – 2 степени.

Длительность госпитализации составила 9 дней (IQR 7 – 11 дней), без достоверных различий по годам ($p = 0,34$).

Одной из доминирующих жалоб была лихорадка $38,9^{\circ}\text{C}$ (IQR $38,0 - 39,5^{\circ}\text{C}$) – длительностью 6 дней (IQR 2 – 9 дней). Статистически значимых различий при анализе показателей в разные годы не выявлено ($p > 0,05$). У 12,3% пациентов ($n = 29$) температура тела не повышалась.

Кашель отмечался в 91,9% случаев ($n = 217$), ринит – в 82,6% ($n = 195$). Превалировал частый ($n = 121$; 51,3%), сухой и/или малопродуктивный характер ($n = 147$; 62,3%) кашля. Коклюшеподобный кашель отмечался у 46 детей (19,5%): приступообразного характера – у 32 детей (13,6%), до рвоты – у 22 (9,3%). Из них у 1/4 пациентов подтверждено сочетанное течение респираторного микоплазмоза с коклюшем ($n = 12$). Длительность кашля составила 15 дней (IQR 11 – 21 день), что согласуется с литературными данными [8], ринита – 8 дней (IQR 3 – 13 дней), без достоверных различий по годам ($p > 0,05$).

Ведущей причиной госпитализаций явилось поражение нижних дыхательных путей различной локализации ($n = 198$; 83,9%). В 2021 – 2024 гг. доминировала внебольничная пневмония ($n = 100$; 42,4%), практически в 2 раза реже отмечали острый обструктивный бронхит ($n = 55$; 23,3%). На долю острого простого бронхита приходилось 10,6% случаев ($n = 25$), ларинготрахеита – 7,2% ($n = 17$). Среди нозологических форм в 2021 г. превалировал острый обструктивный бронхит ($n = 19$; 58% от общего количества госпитализированных за 2021 г. пациентов), в 2024 г. – внебольничная пневмония (56,0%), что достоверно чаще, чем в остальные анализируемые годы ($p < 0,001$) (рис. 4).

Пневмония достоверно реже, чем бронхит, сопровождалась наличием бронхообструктивного синдрома у обследованных детей ($p < 0,001$).

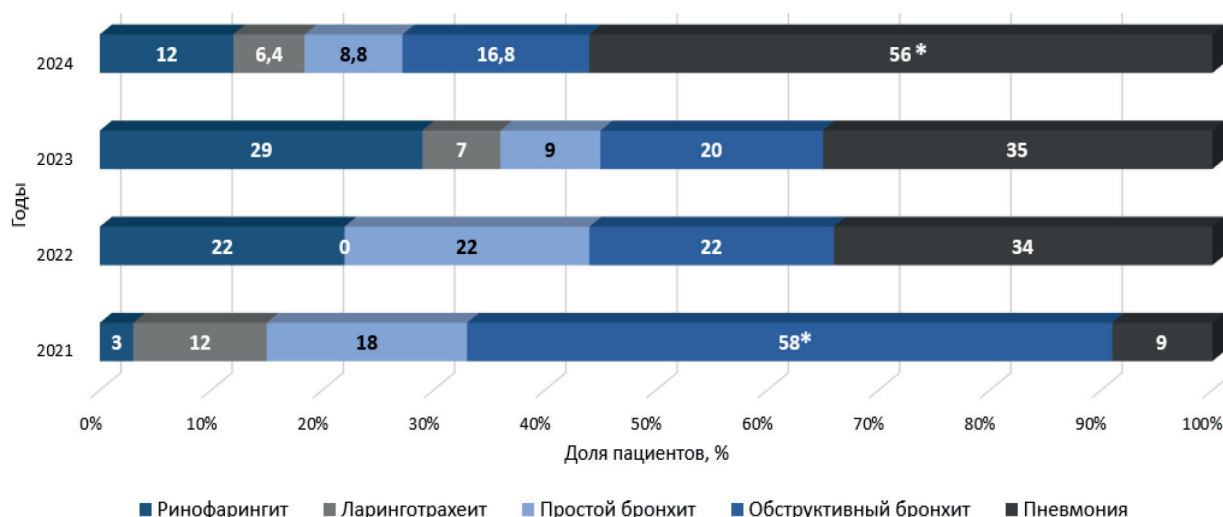


Рис. 4. Структура поражения дыхательных путей у госпитализированных пациентов ($n = 236$): * $p < 0,001$ при сравнении пациентов с одинаковой нозологией в анализируемый и остальные годы

При внебольничной пневмонии в период 2021 – 2024 гг. ($n = 100$) доминировал односторонний характер поражения: правостороннюю регистрировали у 45 пациентов (45%), левостороннюю – у 40 (40%). Чаще фиксировали очаги в нижних долях (при правосторонней – $n = 24$; 24%, при левосторонней – $n = 27$; 27%). Комбинированное поражение нескольких долей в пределах одного легкого выявляли в редких случаях. При правосторонней пневмонии превалировало средне- и нижнедолевое поражение ($n = 5$; 5%) (рис. 5). Значимых различий в долевой структуре поражений при одностороннем течении процесса не обнаружено.

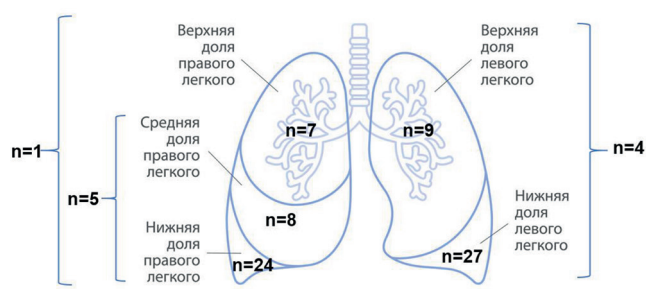


Рис. 5. Характер поражения легких при внебольничной пневмонии, вызванной *M. pneumoniae*

Двустороннюю пневмонию отмечали значительно реже ($n = 15$; 15%). Зачастую в воспалительный процесс вовлекались нижние доли легких: без поражения остальных – $n = 4$; 4%; в ассоциации с верхними долями – $n = 3$; 3% и средней – $n = 4$; 4%. В единичных случаях выявлена изолированная двусторонняя верхнедолевая пневмония ($n = 1$; 1%) и сочетанное поражение всех 3 долей ($n = 1$; 1%).

Поражение 1 и 2 сегментов отмечали в 22% ($n = 22$) и 28% ($n = 28$) случаев соответственно. У 26% пациентов ($n = 26$) регистрировали вовлече-

ние в воспалительный процесс 3 сегментов и более.

В 82% случаев ($n = 82$) при физикальном обследовании выявляли локальные изменения, подтвержденные методами инструментальной диагностики.

Течение внебольничной пневмонии осложнилось формированием ателектаза у 4 пациентов (4%) и у 3 – плеврита (3%).

Острый средний отит и синусит регистрировали в 13,6% ($n = 32$) и 11,4% соответственно ($n = 27$). Осложнения в виде развития дыхательной недостаточности (ДН) отмечали в 13,1% случаев, из них 1 степени – в 10,6% ($n = 25$), 2 степени – в 2,5% ($n = 6$).

Вялость отмечали у 32,6% ($n = 77$) госпитализированных пациентов.

Периферическая лимфаденопатия зафиксирована в половине случаев ($n = 128$; 54,2%); чаще – в 2021 г. ($n = 24$; 73%) и 2024 г. ($n = 73$; 58,4%), реже – в 2022 г. ($n = 4$; 44%) и 2023 г. ($n = 27$; 39%, что достоверно меньше, чем в остальные анализируемые годы – $p = 0,005$). По локализации наиболее часто отмечали увеличение шейной группы лимфатических узлов ($n = 103$; 41,9%), значительно реже – подчелюстных ($n = 8$; 3,4%). Одновременное увеличение этих 2 групп лимфоузлов выявляли у 6,4% пациентов ($n = 15$). В единичных случаях у детей увеличивались затылочные, надключичные лимфоузлы вместе с шейной группой ($n = 2$; 1%). Гепатомегалия была характерна для 11,4% пациентов ($n = 27$), спленомегалия – 1,3% ($n = 3$).

Синдром инфекционной экзантемы отмечали у 7,6% детей ($n = 18$), уточнить генез которой удалось в 3% случаев ($n = 7$): внезапная экзантема ($n = 2$), экстраинтестинальный иерсиниоз ($n = 2$), парвовирусная инфекция ($n = 1$), ветряная оспа ($n = 1$), herpes labialis ($n = 1$).

В клиническом анализе крови в большинстве случаев не выявляли выраженных воспалительных изменений (рис. 6). Лейкоцитоз отмечали в 14% случаев, сегментоядерный нейтрофилез — в 33,9%, что в 3,3 раза чаще, чем палочкоядерный (10,2%). Выявлена прямая сильная связь между уровнем лейкоцитов и абсолютным содержанием нейтрофилов ($r=0,839$, $p<0,05$). Лейкоцитоз был более характерен для детей дошкольного возраста 2–6 лет ($n=15$; 20,3%), чем для школьников 7–17 лет включительно ($n=16$; 10,7%), без значимых достоверных различий ($p=0,084$). Тромбоцитоз регистрировали у 11% пациентов, достоверно чаще среди детей первого года жизни, чем среди остальных возрастных групп ($n=7$; 54% против $n=19$; 8,5%, $p<0,001$). Повышение уровня скорости оседания эритроцитов (СОЭ) зафиксировано в половине случаев ($n=122$; 51,7%; Ме 17 мм/ч (IQR 10–23 мм/ч)).

Сопоставление уровней тромбоцитов, лейкоцитов, абсолютного и относительного содержания лимфоцитов, сегментоядерных и палочкоядерных нейтрофилов, моноцитов, СОЭ в период 2021–2024 гг. не выявило достоверных различий ($p>0,05$). При одновременном сравнении абсолютного значения нейтрофилов в оцениваемых 4 группах (2021–2024 гг.) уровень значимости составил 0,0435. Однако при попарном сопоставлении только в группах 2022 и 2023 гг. обнаружены различия ($p=0,024$), превышающие пороговый уровень $p=0,0083$, принятый с учетом поправки Бонферрони при проведении множественного сравнения.

Повышение уровня С-реактивного белка (СРБ) отмечали более чем в половине случаев ($n=127$; 53,8%), при этом до 45 мг/л — у 42,4% пациентов

($n=100$). Значительно реже значение показателя регистрировали в интервале от 46 мг/л до 100 мг/л и от 101 мг/л и выше ($n=13$; 5,5% и $n=14$; 5,9% соответственно). Выявлена прямая средняя корреляционная связь между уровнем СРБ и выраженностью лихорадки ($r=0,504$, $p<0,05$), обратная средняя с относительным содержанием лимфоцитов ($r=-0,532$, $p<0,05$) и обратная слабая с абсолютным ($r=-0,378$, $p<0,05$), а при анализе корреляции СРБ с нейтрофилами (абсолютное значение и уровень сегментоядерных клеток) зафиксирована прямая слабая связь ($r=0,410$, $p<0,05$).

Среди таких показателей, как СРБ, АЛТ, ЛДГ, КФК, КФК-МВ, не выявлено значимых различий в зависимости от года госпитализации ($p>0,05$). Достоверные различия выявлены при анализе уровня АСТ ($p=0,0078$) в период 2021, 2023–2024 гг. 2022 г. был исключен из статистического анализа ввиду малой выборки пациентов ($n=1$). В 2024 г. уровень АСТ (25 ЕД/л (IQR 21–33 г/л)) был достоверно меньше, чем в 2021 г. (37 ЕД/л (IQR 27–53 ЕД/л); $p=0,005$) и 2023 г. (33 ЕД/л (IQR 23–48 ЕД/л); $p=0,012$). Однако во всех сравниваемых группах значимого превышения нормальных значений показателя не было.

Выбор метода этиологической диагностики зависел от сроков заболевания на момент госпитализации. В связи с поздними сроками болезни чаще назначали ИФА крови ($n=216$; 91,5%), чем ПЦР отделяемого из ВДП ($n=146$; 61,9%). У 28% ($n=66$) пациентов выполнено определение антигена возбудителя из мазка из ротоглотки методом ИЦХ. В 7,6% ($n=4$) получен положительный результат, у 1 ребенка (1,5%) — сомнительный. На рисунке 7 представлены результаты этиологической диагностики в зависимости от сроков заболевания

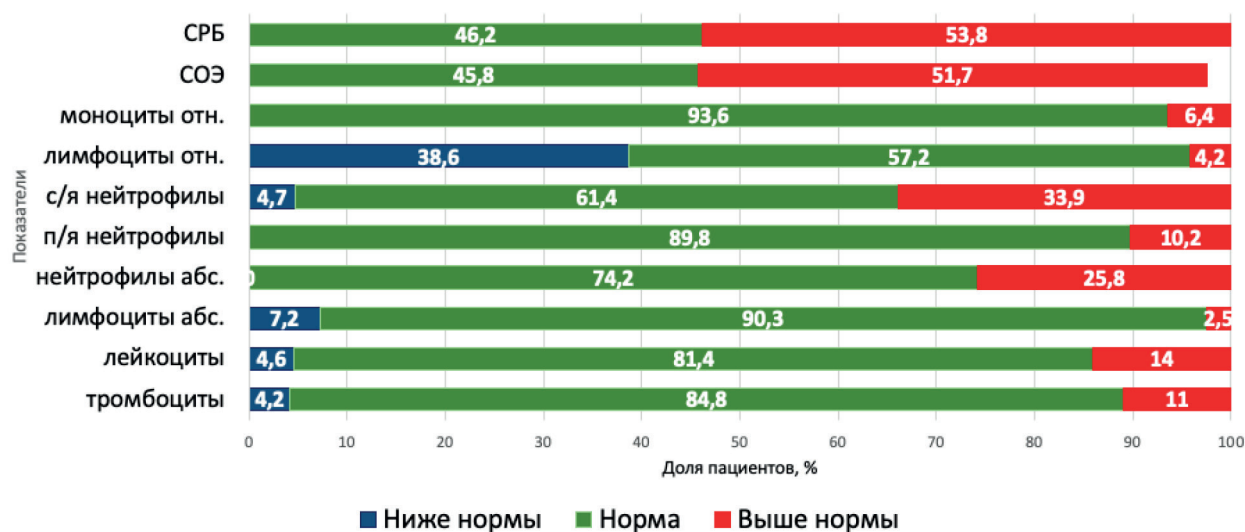


Рис. 6. Изменения лабораторных показателей при респираторном микоплазмозе ($n=236$)

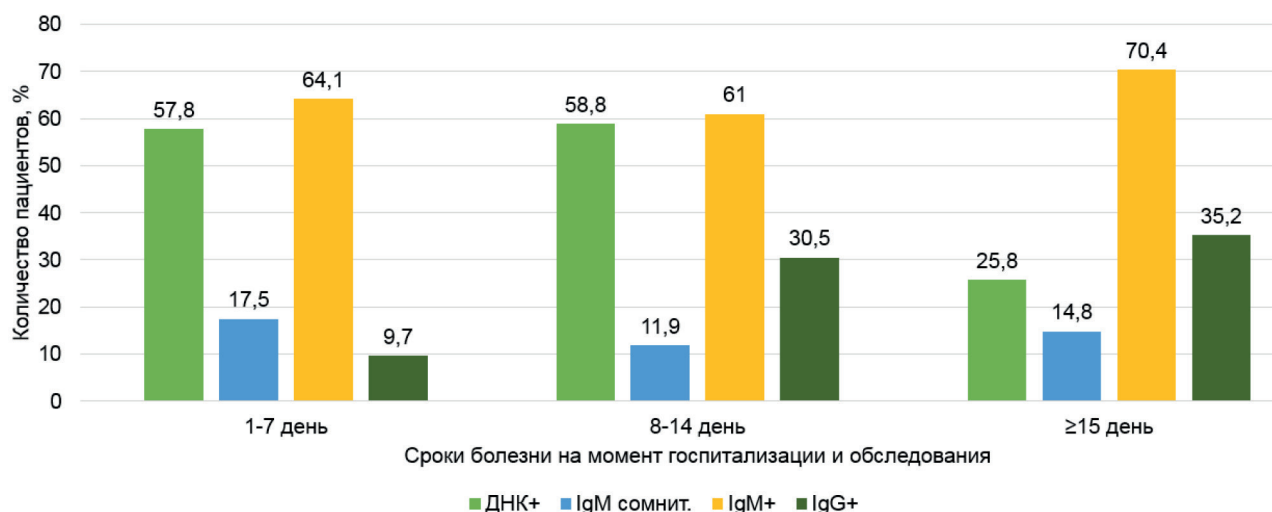


Рис. 7. Этиологическая диагностика респираторного микоплазмоза у госпитализированных пациентов (n = 236)

на момент госпитализации и обследования. На 1-й и 2-й неделях заболевания диагноз практически с одинаковой частотой устанавливали при выявлении ДНК *M.pneumoniae* методом ПЦР (57,8% на 1-й неделе и 58,8% на 2-й неделе). Начиная с 3-й недели заболевания, в 2 раза снизилась частота детекции нуклеиновых кислот возбудителя (25,8%), что достоверно реже, чем при обследовании на более ранних сроках ($p = 0,014$ и $p = 0,015$ при сравнении с результатами обследования на 1-й и 2-й неделях болезни соответственно). Независимо от сроков заболевания, обнаружение специфических антител класса IgM сохранялось на высоком уровне (64,1% на 1-й неделе, 61,0% на 2-й неделе и, начиная с 3-й недели, до 70,4%). В 11,9–17,5% случаев уровень IgM был сомнительный. Определение антител класса IgG на 1-й неделе заболевания регистрировали только в 9,7% случаев, с нарастанием на 2-й, 3-й неделях и позднее до 30,5–35,2%. Таким образом, использование ПЦР для верификации микоплазменной инфекции информативно в первые 2 недели заболевания, в то время как использование ИФА возможно на любых сроках. Опре-

деление уровня антител класса IgG может быть рекомендовано, начиная со 2-й недели заболевания.

При обследовании детей (n = 227) на респираторные вирусы методом ПЦР в 87,7% случаев результат был отрицательный (n = 199). Среди верифицированных патогенов преобладали риновирус (n = 10; 4,4%) и респираторно-синцитиальный вирус (РСВ) (n = 6; 2,6%), реже выделяли парагрипп (n = 4; 1,8%). В единичных случаях выявляли метапневмовирус (n = 2; 0,9%), бокавирус, аденовирус (по n = 1; 0,44%) и вирусно-вирусные сочетания РСВ с бокавирусом и риновирусом, аденовирус с парагриппом 1 типа и риновирусом (по n = 1; 0,44%).

Сочетанное течение респираторного микоплазмоза с хламидиозом отмечалось у 12,3% (n = 29). Диагноз был установлен на основании определения ДНК *Chlamydia pneumoniae* в ВДП методом ПЦР или специфических IgM в крови методом ИФА.

Проведен анализ применяемой антибактериальной терапии (табл.). Особенности в зависимости от года госпитализации не выявлено. Преоб-

Таблица

Антибактериальная терапия при респираторном микоплазмозе у госпитализированных пациентов

Группа препаратов	2021 (n = 33)	2022 (n = 9)	2023 (n = 69)	2024 (n = 125)	2021 – 2024 (n = 236)
Макролиды	11 / 33%	4 / 44%	23 / 33%	43 / 34,4%	81 / 34,3%
Цефалоспорины	3 / 9%	2 / 22%	5 / 7%	5 / 4%	15 / 6,4%
Пенициллины	3 / 9%	0	1 / 1%	0	4 / 1,7%
Доксицилин	1 / 3%	0	0	2 / 1,6%	3 / 1,3%
Цефалоспорины + макролиды	9 / 27%	2 / 22%	28 / 41%	47 / 37,6%	86 / 36,4%
Пенициллины + макролиды	2 / 6%	1 / 11%	8 / 12%	22 / 17,6%	33 / 14,0%
Цефалоспорины + доксицилин	0	0	0	1 / 0,8%	1 / 0,4%

Окончание таблицы

Группа препаратов	2021 (n = 33)	2022 (n = 9)	2023 (n = 69)	2024 (n = 125)	2021 – 2024 (n = 236)
Пенициллины + тетрациклин	0	0	1 / 1%	0	1 / 0,4%
Цефалоспорины + пенициллины + макролиды	0	0	1 / 1%	2 / 1,6%	3 / 1,3%
Цефалоспорины + макролиды + тетрациклин	0	0	0	1 / 0,8%	1 / 0,4%

ладало назначение макролидов в качестве монотерапии или в сочетании с цефалоспоридами (n = 81; 34,3% и n = 86; 36,4% соответственно).

В качестве патогенетической терапии ингаляции с бронхолитиками использовали в 65,3% случаев (n = 154), с топическими глюкокортикостероидами – в 30,1% (n = 71), прием муколитиков был показан 61,4% пациентов (n = 145). Ввиду тяжести дыхательной недостаточности системные глюкокортикостероиды назначали 4 детям (1,7%), дотацию увлажненного кислорода – 15 (6,4%).

Обсуждение

Микоплазменная инфекция как актуальная проблема XXI в. вызывает интерес ученых по всему миру, что приводит к волнообразному росту публикационной активности, обусловленному эпидемическими подъемами (рис. 8) [9].

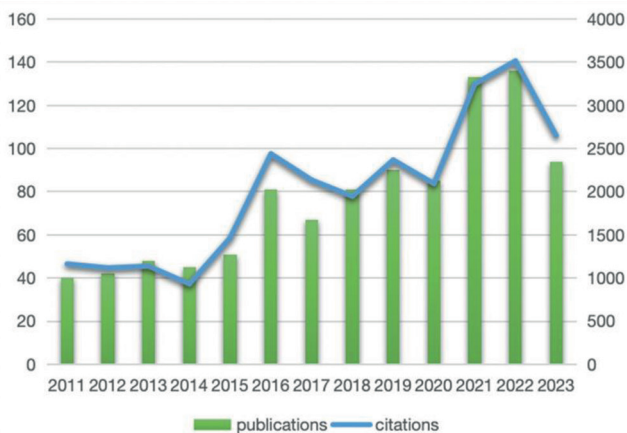


Рис. 8. Публикационная активность на тему «Микоплазменная пневмония» среди англоязычной литературы (2011 – 2023 гг.)

С учетом очередного подъема заболеваемости с 2023 г., новые публикации появляются активнее. Количество русскоязычных публикаций на тему «Микоплазменная инфекция» растет, начиная с 2021 г. (n = 20), достигая 34 научных трудов в незавершенном 2025 г.

С учетом повсеместной циркуляции возбудителя, склонности к изменчивости, высокой частоте заболеваемости в детской популяции, для выявления особенностей в актуальном эпидемическом сезоне мы провели собственное исследование, ох-

ватившее период 2021 – 2024 гг. По нашим данным, характер течения микоплазменной инфекции, клиническая картина соответствуют классическому представлению о респираторном микоплазмозе.

Согласно литературным данным, в возрастной структуре преобладают дети старше 5 лет, подростки [1, 2], что отражено и в нашей работе. Однако Кремплевской С.П. и др. (2021), проанализировавшими эпидемический сезон 2020 – 2021 гг., выявлено преобладание детей в возрасте от 1 до 3 лет включительно среди пациентов с микоплазменной пневмонией [10]. Согласно данным Центров по контролю и профилактике заболеваний США (Centers for Disease Control and Prevention, CDC), в последние годы имеет место тенденция к росту заболеваемости в группе детей 2–4 лет (показатель сопоставим с таковым в группе пациентов 5–17 лет) [11]. Это свидетельствует о необходимости повышения настороженности в диагностике микоплазменной инфекции у детей раннего возраста.

Обращает на себя внимание высокая доля антибактериальной терапии на догоспитальном этапе – каждому второму пациенту (50%), с превалированием применения пенициллинового ряда (16,5%), а также назначением 2 (11%) или 3 (4,7%) препаратов, в том числе нерациональное сочетание пенициллинов с цефалоспоридами (4,7%). Максимальная зарегистрированная длительность курса антибиотиков составила 17 дней. Учитывая рост антибиотикорезистентности возбудителей, в том числе *M. pneumoniae*, это требует обсуждения с врачами первичного звена дифференциальной диагностики респираторного микоплазмоза с другими респираторными инфекциями, в том числе вызванными бактериальными патогенами, активного внедрения лабораторной диагностики в период эпидемического подъема для выбора верной тактики стартовой антибактериальной терапии.

Трудности диагностики микоплазменной инфекции обусловлены ограниченностью и несовершенством методов этиологической верификации возбудителя. Так, ПЦР, характеризующаяся высокой специфичностью, может давать положительный результат в периоде реконвалесценции за счет длительной персистенции возбудителя, в то время

как обнаруженные специфические антитела класса IgM к *M. pneumoniae* позволяют установить диагноз в 63,6–97,5% при обследовании при поступлении и через 1 неделю госпитализации. Принимая во внимание возможность получения отрицательного результата серологического исследования при обращении на ранних сроках заболевания, верно установить диагноз в большем количестве случаев позволит использование метода «парных сывороток»: двукратное увеличение IgM или четырехкратное увеличение IgG между острой фазой и периодом реконвалесценции. Butpech T. (2025) et al. в своей работе приходят к выводу, что для точной диагностики микоплазменной инфекции недостаточно полагаться на одно лабораторное обследование, оптимальным является комбинация ПЦР и ИФА (определение IgM), что обеспечит эффективную раннюю диагностику [12]. Пациентам, госпитализированным в клинику ФНКЦИБ, ПЦР назначали реже, чем ИФА (61,9% против 91,5%). Одновременное использование обоих методов отмечали в 41,5% случаев, что повышало вероятность быстро установить верный диагноз.

Все включенные в наше исследование пациенты получали лечение с положительной динамикой, что позволило сделать вывод о доброкачественном течении заболевания, ответе на антибактериальную терапию и, вероятно, отсутствии резистентных к макролидам штаммов *M. pneumoniae*.

Заключение

Для респираторного микоплазмоза характерна осенняя сезонность. В возрастной структуре преобладали дети школьного возраста. У пациентов отмечался длительный кашель (М_е 15 дней (IQR 11–21 день), в 19,5% случаев коклюшеподобного характера. В топике поражений доминировала внебольничная пневмония, наибольшее число случаев которой регистрировали в 2024 г. Преобладал односторонний характер поражения (85% случаев), очаги располагались преимущественно в нижних долях легких. При лабораторном обследовании чаще отмечали нейтрофилез, повышение СОЭ. Уровень СРБ в большинстве случаев оставался в пределах нормальных значений (46,2%) или его увеличение не превышало 45 мг/л (42,4% детей). Лидирующим методом этиологического подтверждения диагноза был ИФА, что обусловлено поздними сроками госпитализации. Использование ПЦР для верификации респираторного микоплазмоза информативно в первые 2 недели заболевания, в то время как использование ИФА возможно на любых сроках. Определение уровня антител класса IgG целесообразно, начиная со 2-й недели заболевания. Требуется дальнейшее исследование различных аспектов микоплазменной инфекции с учетом возрастания заболеваемости,

изменений в возрастной структуре, роста антибиотикорезистентности для контроля инфекционного процесса.

Литература

1. Клинические рекомендации «Пневмония (внебольничная)» [Internet] / Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава РФ. — 2025. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/714_2 (дата обращения 15.09.2025).
2. Козырев Е.А. Клинико-этиологическая характеристика внебольничной пневмонии у детей : дис. ... канд. мед. наук : 3.1.22 / Козырев Евгений Александрович. — СПб., 2023. — 156 с.
3. Рачина С. А., Купрюшина О. А., Яснева А. С. И др. Что мы знаем о микоплазменной пневмонии? // Практическая пульмонология. — 2023. — № 3. — С. 20–30. DOI: 10.24412/2409-6636-2023-13021.
4. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2024 году: Государственный доклад. — М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2025. — 424 с.
5. Pereyre S., Goret J., Bébéar C. Mycoplasma pneumoniae: current knowledge on macrolide resistance and treatment. Front Microbiol. 2016;7:974. DOI: 10.3389/fmicb.2016.00974
6. Global prevalence of resistance to macrolides in *Mycoplasma pneumoniae*: a systematic review and meta-analysis. G.Wang, P.Wu, R.Tang, W.Zhang. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2022;77(9);2353–2363. DOI: 10.1093/jac/dkac170.
7. Щетинин Е.В. Новые аспекты лабораторной диагностики респираторного микоплазмоза / Е.В. Щетинин, М.В. Батурина, В.А. Батулин // Медицинский алфавит. Современная лаборатория. — 2012. — № 3. — С. 14–17.
8. Разуваев О.А. Диагностика и профилактика пневмоний микоплазменной этиологии у детей: автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.09 / Разуваев Олег Александрович. — Воронеж, 2018. — 24 с.
9. Research status and challenges of *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children: A bibliometric and visualization analysis from 2011 to 2023. Liu C., Wang R., Ge S. et al. Medicine. 2024;103(11);e37521. DOI: 10.1097/MD.00000000000037521.
10. Особенности течения и терапии респираторного микоплазмоза у детей в эпидемический сезон 2020–2021 гг. / С.П. Кремлевская, А.Д. Музыка, Е.Ю. Солдатова и др. // Вопросы практической педиатрии. — 2021. — № 16 (3). — С. 37–46. DOI: 10.20953/1817-7646-2021-3-37-46.
11. Mycoplasma pneumoniae Infection Surveillance and Trends [Internet]. URL: <https://www.cdc.gov/mycoplasma/php/surveillance/index.html> (дата обращения 15.09.2025).
12. Butpech T., Tovichien P. Mycoplasma pneumoniae pneumonia in children. World J Clin Cases. 2025;13(5):99149. DOI: 10.12998/wjcc.v13.i5.99149.

References

1. Klinicheskie rekomendatsii «Pnevmoniya (vnebol'nichnaya)» [Internet] / Odobreno Nauchno-prakticheskim Sovetom Minzdrava RF. — 2025. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/714_2 (data obrashcheniya 15.09.2025).
2. Kozыrev E.A. Kliniko-etiological characteristics of community-acquired pneumonia in children : dis. ... kand. med. nauk : 3.1.22 / Kozыrev Evgeniy Aleksandrovich. — SPb., 2023. — 156 s.
3. Rachina S. A., Kupryushina O. A., Yasneva A. S. I dr. Chto my znayem o mikoplazmennoy pnevmonii? // Prakticheskaya pul'monologiya. — 2023. — №3. — S.20-30. DOI: 10.24412/2409-6636-2023-13021.

4. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2024 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2025. 424 с.
5. Pereyre S., Goret J., Bébéar C. Mycoplasma pneumoniae: current knowledge on macrolide resistance and treatment. *Front Microbiol.* 2016;7:974. DOI: 10.3389/fmicb.2016.00974
6. Global prevalence of resistance to macrolides in *Mycoplasma pneumoniae*: a systematic review and meta-analysis. G.Wang, P.Wu, R.Tang, W.Zhang. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* 2022;77(9);2353–2363. DOI: 10.1093/jac/dkac170.
7. Shchetinin E.V. Novye aspekty laboratornoy diagnostiki respiratornogo mikoplazmoza/ E.V. Shchetinin, M.V. Baturina, V.A. Baturin// *Meditsinskiy al'favit. Sovremennaya laboratoriya.* 2012.- №3.- S. 14–17.
8. Razuvaev, O.A. Diagnostika i profilaktika pnevmoniy mikoplazmennoy etiologii u detey: avtoref. dis. ... kand. med. nauk : 14.01.09 / Razuvaev Oleg Aleksandrovich. — Voronezh, 2018. — 24 s.
9. Research status and challenges of Mycoplasma pneumoniae pneumonia in children: A bibliometric and visualization analysis from 2011 to 2023. Liu C., Wang R., Ge S. et al. *Medicine.* 2024;103(11);e37521. DOI: 10.1097/MD.00000000000037521.
10. Osobennosti techeniya i terapii respiratornogo mikoplazmoza u detey v epidemicheskiy sezon 2020–2021 gg./ Kreplevskaya S.P., Muzyka A.D., Soldatova E.Yu. i dr.// *Voprosy prakticheskoy pediatrii.* 2021.- 16(3).- S.37–46. DOI: 10.20953/1817-7646-2021-3-37-46.
11. Mycoplasma pneumoniae Infection Surveillance and Trends [Internet]. URL: <https://www.cdc.gov/mycoplasma/php/surveillance/index.html> (дата обращения 15.09.2025).
12. Butpech T., Tovichien P. Mycoplasma pneumoniae pneumonia in children. *World J Clin Cases.* 2025;13(5):99149. DOI: 10.12998/wjcc.v13.i5.99149.

Авторский коллектив:

Тян Наталья Сергеевна — младший научный сотрудник научно-исследовательского отдела капельных инфекций Федерального научно-клинического центра инфекционных болезней, к.м.н.; тел.: 8(812)234-29-87, +7-952-387-18-62, e-mail: tiannatalia94@yandex.ru

Бабаченко Ирина Владимировна — заведующий научно-исследовательским отделом капельных инфекций Федерального научно-клинического центра инфекционных болезней; профессор кафедры инфекционных заболеваний у детей ФП и ДПО Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)234-29-87, e-mail: babachenko-doc@mail.ru

Нестерова Юлия Васильевна — заведующий дифференциально-диагностическим отделением Федерального научно-клинического центра инфекционных болезней, к.м.н.; тел.: 8(812) 234-29-87, e-mail: neste.julia@mail.ru

Горбачева Любовь Владимировна — врач-инфекционист дифференциально-диагностического отделения Федерального научно-клинического центра инфекционных болезней; тел.: 8(812)234-29-87, e-mail: gorbacheva.lv@mail.ru

Ткачёва Лидия Витальевна — клинический ординатор кафедры инфекционных заболеваний у детей ФП и ДПО Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета; тел.: +7-994-404-94-92, e-mail: Lidiya_tkacheva_ru@mail.ru;

Суслопарова Полина Сергеевна — лаборант-исследователь научно-исследовательского отдела нейроинфекций и органической патологии нервной системы Федерального научно-клинического центра инфекционных болезней; клинический ординатор кафедры инфекционных заболеваний у детей ФП и ДПО Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета; тел.: 8(812) 234-29-87, +7-910-678-12-81, e-mail: polly1.8@yandex.ru



СООТНОШЕНИЕ ГЕНОТИПОВ ВИРУСА ГЕПАТИТА С У ПАЦИЕНТОВ С HCV-ИНФЕКЦИЕЙ В САНКТ-ПЕТЕРБУРГЕ В 2024–2025 Г.

Д.А. Гусев^{1,2}, Н.В. Дунаева^{1,2}, А.Е. Сафонова^{1,2}

¹Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина, Санкт-Петербург, Россия

²Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия

The ratio of hepatitis C virus genotypes in patients with HCV infection in St. Petersburg in 2024–2025

D.A. Gusev^{1,2}, N.V. Dunaeva^{1,2}, A.E. Safonova^{1,2}

¹ Clinical Infectious Diseases Hospital named after S.P. Botkin, Saint-Petersburg, Russia

² National Medical Research Center named after V.A. Almazov, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Соотношение генотипов вируса гепатита С (HCV) в Российской Федерации и на территории отдельных регионов — динамический процесс, требующий проведения регулярных исследований внутри каждого субъекта страны. Особую актуальность такие исследования приобрели в условиях широкого доступа пациентов с HCV-инфекцией к современной противовирусной терапии.

Цель: проанализировать в динамике соотношение различных генотипов HCV у пациентов с HCV-инфекцией в Санкт-Петербурге в 2024–2025 гг., а также оценить гендерно-возрастные показатели и выраженность фибротических изменений печени.

Материалы и методы: в ретроспективное сплошное срезное исследование включены все пациенты с хронической HCV-инфекцией, которым назначалась противовирусная терапия в Клинической инфекционной больнице им. С.П. Боткина с 01.01.2024 по 31.12.2025 (n=4122). В изученный период противовирусная терапия проводилась с применением различных противовирусных препаратов (генотип-специфичных и пангенотипных), в соответствии с действующими клиническими рекомендациями Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Результаты: в 2024 г. частота 3а генотипа составила 37,6 %, 1b — 50,8 %, 1а — 3,7 %, 2 — 7,5 %, неverified — 0,4 %, микст-генотипы не зарегистрированы, в 2025 г. показатели были следующими: 3а — 46,8 %, 1b — 37,8 %, 1а — 5,1 %, 2 — 9,9 %, неverified — 0,2 %, микст-генотипы — 0,1 % ($\chi^2=71,244$, $p<0,001$).

Пациенты с различными генотипами значимо различались по возрасту: самыми молодыми были пациенты с 1а генотипом — 45 (41; 50) лет, за ними следовали пациенты с 3а генотипом — 49 (44; 56) лет, 1b генотипом — 56 (47; 65) лет, 2 генотипом — 57 (49; 66) лет (H-критерий Краскала — Уоллиса 323,881, $p<0,001$). В 2025 г. пациенты были несколько моложе, чем в 2024 г.: 51 (45; 60) год против 52 (45; 62) лет (U-критерий Манна — Уитни 1917299,0, $p=0,015$). Незначительно преобладали мужчины — 53 %, женщины составили 47 %. В динамике в 2025 г. по отношению к 2024 г. значимого изменения соотношения мужчин/женщин не произошло. Фиброз 0–1 стадии выявлен у 50,3 %, 2 стадии — у 27,4 %, 3 стадии — у 10,5 %, 4 стадии — у 3,8 %, 5 стадии — у 0,5 %.

Abstract

The ratio of hepatitis C virus (HCV) genotypes in the Russian Federation and in individual regions is a dynamic process that requires regular research within each region of the country. Such studies have become particularly relevant in the context of widespread access of patients with HCV infection to modern antiviral therapy.

The aim of the study was to analyze the dynamics of the ratio of different HCV genotypes in patients with HCV infection in St. Petersburg in 2024–2025, as well as to evaluate gender and age indicators and the severity of liver fibrotic changes. Materials and methods. The retrospective continuous cross-sectional study included all patients with chronic HCV infection who were prescribed antiviral therapy (HTP) at the Botkin Clinical Infectious Diseases Hospital from 01.01.2024 to 31.12.2025 (n=4122). During the studied period, antiviral therapy was performed using various antiviral drugs (genotype-specific and pangenotypic), in accordance with current clinical guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation.

Results. In 2024, the frequency of genotype 3a was 37.6 %, 1b — 50.8 %, 1a — 3.7 %, 2 — 7.5 %, unverified — 0.4 %, mixed genotypes were not registered. In 2025— 3a — 46.8 %, 1b — 37.8 %, 1a — 5.1 %, 2 — 9.9 %, unverified — 0.2 %, mixed — 0.1 % ($\chi^2=71.244$, $p<0.001$). Patients with different genotypes significantly differed in age: the youngest were patients with genotype 1a, 45 (41; 50) years old, followed by patients with genotype 3a, 49 (44; 56) years old, genotype 1b, 56 (47; 65) years old, and genotype 2, 57 (49; 66) years (Kruskal-Wallis H 323,881, $p<0.001$). In 2025, patients were slightly younger than in 2024: 51 (45; 60) years old versus 52 (45; 62) years old (Mann-Whitney U 1917299.0, $p=0.015$). Men slightly prevailed — 53 %, women made up 47 %. There was no significant change in the male/female ratio in 2025 compared to 2024. Fibrosis of stage 0–1 was detected in 50.3 %, stage 2 — 27.4 %, stage 3 — 10.5 %, stage 4 — 11.8 %. In 2025, compared to 2024, the number of patients with 0–1 fibrosis decreased and increased with other stages of fibrosis ($\chi^2=10.943$, $p=0.012$).

Conclusion. A decrease in the proportion of patients with genotype 1b and an increase in patients with genotype 3a over the period 2024–2025 was revealed, with a slight increase in the proportion of genotypes 2 and 1a, as well as a decrease in the dynamics of patient age, the absence of sig-

4 стадии — у 11,8%. В 2025 г. по отношению к 2024 г. снизилось количество пациентов с фиброзом 0–1 и увеличилось с другими стадиями фиброза ($\chi^2=10,943$, $p=0,012$).

Заключение: выявлено снижение в динамике 2024–2025 гг. доли пациентов с 1b генотипом и нарастание пациентов с 3a генотипом, при небольшом приросте доли 2 и 1a генотипов, а также снижение в динамике возраста пациентов, отсутствие значимых изменений гендерной структуры, увеличение доли пациентов с умеренной и выраженными стадиями фиброза. Снижение доли 1b генотипа, вероятно, связано с более широким лечением пациентов с 1b генотипом вируса гепатита С в 2024 г.

Ключевые слова: вирус гепатита С, хронический гепатит С, генотип вируса гепатита С, возраст, фиброз.

Введение

Вирус гепатита С (HCV) филогенетически неоднороден — проведенные к настоящему времени исследования позволили выделить 8 генотипов и более 67 субтипов [1, 2], имеющих неравномерную географическую распространенность [3]. В Российской Федерации, по данным Регистра больных вирусными гепатитами, преобладают 1b (50,4%) и 3a (30,3%) генотипы, доля 2 генотипа составляет 15,1%, подтипа ВГС 1a — 3,9% [4]. Географическая распространенность генотипов внутри Российской Федерации и в различных эпидемиологических и возрастных группах — динамический процесс [5–7]. В Санкт-Петербурге, согласно исследованию, выполненному Г.Ф. Трифионовой и др., включавшему 700 пациентов, прошедших в дневном стационаре Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина углубленное обследование в 2016–2022 гг., в 51,6% случаев определен 1b генотип, в 33,4% — 3a, в 9% — 2, в 4,3% — 1a, в 0,7% — смешанный вариант (1b–1a–4; 3a–2; 1b–2; 1b–3a) [8].

Динамическое изучение соотношения генотипов вируса гепатита С в различных регионах страны приобрело особую актуальность в условиях широкого доступа пациентов с HCV-инфекцией к современной противовирусной терапии (ПВТ) начиная с 2024 г. Результаты мониторинга влияют на формирование бюджета и последующую закупку генотип-специфических и пангенотипных противовирусных препаратов в рамках Федерального проекта по борьбе с гепатитом С.

Цель исследования — проанализировать в динамике соотношение различных генотипов HCV среди населения Санкт-Петербурга в 2024–2025 гг., а также оценить гендерно-возрастные показатели и выраженность фибротических изменений печени.

Материалы и методы исследования

В ретроспективное сплошное срезное исследование были включены все пациенты с хроническим гепатитом С, которым назначалась ПВТ

nificant changes in the gender structure, and an increase in the proportion of patients with moderate and severe stages of fibrosis. The decrease in the proportion of genotype 1b is probably related to the wider treatment of HCV genotype 1b patients in 2024.

Key words: hepatitis C virus, chronic hepatitis C, hepatitis C virus genotype, age, fibrosis.

хронического гепатита С в Клинической инфекционной больнице им. С.П. Боткина с 01.01.2024 по 31.12.2025 ($n=4122$). В целях избегания статистических ошибок, связанных с дроблением групп и образованием низких частот, часть пациентов в процессе исследования была исключена (рис. 1)

В изученный период противовирусная терапия проводилась с применением различных противовирусных препаратов (генотип-специфических и пангенотипных) в соответствии с действующими клиническими рекомендациями Министерства здравоохранения Российской Федерации [9].

Генотипирование HCV проводилось в вирусологической лаборатории Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина. Стадию фиброза определяли методом ультразвуковой эластографии ($n=3958$). В 151 случае (3,7%) фиброз рассчитан с помощью индекса Fib-4.

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета статистических программ SPSS 27.0. Качественные данные представлены в виде абсолютных величин и долей. Количественная переменная «Возраст» представлена в виде медианы и 25;75 квартилей, т.к. проверка распределения на соответствие нормальному критерию Колмогорова — Смирнова с поправкой Лиллиефорса показало, что распределение отличается от нормального. Качественные признаки сравнивали критерием χ^2 Пирсона, количественные — критерием Краскала — Уоллиса для нескольких независимых выборок или U-критерием Манна — Уитни для 2 независимых выборок. Значимыми считали различия при $p \leq 0,05$.

Результаты исследования

В течение 2 исследуемых лет (2024–2025 гг.) у пациентов с HCV-инфекцией в Санкт-Петербурге практически с одинаковой частотой встречались 3a генотип — 43,2% ($n=1781$) и 1b генотип — 42,9% ($n=1769$), 2 генотип зарегистрирован в 9,0% ($n=371$), 1a — в 4,6% ($n=188$), в 2 случаях зарегистрированы микст-гепатиты 1a/1b, и в 11 случаях верифицировать генотип не удалось (генотип не



Рис. 1. Дизайн исследования: ВГС — вирус гепатита С, ХГС — хронический гепатит С, ПВТ — противовирусная терапия

соответствовал 1a, 1b, 2 или 3 генотипам). Распределение генотипов по годам исследуемого периода

статистически значимо различалось ($\chi^2 = 71,244$, $p < 0,001$), данные представлены на рисунке 2.

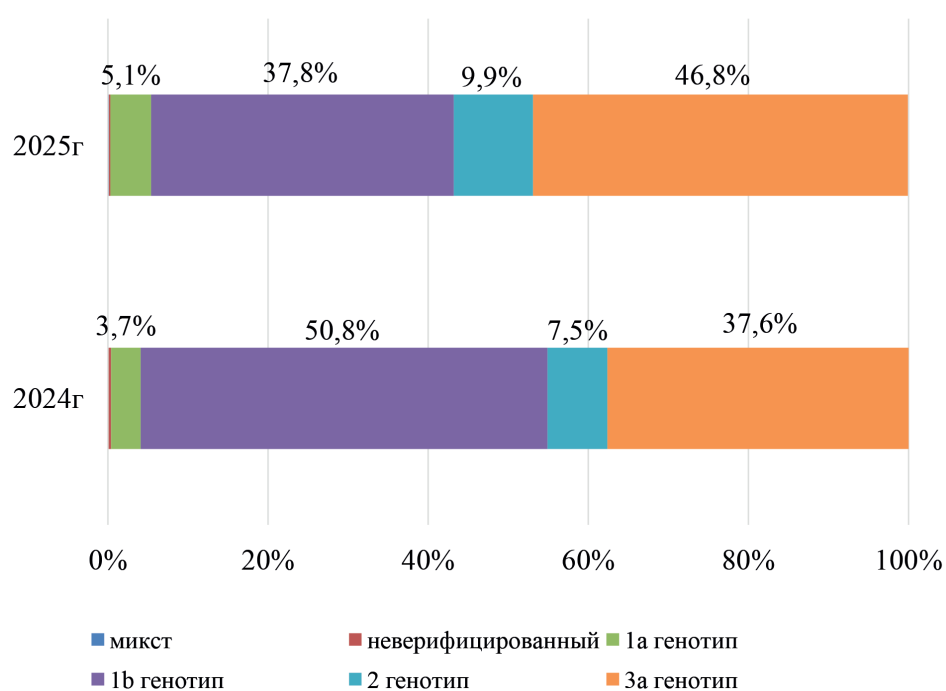


Рис. 2. Распределение частоты генотипов вируса гепатита С в 2024 и 2025 гг., $\chi^2 = 71,244$, $p < 0,001$ (n = 4122)

В связи с крайне малым количеством пациентов с неverified генотипом ($n=11$) и микст-генотипами ($n=2$), а также отсутствием значимого влияния на последующие статистические расчеты, пациенты с неverified генотипом и микст-генотипами были исключены из дальнейшего анализа.

В скорректированной выборке ($n=4109$) остались пациенты в возрасте от 18 до 92 лет, Ме (25;75%) — 52 (45;61) года. Как видно из представленных данных, возраст пациентов в 2025 г. был несколько меньшим (рис. 3).

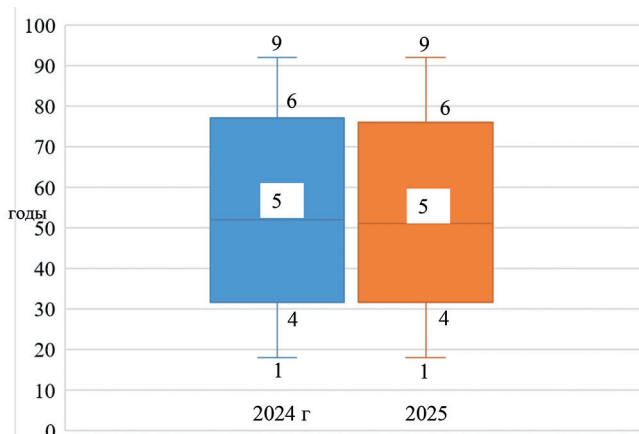


Рис. 3. Динамика возрастной структуры выборок пациентов с хроническим гепатитом С в 2024 и 2025 гг., U-критерий Манна — Уитни 1917299,0, $p=0,015$ ($n=4109$)

Пациенты с различными генотипами также значительно различались по возрасту (H-критерий Краскала — Уоллиса 323,881, $p<0,001$). Самыми молодыми были пациенты с 1a генотипом, медиана возраста которых составила 45 лет, за ними следовали пациенты с 3a генотипом — медиана возраста 49 лет, пациенты с 1b генотипом — 56 лет, и замыкающей группой были пациенты

с 2 генотипом — 57 лет. Раздельный анализ пациентов 2024 г. и 2025 г. продемонстрировал аналогичную ситуацию — пациенты с различными генотипами значительно различались по возрасту как в 2024 г. (H-критерий Краскала — Уоллиса 111,845, $p<0,001$), так и в 2025 г. (H-критерий Краскала — Уоллиса 215,508, $p<0,001$) (табл. 1).

Попарное сравнение распределений возрастов в группе с конкретным генотипом в 2025 г. по отношению к группе с аналогичным генотипом 2024 г. значимого изменения не выявило: $p=0,143$ для 1a генотипа, $p=0,511$ для 1b генотипа, $p=0,105$ для 2 генотипа и $p=0,078$ для 3a генотипа (см. табл. 1).

В группе включенных в исследование пациентов незначительно преобладали мужчины — 53% ($n=2170$), женщины составили 47% ($n=1939$). Доминирование мужчин в 2025 г. по отношению к 2024 г. несколько увеличилось, однако статистической значимости изменения не достигли (рис. 4).

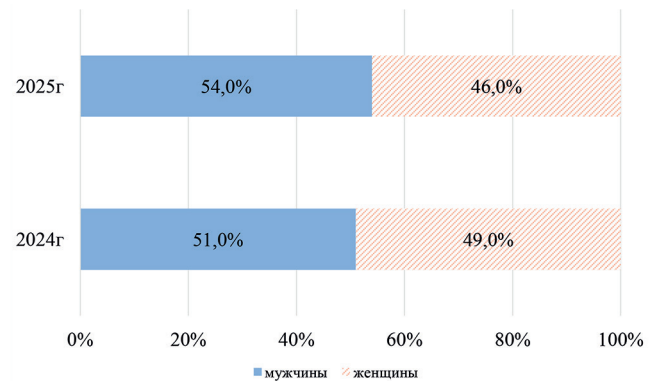


Рис. 4. Динамика гендерной структуры выборки в 2024 и 2025 гг., $\chi^2=3,345$, $p=0,067$ ($n=4109$)

Между генотипом и полом выявлена значимая взаимосвязь как в общей группе ($\chi^2=74,264$, $p<0,001$), так и в каждом исследуемом году. В группах с 1b и 2 генотипами преобладали женщины, а в группах с 1a и 3a — мужчины (табл. 2). При анализе динамики соотношения мужчин/женщин

Таблица 1

Возрастная характеристика пациентов с различными генотипами, $n=4109$

Генотип	Общая группа ($n=4109$) Ме (25;75%)	2024 г. ($n=1603$) Ме (25;75%)	2025 г. ($n=2506$) Ме (25;75%)	Сравнение 2024 и 2025 гг.
1a	45 (41; 50)	44 (40; 49)	46 (41; 50)	$U=4312$ $p=0,143$
1b	56 (47; 65)	55 (46; 65)	56 (47; 65)	$U=395993$ $p=0,511$
2	57 (49; 66)	59 (51; 66)	55 (48; 66)	$U=13557$ $p=0,105$
3a	49 (44; 56)	50 (44; 57)	49 (44; 55)	$U=337081$ $p=0,078$
Значимость	$H=323,881$ $p<0,001$	$H=111,845$ $p<0,001$	$H=215,508$ $p<0,001$	

в группах с различными генотипами в 2025 г. по отношению к 2024 г. не было выявлено статистически значимых изменений: $p=0,234$ для 1a генотипа, $p=0,292$ для 1b генотипа, $p=0,347$ для 2 генотипа и $p=0,657$ для 3a генотипа (табл. 2).

151 пациенту (3,7%) ультразвуковая эластография не выполнялась. В целях уменьшения количества групп и исключения статистических ошибок, связанных с малыми частотами, для дальнейшего исследования пациенты, которым ультразвуковая эластография не выполнялась, были исключены из исследования. Исключение данных пациентов значимо не повлияло на статистические расчеты. В итоговой общей группе пациентов ($n=3958$), 1/5 пациентов (22,3%) достигли выраженного фиброза или цирроза печени: 0–1 стадия – 50,3% ($n=1989$), 2 стадия – 27,4% ($n=1086$), 3 стадия – 10,5% ($n=414$), 4 стадия – 11,8% ($n=469$). В 2025 г. по отношению к 2024 г. значимо снизилось количество пациентов с фиброзом 0–1 стадии за счет нарастания пациентов со 2, 3 и 4 стадиями (рис. 5).

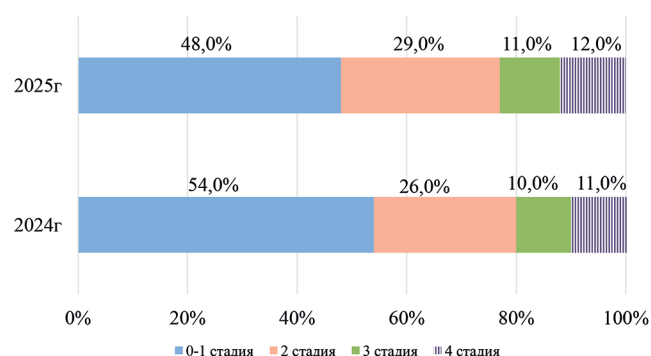


Рис. 5. Динамика распределения выборки по стадиям фиброза в 2024 и 2025 гг., $\chi^2=10,943$, $p=0,012$ ($n=3958$)

Выявлены значимые различия в частоте стадий фиброза при различных генотипах ($\chi^2=63,373$, $p<0,001$). Аналогичная ситуация выявлена и при раздельном анализе 2024 г. ($\chi^2=60,231$, $p<0,001$) и 2025 г. ($\chi^2=27,292$, $p=0,001$) (табл. 3). При анализе динамики соотношения 0–1/2/3/4 стадий фиброза в группах с различными генотипами в 2025 г. по отношению к 2024 г. значимая динамика выявлена в группе пациентов с 1a генотипом ($p=0,040$) и 1b генотипом ($p=0,001$). В первом случае (у пациентов с 1a генотипом) произошло снижение частоты 0–1 стадии фиброза и нарастание 3, во втором (у пациентов с 1b генотипом) также выявлено снижение 0–1 стадии фиброза при равномерном нарастании всех остальных стадий (см. табл. 3).

Обсуждение

В проведенном исследовании 3a генотип HCV встречался в 43,2% случаев, 1b – в 42,9%, 2 генотип – в 9,0%, 1a – в 4,6%. Особый интерес представляет выявленная динамика распределения пациентов по генотипам в 2025 г. по отношению к 2024 г. Так, частота 1b генотипа снизилась с 50,8% до 37,8%, а частота 3a генотипа выросла с 37,6% до 46,8%, небольшой рост также был отмечен в группах пациентов с 1a (с 3,7 до 5,1%) и 2 генотипом (с 7,5% до 9%). Полученные данные по 2024 г. согласуются с данными Г.Ф. Трифоновой и др., которые в 2016–2022 гг. на базе Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина в 51,6% случаев определили 1b генотип, в 33,4% – 3a [8]. При этом в 2025 г. соотношение различных генотипов вируса гепатита С у пациентов с HCV-инфекцией в Санкт-Петербурге существенно поменялось. Данная ситуация может быть связана, прежде всего, с активной реализацией в городе Федерального

Таблица 2

Гендерная характеристика пациентов с различными генотипами, $n=4109$

Генотип	Пол	Общая группа ($n=4109$) % (n)	2024 г. ($n=1603$) % (n)	2025 г. ($n=2506$) % (n)	Сравнение 2024 и 2025 гг.
1a	Мужчины	65 (123)	59 (35)	68 (88)	$\chi^2=1,416$ $p=0,234$
	Женщины	35 (65)	41 (24)	32 (41)	
1b	Мужчины	47 (824)	45 (370)	48 (454)	$\chi^2=1,111$ $p=0,292$
	Женщины	53 (945)	55 (448)	52 (497)	
2	Мужчины	46 (171)	50 (60)	44 (111)	$\chi^2=0,883$ $p=0,347$
	Женщины	54 (200)	50 (61)	56 (139)	
3a	Мужчины	53 (1052)	58 (353)	59 (699)	$\chi^2=0,197$ $p=0,657$
	Женщины	41 (729)	42 (252)	41 (477)	
Значимость		$\chi^2=74,264$ $p<0,001$	$\chi^2=25,689$ $p<0,001$	$\chi^2=48,773$ $p<0,001$	

Таблица 3

**Характеристика пациентов с различными генотипами
по выраженности фибротических изменений в печени, n=3951**

Генотип	Фиброз, стадия	Общая группа (n = 3958) % (n)	2024 г. (n = 1522) % (n)	2025 г. (n = 2436) % (n)	Сравнение 2024 и 2025 гг.
1a	0–1	56 (102)	67 (37)	52 (65)	$\chi^2 = 8,291$ $p = 0,040$
	2	22 (39)	20 (11)	22 (28)	
	3	12 (21)	2 (1)	16 (20)	
	4	11 (19)	11 (6)	10 (13)	
1b	0–1	55 (935)	60 (461)	51 (474)	$\chi^2 = 17,440$ $p = 0,001$
	2	26 (438)	24 (189)	27 (249)	
	3	9 (156)	9 (67)	10 (89)	
	4	10 (172)	7 (57)	12 (115)	
2	0–1	56 (200)	55 (64)	56 (136)	$\chi^2 = 0,846$ $p = 0,839$
	2	28 (101)	31 (36)	27 (65)	
	3	10 (35)	9 (10)	10 (25)	
	4	7 (24)	6 (7)	7 (17)	
3a	0–1	44 (752)	44 (253)	44 (499)	$\chi^2 = 6,517$ $p = 0,089$
	2	30 (508)	27 (155)	31 (353)	
	3	12 (202)	12 (67)	12 (135)	
	4	15 (254)	17 (101)	13 (153)	
Значимость		$\chi^2 = 63,373$ $p < 0,001$	$\chi^2 = 60,231$ $p < 0,001$	$\chi^2 = 27,292$ $p = 0,001$	

проекта по борьбе с хроническим вирусным гепатитом С, в результате которого в 2024 г. пациенты с хронической HCV-инфекцией получили широкий доступ к противовирусной терапии. Пациенты с 1b генотипом, которых было больше исходно, активно получали противовирусную терапию в течение первого года реализации программы.

Большая часть обследованных нами пациентов была среднего возраста, Me (25;75%) составила 52 (45;61) года. Пациенты с 1b генотипом были старше пациентов всех остальных групп. Выявленные закономерности согласуются с литературными данными о том, что 3a генотип был привнесен в популяцию жителей Санкт-Петербурга позже и стал активно распространяться с приходом в 1990-е гг. парентеральных психоактивных веществ [10,11]. В динамике между 2024 г. и 2025 г. возраст пациентов статистически значимо снизился с медианой в 1 год, однако внутри групп были отмечены разнонаправленные тенденции, не достигшие статистической значимости ни в одной из групп (пациенты с 3a и 2 генотипами статистически не значимо помолодели, а у пациентов с 1a и 1b возраст статистически не значимо увеличился).

Среди включенных в исследование пациентов преобладали мужчины (53%), причем их доминирование незначиморосло в 2025 г. (с 51 до 54%). При этом среди пациентов с 1b и 2 генотипом чаще

встречались женщины, а среди пациентов с 3a и 1a — мужчины. Сложившаяся ситуация связана, по всей видимости, с преобладанием в прошлые годы в группах с 1a и 3a генотипом парентерального пути передачи. В свою очередь, парентеральными потребителями наркотиков в стране были преимущественно мужчины. Кроме того, с учетом большей продолжительности жизни у женщин, становится понятным преобладание женщин среди наших пациентов с 1b генотипом.

В представленном исследовании 22,3% пациентов достигли стадии выраженного фиброза или цирроза печени. Полученные данные очень близки к данным по Российской Федерации за 2023 г., согласно которым фиброз 3–4 стадии зафиксирован у 24% жителей страны [8]. В динамике в 2025 г. по отношению к 2024 г. статистически значимые изменения произошли в группах пациентов с 1a и 1b генотипом, в которыхросло количество пациентов с 3 и 4 стадиями фиброза. Данная ситуация имеет и экономическое значение, поскольку лечение таких пациентов требует более длительного курса, что увеличивает стоимость противовирусной терапии в целом.

Заключение

В результате проведенного исследования выявлено снижение в динамике в 2024–2025 гг. доли

пациентов с 1b генотипом и нарастание пациентов с 3a генотипом, при небольшом приросте доли 2 и 1a генотипов, а также снижение в динамике возраста пациентов, отсутствие значимых изменений гендерной структуры, увеличение доли пациентов с умеренной и выраженными стадиями фиброза. Снижение доли 1b генотипа, вероятно, связано с более широким лечением пациентов с 1b генотипом ВГС в 2024 г.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Smith, D.B. Expanded classification of hepatitis C virus into 7 genotypes and 67 subtypes: updated criteria and genotype assignment web resource / D.B. Smith, J. Bukh, C. Kuiken, A.S. Muerhoff, C.M. Rice, J.T. Stapleton, P. Simmonds // *Hepatology*. — 2014. — Vol. 59(1). — P. 318-27. doi: 10.1002/hep.26744
2. Mbisa, J.L. Identification of 2 novel subtypes of hepatitis C virus genotype 8 and a potential new genotype successfully treated with direct acting antivirals / J.L. Mbisa, Z. Lapp, D.F. Bibby, L.T. Phillips, C.F. Manso, S. Packer, R. Simmons, K. Harris, J. Mohan, L. Chinnappan, T. Leitner, D. Bradshaw // *J Infect Dis*. — 2024. — Vol. 230(6). — e1254-e1262. doi: 10.1093/infdis/jiae253
3. Messina, J.P. Global distribution and prevalence of hepatitis C virus genotypes / J.P. Messina, I. Humphreys, A. Flaxman, A. Brown, G.S. Cooke, O.G. Pybus, E. Barnes // *Hepatology*. — 2015. — Vol. 61(1). — P. 77-87. doi: 10.1002/hep.27259
4. Кузин, С.Н. Структура генотипов/подтипов вируса гепатита С у пациентов с различными формами заболевания (по данным регистра больных вирусными гепатитами) / С.Н. Кузин В.В. Клушкина, М.И. Корабельникова, Е.Н. Кудрявцева, Д.В. Дубоделов, Н.В. Власенко, Я.В. Панасюк, З.С. Родионова // *Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы. Сборник трудов XV Ежегодного Всероссийского конгресса по инфекционным болезням имени академика В.И.Покровского*. — Москва, 2023. — С. 116
5. Савилов, Е.Д. Хронический гепатит С в Сибирском федеральном округе: анализ заболеваемости и эволюция генотипов возбудителя / Е.Д. Савилов, С.И. Маслов, И.В. Огарков, В.А. Астафьев, Н.Н. Чemezova, И.А. Мирошниченко // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. — 2018. — Том 17 (4(101)). — С. 56-62. doi: 10.31631/2073-3046-2018-17-4-56-62
6. Кудрявцева, Е.Н. Структура генотипов/подтипов вируса гепатита С у взрослых пациентов с хроническим гепатитом С в Московской области / Е.Н. Кудрявцева, М.И. Корабельникова, П.О. Богомолов, О.С. Кузмина, В.М. Мациевич, Н.В. Воронкова, Д.В. Дубоделов, В.Ф. Лавров, Т.А. Семененко, С.Н. Кузин // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. — 2016. — Том 15 (2(87)). — С. 11-18.
7. Муха, Т.А. Характеристика генотипов вируса гепатита С у диспансерной группы пациентов по Воронежской области / Т.А. Муха, Т.Н. Ситник, И.И. Кукота, А.А. Веретенникова // *Молекулярная диагностика. Сборник трудов XI Международной научно-практической конференции*. — Москва, 2023. — С. 15-16.
8. Трифонова, Г.Ф. Современные эпидемиологические тенденции гепатита С / Г.Ф. Трифонова, К.Е. Новак, У.Е. Клыс, В.В. Ветров, В.В. Скворода, К.В. Артемьев, Е.В. Эсауленко // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. — 2025. — Том 17 (2). — С. 71-80. doi: 10.22328/2077-9828-2025-17-2-71-80
9. Клинические рекомендации «Хронический вирусный гепатит С» 2021г / Министерство Здравоохранения Российской Федерации: официальный сайт. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/516_2 (дата обращения 14.01.2026)
10. Вирусные гепатиты: клиника, диагностика, лечение / Ю.В. Лобзин, К.В. Жданов, В.М. Волжанин, Д.А. Гусев. — Санкт-Петербург: ООО «Издательство Фолиант», 2006 — 192с. — ISBN 5-93929-081-X.
11. Калинина, О.В. Вирус гепатита С: механизмы изменчивости, классификация, эволюция / О.В. Калинина // *Вопросы вирусологии*. — 2015. — Том 60(5). — С. 5-10.

References

1. Smith, D.B. Expanded classification of hepatitis C virus into 7 genotypes and 67 subtypes: updated criteria and genotype assignment web resource / D.B. Smith, J. Bukh, C. Kuiken, A.S. Muerhoff, C.M. Rice, J.T. Stapleton, P. Simmonds // *Hepatology*. — 2014. — Vol. 59(1). — P. 318-27. doi: 10.1002/hep.26744
2. Mbisa, J.L. Identification of 2 novel subtypes of hepatitis C virus genotype 8 and a potential new genotype successfully treated with direct acting antivirals / J.L. Mbisa, Z. Lapp, D.F. Bibby, L.T. Phillips, C.F. Manso, S. Packer, R. Simmons, K. Harris, J. Mohan, L. Chinnappan, T. Leitner, D. Bradshaw // *J Infect Dis*. — 2024. — Vol. 230(6). — e1254-e1262. doi: 10.1093/infdis/jiae253
3. Messina, J.P. Global distribution and prevalence of hepatitis C virus genotypes / J.P. Messina, I. Humphreys, A. Flaxman, A. Brown, G.S. Cooke, O.G. Pybus, E. Barnes // *Hepatology*. — 2015. — Vol. 61(1). — P. 77-87. doi: 10.1002/hep.27259
4. Kuzin, S.N. The structure of hepatitis C virus genotypes/subtypes in patients with various forms of the disease (according to the registry of patients with viral hepatitis) / S.N. Kuzin V.V. Klushkina, M.I. Korabelnikova, E.N. Kudryavtseva, D.V. Dubodelov, N.V. Vlasenko, Ya.V. Panasyuk, Z.S. Rodionova // *Infectious diseases in the modern world: evolution, current and future threats. Proceedings of the XV Annual All-Russian Congress on Infectious Diseases named after Academician V.I.Pokrovsky*. — Moscow, 2023. — p. 116 (in Russian).
5. Savilov, E.D. Chronic hepatitis C in the Siberian Federal District: an analysis of the incidence and evolution of the pathogen genotypes / E.D. Savilov, S.I. Maslov, I.V. Ogarkov, V.A. Astafyev, N.N. Chemezova, I.A. Miroshnichenko // *Epidemiology and vaccine prevention*. — 2018. — Vol. 17 (4(101)). — P. 56-62. (in Russian). doi: 10.31631/2073-3046-2018-17-4-56-62
6. Kudryavtseva, E.N. The structure of hepatitis C virus genotypes/subtypes in adult patients with chronic hepatitis C in the Moscow region / E.N. Kudryavtseva, M.I. Korabelnikova, P.O. Bogomolov, O.S. Kuzmina, V.M. Matsievich, N.V. Voronkova, D.V. Dubodelov, V.F. Lavrov, T.A. Semenenko, S.N. Kuzin // *Epidemiology and vaccine prevention*. — 2016. — Vol. 15 (2(87)). — P. 11-18. (in Russian).
7. Mukha, T.A. Characteristics of hepatitis C virus genotypes in a dispensary group of patients in the Voronezh region / T.A. Mukha, T.N. Sitnik, I.I. Kukota, A.A. Veretennikova // *Molecular diagnostics. Proceedings of the XI International Scientific and Practical Conference*. — Moscow, 2023. — P. 15-16. (in Russian).
8. Trifonova, G.F. Modern epidemiological trends of hepatitis C / G.F. Trifonova, K.E. Novak, U.E. Klys, V.V. Vetrov, V.V.

Skvoroda, K.V. Artemyev, E.V. Esaulenko // HIV infection and immunosuppression. — 2025. — Vol. 17 (2). — P. 71-80. (in Russian). doi: 10.22328/2077-9828-2025-17-2-71-80

9. Clinical guidelines for "Chronic viral hepatitis C" 2021 / Ministry of Health of the Russian Federation: official website. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/516_2 (date of request: 01/14/2026)

10. Viral hepatitis: clinic, diagnosis, treatment / Yu.V. Lobzin, K.V. Zhdanov, V.M. Volzhanin, D.A. Gusev. — Saint Petersburg: Foliant Publishing House, 2006 — 192p. — ISBN 5-93929-081-X. (in Russian).

11. Kalinina, O.V. Hepatitis C virus: mechanisms of variability, classification, evolution / O.V. Kalinina // Questions of virology. — 2015. — Vol. 60(5). — P. 5-10. (in Russian).

Авторский коллектив:

Гусев Денис Александрович — главный врач Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина; заведующий кафедрой инфекционных болезней Института медицинского образования Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)670-78-78, e-mail: gusevden-70@mail.ru

Дунаева Наталья Викторовна — заведующий Гепатологическим центром Клинической инфекционной больницы им. С.П.Боткина; профессор кафедры инфекционных болезней Института медицинского образования Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова, д.м.н., доцент; тел.: +7-921-741-88-20, e-mail: nvch@mail.ru

Сафонова Александра Евгеньевна — врач-инфекционист Гепатологического центра Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина; лаборант кафедры инфекционных болезней Института медицинского образования Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова; тел.: +7-911-849-05-46, e-mail: safonova_alexa@mail.ru



КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ШИГЕЛЛЁЗА И ЭФФЕКТИВНОСТЬ СОВРЕМЕННЫХ МЕТОДОВ ТЕРАПИИ

М.Д. Ахмедова¹, Д.Б. Мирзажонова^{1,2}, А.М. угли Рузиев^{1,2}, Б.В. Шукуров¹

¹ Ташкентский государственный медицинский университет, Ташкент, Узбекистан

² Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр эпидемиологии, микробиологии, инфекционных и паразитарных заболеваний, Ташкент, Узбекистан

Clinical and immunological aspects of shigellosis and the effectiveness of modern therapy methods

M.D. Ahmedova¹, D.B. Mirzajonova^{1,2}, A.M. ugli Ruziev^{1,2}, B.V. Shukurov¹

¹ Tashkent State Medical University, Tashkent, Uzbekistan

² Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Epidemiology, Microbiology, Infectious and Parasitic Diseases, Tashkent, Uzbekistan

Резюме

Шигеллёз остаётся значительной проблемой общественного здравоохранения, особенно в регионах с неудовлетворительными санитарными условиями и ограниченным доступом к медицинской помощи. Заболевание характеризуется острым воспалением кишечника, что приводит к диарее, лихорадке и общей интоксикации организма. Стандартное лечение включает регидратацию, антибиотики и симптоматическую терапию. Однако растущая устойчивость штаммов *Shigella* к противомикробным препаратам требует изучения дополнительных методов лечения для повышения эффективности терапии.

Цель: изучить клинико-эпидемиологические и лабораторные характеристики шигеллёза, а также современные подходы к лечению, с акцентом на эффективность Полисорба в улучшении клинических исходов.

Методы: был проведён сравнительный анализ 140 пациентов с диагнозом «Шигеллёз», разделённых на 2 группы. Первая группа (n=62) получала стандартную терапию с добавлением Полисорба, в то время как вторая группа (n=65) — только стандартную терапию. Оценивались клинические симптомы, лабораторные показатели и динамика выздоровления. Статистический анализ включал t-критерий Стьюдента и непараметрические методы.

Результаты: у пациентов, получавших лечение с применением Полисорба, наблюдались более быстрое исчезновение симптомов интоксикации, нормализация частоты стула и улучшение лабораторных показателей воспаления по сравнению с группой, получавшей только стандартную терапию. Продолжительность лихорадки, диареи и болей в животе была значительно короче в группе Полисорба ($p < 0,05$). Кроме того, экономическая оценка показала сокращение продолжительности госпитализации и снижение затрат на лечение в данной группе.

Заключение: включение Полисорба в схему лечения шигеллёза способствует более быстрому клиническому выздоровлению, улучшению лабораторных показателей и потенциальной экономической эффективности. Это свидетельствует о том, что Полисорб может быть

Abstract

Shigellosis remains a significant public health concern, particularly in regions with poor sanitation and limited access to healthcare. The disease is characterized by acute intestinal inflammation, leading to diarrhea, fever, and systemic intoxication. Standard treatment involves rehydration, antibiotics, and symptomatic therapy. However, the growing antimicrobial resistance of *Shigella* strains necessitates exploring adjunctive treatments to enhance therapeutic outcomes.

Objective: To study the clinical-epidemiological and laboratory characteristics of shigellosis and current approaches to treatment, with a focus on the efficacy of Polisorb in improving clinical outcomes.

Methods: A comparative analysis was conducted on 140 patients diagnosed with shigellosis, divided into two groups. The first group (n=62) received standard therapy supplemented with Polisorb, while the second group (n=65) received only standard therapy. Clinical symptoms, laboratory parameters, and recovery dynamics were assessed. Statistical analysis included Student's t-test and non-parametric methods.

Results: Patients treated with Polisorb demonstrated a more rapid resolution of intoxication symptoms, normalization of stool frequency, and improvement in laboratory markers of inflammation compared to the standard therapy group. The duration of fever, diarrhea, and abdominal pain was significantly shorter in the Polisorb group ($p < 0.05$). Additionally, economic evaluation indicated reduced hospitalization duration and lower treatment costs in this group.

Conclusion: The inclusion of Polisorb in the treatment regimen for shigellosis contributes to a faster clinical recovery, improved laboratory parameters, and potential cost-effectiveness. This suggests that Polisorb can be an effective adjunctive therapy in managing shigellosis.

эффективной вспомогательной терапией при лечении шигеллёза.

Ключевые слова: шигеллёз, Полисорб, вспомогательная терапия, антимикробная резистентность.

Введение

Шигеллёз — это острое инвазивное кишечное заболевание, поражающее миллионы людей по всему миру и вызывающее примерно 1 млн случаев смерти ежегодно [1]. Болезнь преимущественно поражает детей в возрасте до 5 лет и является причиной более 60% смертей в развивающихся странах [2]. В глобальном масштабе шигеллёз является ведущей причиной бактериальной дизентерии: ежегодно регистрируется не менее 80 млн случаев заболевания и 700 000 смертей [3]. Он составляет примерно 22% всех случаев смерти, связанных с диареей, во всём мире [4].

Заболевание вызывается грамотрицательными бактериями рода *Shigella*, при этом *Shigella flexneri* является основным возбудителем в развивающихся странах [5]. Эпидемиология шигеллёза варьирует в зависимости от конкретного вида. *S. flexneri* — основная причина эндемического шигеллёза в странах с низким и средним уровнем дохода, на её долю приходится почти две трети всех инфекций [6]. *S. sonnei* — второй по распространённости вид в этих регионах (около 25% случаев) и является доминирующим возбудителем в странах с высоким уровнем дохода [7]. Оставшиеся изоляты относятся к *S. dysenteriae* или *S. boydii*. Исторически сложилось так, что *S. sonnei* считалась эндемичной для развитых стран, тогда как *S. flexneri* чаще встречалась в развивающихся регионах с плохими санитарными условиями. Однако в последние годы отмечается значительный рост числа инфекций, вызванных *S. sonnei*, и в развивающихся странах, что требует дальнейшего изучения меняющейся эпидемиологии шигеллёза [8].

Патогенез острых бактериальных кишечных инфекций в первую очередь обусловлен выработкой эндо- и экзотоксинов. В зависимости от конкретного возбудителя токсины попадают в кишечник и всасываются слизистой оболочкой, в связи с чем острые кишечные инфекции классифицируются на инвазивные, секреторные (неинвазивные) и пищевые интоксикации [9].

У *Shigella* продуцируются как экзотоксины, так и эндотоксины, в частности шигатоксины и энтеротоксины. Энтеротоксины ShET-1 и ShET-2 усиливают секрецию жидкости в кишечнике, вызывая секреторную диарею [2]. ShET-1 состоит из субъединиц А и В: субъединица А обладает энтеротоксической активностью, а субъединица В связывается с рецепторами на поверхности клеток

Key words: Shigellosis, Polisorb, adjunctive therapy, antimicrobial resistance.

мишеней. Генетический код ShET-1 расположен в хромосоме бактерии (гены *set1A* и *set1B*), в то время как ShET-2 кодируется на плазмиде вирулентности (ген *sen*) и секретируется через систему секреции III типа (T3SS). ShET-2 также стимулирует воспаление эпителиальных клеток и секрецию интерлейкина-8 (IL-8) [10].

Энтеротоксины часто участвуют в ранних стадиях или начальных проявлениях шигеллёза, вызывая водянистую диарею [11]. *Shigella* вызывает секреторную диарею в тонкой кишке, что способствует её продвижению к месту инвазии в толстой кишке. Водянистая диарея также может быть следствием воспалительных реакций в толстой кишке [12].

В этом контексте включение энтеросорбентов в состав комбинированной терапии играет важную роль, поскольку позволяет абсорбировать энтеротоксины не только из тонкого, но и из толстого кишечника. Это, в свою очередь, способствует снижению эндотоксемии и положительно влияет на течение заболевания [13].

Для нашего научного исследования мы использовали препарат Полисорб (пероральное средство) — неорганический, неселективный, полифункциональный энтеросорбент на основе высокодисперсного диоксида кремния (SiO₂) с размером частиц до 0,09 мкм — для оценки его терапевтической эффективности при шигеллёзе.

Материалы и методы исследования

В период с 2022 по 2024 г. нами были проанализированы данные 140 пациентов в возрасте от 6 мес. до 50 лет, госпитализированных с диагнозом «Шигеллёз» в отделения интенсивной терапии и острых кишечных инфекций Республиканского центра эпидемиологии, микробиологии, инфекционных и паразитарных заболеваний в Ташкенте.

Для определения этиологии заболевания применялись микробиологические посевы кала и молекулярно-генетические методы ПЦР. Тяжесть заболевания классифицировалась в соответствии с клиническими рекомендациями, национальными протоколами и нормативными приказами [10]. Оценивались эпидемиологические данные (контакт с больными острыми кишечными инфекциями), клинические симптомы (интоксикация, обезвоживание, боли в животе, рвота, диарея и изменения стула), а также специфические и неспецифические осложнения.

Всем пациентам проводились стандартные лабораторные исследования: общий анализ крови, анализ мочи, анализ кала, биохимический анализ крови, ультразвуковое исследование и при необходимости консультации узких специалистов. Статистическая обработка данных проводилась с использованием Microsoft Excel 10.0 с расчётом средних арифметических величин, стандартных отклонений, t-критерия Стьюдента и U-критерия Манна – Уитни.

В отделении реанимации проходили лечение 13 пациентов с тяжёлой формой острой диареи, в то время как 127 пациентов с заболеванием средней степени тяжести были госпитализированы в отделение острых кишечных инфекций.

У этих пациентов нами не только были изучены клинические, эпидемиологические и лабораторные особенности шигеллёза, но и проведена оценка эффективности лечения путём разделения больных на 2 группы с последующим клиническим, лабораторным и иммунологическим анализом. Первая группа включала 62 пациента, получавших Полисорб, тогда как во вторую группу вошли 65 пациентов, проходивших стандартное лечение. Пациенты (n = 13), лечившиеся в отделении интенсивной терапии, не были включены в эти группы; в отношении них было сосредоточено внимание на анализе современных клиничко-лабораторных характеристик течения заболевания.

Результаты исследования и обсуждение

Наш статистический анализ полового распределения пациентов показал, что из общего числа 80 человек (57,1%) составляли мужчины и 60 человек (42,9%) – женщины (всего 140 больных).

Госпитализация пациентов имела выраженную сезонную зависимость. Заболеваемость была ниже весной (23 из 140 – 16,4%) и зимой (4 из 140 – 2,86%), тогда как более высокие показатели регистрировались летом (33 из 140 – 23,57%) и достигали пика осенью (80 из 140 – 57,1%) (рис. 1).

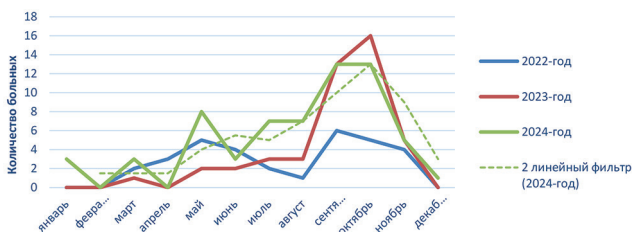


Рис. 1. Показатели заболеваемости по месяцам

• **Весна (март – май):** 23 пациента. Заболеваемость была относительно низкой, однако в мае наблюдался рост числа случаев (15).

• **Лето (июнь – август):** 33 пациента. Заболеваемость оставалась относительно стабильной на протяжении летних месяцев.

• **Осень (сентябрь – ноябрь):** 80 пациентов. Отмечен резкий рост числа случаев в сентябре (32) и октябре (34), что, возможно, связано с сезонной эпидемической активностью.

• **Зима (декабрь – февраль):** 4 пациента. Наименьшая заболеваемость зафиксирована зимой: 1 случай в декабре, 3 – в январе, ни одного – в феврале (см. рис. 1.)

Эти данные имеют важное значение для оценки сезонности эпидемического процесса и реализации мер по профилактике вспышек заболевания. Профилактические мероприятия особенно важно усиливать в осенние месяцы, когда наблюдается пик заболеваемости.

Пациенты были распределены по 5 возрастным группам: 0–1 год – 25 пациентов (17,86%); 1–3 года – 48 пациентов (34,3%); 3–7 лет – 39 пациентов (27,86%); 7–14 лет – 8 пациентов (5,71%); старше 14 лет – 20 пациентов (14,3%).

Среди них:

Группа 1 включала 62 пациента средней степени тяжести, получавших Полисорб.

Группа 2 состояла из 65 пациентов средней степени тяжести, проходивших стандартное лечение.

13 пациентов с тяжёлым течением заболевания, находившихся в отделении интенсивной терапии, анализировались отдельно.

Как показано в таблице 1, распределение пациентов по возрастным группам было следующим: 0–1 год (21 пациент), 1–3 года (41 пациент), 3–7 лет (38 пациентов), 7–14 лет (7 пациентов) и старше 14 лет (20 пациентов). Наибольшая заболеваемость отмечена в возрастной группе 1–3 года.

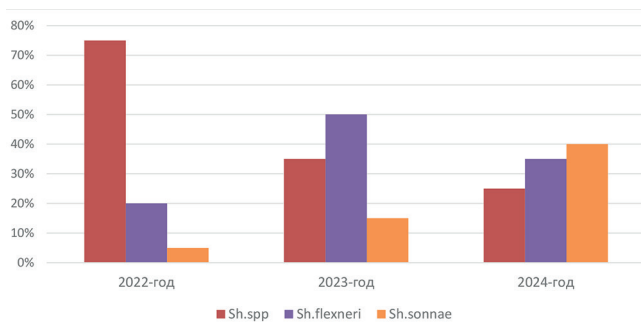
Среди выявленных возбудителей заболевания 50 случаев (35,71%) были вызваны *Shigella flexneri*, 56 случаев (40%) – *Shigella sonnei*, 34 случая (24,3%) – другими представителями рода *Shigella spp.*

Согласно статистическому анализу, в распределении возбудителей шигеллёза за период с 2022 по 2024 г. были выявлены чёткие тенденции. В связи с усовершенствованием методов диагностики снизилось выявление *Shigella spp.*, в то время как частота обнаружения *Shigella sonnei* возросла. При этом уровень *Shigella flexneri* оставался стабильным в 2023 и 2024 гг. (рис. 2).

Таблица 1

Распределение пациентов по возрастным группам

Возрастная группа	Пациенты, получавшие Полисорб (n)	Пациенты, получавшие стандартное лечение (n)	Всего (n)	Группа Полисорб (%)	Группа стандартного лечения (%)
0 – 1 год	9	12	21	14,50%	18,50%
1 – 3 года	16	25	41	24,20%	38,50%
3 – 7 лет	20	18	38	32,30%	27,70%
7 – 14 лет	4	3	7	6,50%	4,60%
Старше 14 лет	13	7	20	21,00%	10,70%
Итого	62	65	127	100%	100%

Рис. 2. Встречаемость видов *Shigella* по годам

Низкий уровень заболеваемости среди младенцев (0 – 1 год) может быть связан с особенностями их питания и ограниченным контактом с инфицированными лицами.

На основании полученных данных можно сделать следующие ключевые выводы:

1. В 2022 г. наиболее часто выявлялась *Shigella spp.*, однако её распространённость снизилась в последующие годы.

2. *Shigella flexneri*, начиная с 2023 г., сохранялась на стабильном уровне.

3. В 2024 г. наблюдался значительный рост *Shigella sonnei*, что может свидетельствовать либо об улучшении диагностических возможностей, либо об увеличении распространённости инфекции (см. рис. 2).

При анализе распределения по группам пациентов:

– в **группе 1** (пациенты, получавшие лечение с Полисорбом МП) среди 62 пациентов *Shigella spp.* была выявлена в 14 случаях, *Shigella flexneri* – в 27 случаях, *Shigella sonnei* – в 21 случае;

– в **группе 2** (65 пациентов, получавших стандартное лечение) *Shigella spp.* была обнаружена в 9 случаях, *Shigella flexneri* – в 23, *Shigella sonnei* – в 33 случаях.

Эти результаты свидетельствуют о том, что совершенствование лабораторных методов диагностики способствует более точной постановке диагноза и улучшению эпидемического контроля.

Полученные данные свидетельствуют о том, что в 1-й группе (пациенты, получавшие Полисорб) доля пациентов, обратившихся за медицинской помощью на более раннем этапе – то есть в 1-й или 2-й день от начала заболевания, была значительно выше (16,1% и 43,5%, всего 59,6% соответственно). Напротив, в 2-й группе (получавшие стандартное лечение) большинство пациентов (76,9%) поступили в стационар на 3-й день и позже. Это указывает на то, что в группе, получавшей Полисорб, симптомы заболевания были выявлены раньше, и пациенты быстрее обращались за медицинской помощью (табл. 2).

Кроме того, в нашем исследовании была проведена оценка продолжительности основных кли-

Таблица 2

Распределение пациентов по времени госпитализации

Время поступления	Группа 1 (Полисорб)	%	Группа 2 (стандартное лечение)	%
1-й день	10	16,10%	4	6,20%
2-й день	27	43,50%	11	16,90%
3-й день и позже	25	40,30%	50	76,90%
Итого	62	100%	65	100%

P-значение: 0,00015

нических симптомов в группах базовой терапии и базовой терапии с Полисорбом. Для сравнения 2 групп применялись t-критерий Стьюдента и U-критерий Манна – Уитни.

Полисорб статистически значимо сократил продолжительность диареи ($p < 0,05$) и дней госпитализации ($p < 0,0001$) по сравнению со стандартной терапией. Различия по лихорадке и токсикозу находятся на грани статистической значимости (табл. 3).

Лихорадка. Продолжительность лихорадки в группе базовой терапии составила $3,9 \pm 0,39$ дня, тогда как в группе с применением Полисорба — $3,37 \pm 0,69$ дня. Статистический анализ не выявил значимой разницы ($p > 0,05$), что указывает на отсутствие существенного влияния Полисорба на продолжительность лихорадки.

Токсикоз. Продолжительность токсикоза в группе базовой терапии составила $4,16 \pm 0,15$ дня, а в группе с Полисорбом — $3,5 \pm 1,0$ дня. По результатам теста Манна – Уитни выявлена статистически значимая разница ($p < 0,05$), что свидетельствует об эффективности Полисорба в снижении симптомов токсикоза.

Диарейный синдром и учащённый стул. Продолжительность диарейного синдрома составила $6,47 \pm 0,31$ дня в группе базовой терапии и $5,0 \pm 1,25$ дня в группе с Полисорбом. Статистический анализ показал достоверное сокращение продолжительности диареи ($p < 0,05$), подтверждая эффективность Полисорба в облегчении симптомов.

Также наблюдалась тенденция к улучшению по показателю учащённого стула ($p \approx 0,07$), однако разница не достигла статистической значимости. Результатом оказалось сокращение длительности госпитализации: в группе базовой терапии пациенты находились в стационаре $10,05 \pm 0,32$ дня, тогда как в группе с Полисорбом — $7,1 \pm 0,5$ дня.

Полученные данные продемонстрировали высоко значимую разницу ($p < 0,0001$), что указывает на вклад Полисорба в сокращение срока пребывания в стационаре.

Изменения уровней цитокинов при средней и тяжёлой формах шигеллёза и иммунологическое влияние Полисорба

У пациентов с шигеллёзом было выявлено значительное повышение уровней цитокинов IL1 β , IL8 и IL18, что свидетельствует об усиленном воспалительном ответе и активации иммунной системы.

Эти результаты показывают, что по мере увеличения тяжести заболевания уровни IL1 β и IL8 существенно возрастают. В то же время уровень IL18 выше при среднетяжёлом течении и снижается при тяжёлом, что может указывать на дисрегуляцию иммунного ответа в более тяжёлых случаях (табл. 4).

Полисорб — это энтеросорбент, который связывает и выводит из организма токсины, микробы и медиаторы воспаления. Его влияние на иммунный ответ оценивается следующим образом:

— **IL1 β** — ключевой маркёр острого воспаления, активирующий иммунный ответ через путь NF κ B;

— **IL8** — хемокин, привлекающий нейтрофилы и усиливающий воспаление; снижение его уровня указывает на ослабление воспалительной реакции;

— **IL18** — цитокин из семейства IL1, стимулирующий Th1-ответ и продукцию IFN γ .

Существенное снижение уровней IL8 и IL18 в группе, получавшей Полисорб, демонстрирует его эффективность в подавлении воспаления. Особенно важно, что пациенты, получавшие Полисорб, имели значительно более низкие уровни этих цитокинов по сравнению с группой стандартной терапии, что подтверждает противовоспалительный потенциал препарата (табл. 5).

Таблица 3

Сравнение средней продолжительности симптомов между группами лечения при шигеллёзе

Симптом	Базовая терапия (контрольная группа)	Базовая терапия + Полисорб	P-значение
Лихорадка	$3,9 \pm 0,39$	$3,37 \pm 0,69$	0,0917
Диарейный синдром	$6,7 \pm 0,31$	$4,5 \pm 1,25$	0,0432 ($p < 0,05$)
Токсикоз	$4,16 \pm 0,15$	$3,5 \pm 1,0$	0,0513
Длительность госпитализации	$8,05 \pm 0,32$	$5,1 \pm 0,5$	<0,0001 ($p < 0,001$)

Таблица 4

Изменения цитокинов в зависимости от степени тяжести заболевания

Группа пациентов	IL1 β (M $\pm$ m, пг/мл)	IL8 (M $\pm$ m, пг/мл)	IL18 (M $\pm$ m, пг/мл)
Среднетяжёлое течение	$10,36 \pm 1,26$	$21,12 \pm 1,55$	$24,73 \pm 1,70$
Тяжёлое течение	$19,97 \pm 2,15$	$51,78 \pm 2,33$	$11,67 \pm 2,30$
Контрольная группа	$6,25 \pm 1,77$	$8,29 \pm 1,45$	$5,42 \pm 1,66$

Таблица 5

Влияние Полисорба на уровни IL1 β , IL8 и IL18

Фаза заболевания	Группа пациентов	IL1 β (пг/мл)	IL8 (пг/мл)	IL18 (пг/мл)
Острая фаза	Стандартная терапия + Полисорб	11,76 $\pm$ 0,49	20,55 $\pm$ 0,79	26,37 $\pm$ 0,48
	Стандартная терапия	8,97 $\pm$ 0,86	21,70 $\pm$ 1,19	23,09 $\pm$ 1,03
Период выздоровления	Стандартная терапия + Полисорб	6,04 $\pm$ 0,34	5,83 $\pm$ 0,40	5,02 $\pm$ 0,47
	Стандартная терапия	6,51 $\pm$ 0,57	12,69 $\pm$ 1,10	13,86 $\pm$ 0,91

Эти данные углубляют понимание иммуномодулирующего механизма действия Полисорба и его роли в снижении воспалительных процессов при шигеллёзе.

Шигеллёз по-прежнему остаётся значимой проблемой общественного здравоохранения, особенно в странах с низким и средним уровнем дохода, где он способствует высокой заболеваемости и смертности, в первую очередь среди детей младшего возраста. Результаты данного исследования демонстрируют чёткие эпидемиологические тенденции распространения шигеллёзной инфекции: преобладающим штаммом является *Shigella flexneri*, за которым следуют *Shigella sonnei* и *Shigella spp.* Сезонные колебания в уровне госпитализаций свидетельствуют о росте заболеваемости в осенние месяцы, что согласуется с предыдущими данными о важной роли климатических факторов и санитарно-гигиенических условий в передаче инфекции.

Одним из ключевых аспектов настоящего исследования стало оценивание клинической и иммунологической эффективности применения Полисорба в качестве дополнительного компонента лечения среднетяжёлого шигеллёза. Полученные данные показали, что у пациентов, получавших Полисорб, продолжительность диареи была значительно короче (4,5 против 6,7 дней, $p < 0,05$), а срок госпитализации — меньше (5,1 против 8,05 дней, $p < 0,0001$) по сравнению с пациентами, получавшими только стандартную терапию.

Эти результаты указывают на то, что Полисорб способствует более быстрому клиническому выздоровлению, что, по-видимому, связано с его выраженными энтеросорбционными свойствами, обеспечивающими выведение токсинов из просвета кишечника.

Более того, анализ иммунного ответа показал значительное снижение уровней IL8 и IL18 после лечения с применением Полисорба, что указывает на модуляцию воспалительной реакции. Учитывая, что IL8 является ключевым медиатором привлечения нейтрофилов, а IL18 связан с активацией Th1-иммунного ответа, их снижение свидетельствует о благоприятном иммунорегулирующем эффекте. Эти данные согласуются с результатами предыдущих исследований, демон-

стрирующих способность энтеросорбентов снижать чрезмерную воспалительную реакцию при кишечных инфекциях.

Ещё одним важным аспектом является влияние Полисорба на раннее обращение за медицинской помощью. В группе Полисорба значительно больше пациентов обратились в больницу в первые 24 ч от начала симптомов (16,1% против 6,2% в группе стандартной терапии, $p < 0,00015$). Это может быть связано с субъективным облегчением симптомов, что способствовало более своевременному обращению за помощью.

Несмотря на полученные положительные результаты, исследование имеет некоторые ограничения. Работа была выполнена в рамках одноцентрового исследования, и для подтверждения результатов необходимы многоцентровые наблюдения с участием большего количества пациентов. Кроме того, хотя влияние Полисорба на уровни IL8 и IL18 очевидно, требуются дополнительные исследования для более глубокого изучения его иммуномодулирующих механизмов, особенно в тяжёлых формах заболевания, требующих интенсивной терапии.

Заключение

Проведённое исследование убедительно демонстрирует, что Полисорб является эффективным компонентом вспомогательной терапии при среднетяжёлых формах шигеллёза, способствуя значительному сокращению продолжительности диареи, сроков госпитализации и уровней воспалительных маркёров.

Полученные данные подчёркивают перспективность использования энтеросорбентов как составной части современной стратегии лечения бактериальной дизентерии, особенно в условиях роста устойчивости к противомикробным препаратам.

Результаты исследования также подтверждают важность раннего начала лечения и применения поддерживающей терапии при шигеллёзе. Выявленная способность Полисорба модулировать уровни IL8 и IL18 свидетельствует о том, что препарат не только ускоряет клиническое выздоровление, но и играет роль в регуляции воспалительного ответа, снижая риск его затяжного течения.

Перспективы дальнейших исследований включают:

- проведение многоцентровых клинических испытаний;
- изучение механизмов иммуномодуляции Полисорба;
- оценку эффективности препарата в педиатрической практике и при инфекциях, вызванных множественно-устойчивыми штаммами *Shigella*, что позволит оптимизировать схемы терапии.

Литература

1. Jennison A.V., Verma N.K. *Shigella flexneri* infection: Pathogenesis and vaccine development // FEMS Microbiology Reviews. — 2004. — Vol. 28, №1. — P. 43–58. — DOI: 10.1016/j.femsre.2003.09.002.
2. Niyogi S.K. Shigellosis // Journal of Microbiology. — 2005. — Vol. 43, №2. — P. 133–143.
3. Sharma A., Singh S.K., Bajpai D. Phenotypic and genotypic characterization of *Shigella* spp. with reference to its virulence genes and antibiogram analysis from river Narmada // Microbiological Research. — 2010. — Vol. 165, №1. — P. 33–42. — DOI: 10.1016/j.micres.2008.05.001.
4. Schroeder G.N., Hilbi H. Molecular pathogenesis of *Shigella* spp.: Controlling host cell signaling, invasion, and death by type III secretion // Clinical Microbiology Reviews. — 2008. — Vol. 21, №1. — P. 134–156. — DOI: 10.1128/CMR.00032-07.
5. Emch M., Ali M., Yunus M. Risk areas and neighborhood-level risk factors for *Shigella dysenteriae* 1 and *Shigella flexneri* // Health & Place. — 2008. — Vol. 14, №1. — P. 96–105. — DOI: 10.1016/j.healthplace.2007.04.002.
6. Livio S., и др. *Shigella* isolates from the global enteric multicenter study inform vaccine development // Clinical Infectious Diseases. — 2014. — Vol. 59, №7. — P. 933–941. — DOI: 10.1093/cid/ciu468.
7. Ram P.K., и др. Part II. Analysis of data gaps pertaining to *Shigella* infections in low and medium human development index countries, 1984–2005 // Epidemiology & Infection. — 2008. — Vol. 136, №5. — P. 577–603. — DOI: 10.1017/S0950268807008792.
8. Bhattacharya S.K., Sur D., Mahalanabis D. Public health significance of shigellosis // Indian Pediatrics. — 2012. — Vol. 49, №4. — P. 269–270.
9. Юшук Н.Д., Кулагина М.Г., Шутько С.А., Митрикова Л.Ц. Острые диарейные инфекции: принципы рациональной терапии // Инфекционные болезни: Новости. Мнения. Обучение. — 2019. — Т. 8, №4. — С. 103–108. — DOI: 10.24411/2305-3496-2019-14013.
10. Farfán M.J., и др. *Shigella* enterotoxin-2 is a type III effector that participates in *Shigella*-induced interleukin 8 secretion by epithelial cells // FEMS Immunology & Medical Microbiology. — 2011. — Vol. 61, №3. — P. 332–339. — DOI: 10.1111/j.1574-695X.2010.00778.x.
11. Faherty C., и др. Chromosomal and plasmid-encoded factors of *Shigella flexneri* induce secretogenic activity ex vivo // PLoS ONE. — 2012. — Vol. 7, №11. — e49980. — DOI: 10.1371/journal.pone.0049980.
12. Matkowskyj K.A., и др. Galanin-1 receptor up-regulation mediates the excess colonic fluid production caused by infection with enteric pathogens // Nature Medicine. — 2000. — Vol. 6, №9. — P. 1048–1051. — DOI: 10.1038/79651.
13. Новокшенов А.А., Соколова Н.В. Метод энтеросорбции и его клиническая эффективность в комплексной терапии ОКИ у детей // Вопросы современной педиатрии. — 2011. — Т. 10, №1. — С. 140–144.

References

1. Jennison A.V., Verma N.K. *Shigella flexneri* infection: Pathogenesis and vaccine development // FEMS Microbiology Reviews. — 2004. — Vol. 28, №1. — P. 43–58. — DOI: 10.1016/j.femsre.2003.09.002.
2. Niyogi S.K. Shigellosis // Journal of Microbiology. — 2005. — Vol. 43, №2. — P. 133–143.
3. Sharma A., Singh S.K., Bajpai D. Phenotypic and genotypic characterization of *Shigella* spp. with reference to its virulence genes and antibiogram analysis from river Narmada // Microbiological Research. — 2010. — Vol. 165, №1. — P. 33–42. — DOI: 10.1016/j.micres.2008.05.001.
4. Schroeder G.N., Hilbi H. Molecular pathogenesis of *Shigella* spp.: Controlling host cell signaling, invasion, and death by type III secretion // Clinical Microbiology Reviews. — 2008. — Vol. 21, №1. — P. 134–156. — DOI: 10.1128/CMR.00032-07.
5. Emch M., Ali M., Yunus M. Risk areas and neighborhood-level risk factors for *Shigella dysenteriae* 1 and *Shigella flexneri* // Health & Place. — 2008. — Vol. 14, №1. — P. 96–105. — DOI: 10.1016/j.healthplace.2007.04.002.
6. Livio S., и др. *Shigella* isolates from the global enteric multicenter study inform vaccine development // Clinical Infectious Diseases. — 2014. — Vol. 59, №7. — P. 933–941. — DOI: 10.1093/cid/ciu468.
7. Ram P.K., и др. Part II. Analysis of data gaps pertaining to *Shigella* infections in low and medium human development index countries, 1984–2005 // Epidemiology & Infection. — 2008. — Vol. 136, №5. — P. 577–603. — DOI: 10.1017/S0950268807008792.
8. Bhattacharya S.K., Sur D., Mahalanabis D. Public health significance of shigellosis // Indian Pediatrics. — 2012. — Vol. 49, №4. — P. 269–270.
9. Yushchuk N.D., Kulagina M.G., Shut'ko S.A., Mitrikova L.C. Ostrye diareynye infekcii: principy racional'noj terapii // Infekcionnye bolezni: Novosti. Mneniya. Obuchenie. — 2019. — Т. 8, №4. — С. 103–108. — DOI: 10.24411/2305-3496-2019-14013.
10. Farfán M.J., и др. *Shigella* enterotoxin-2 is a type III effector that participates in *Shigella*-induced interleukin 8 secretion by epithelial cells // FEMS Immunology & Medical Microbiology. — 2011. — Vol. 61, №3. — P. 332–339. — DOI: 10.1111/j.1574-695X.2010.00778.x.
11. Faherty C., и др. Chromosomal and plasmid-encoded factors of *Shigella flexneri* induce secretogenic activity ex vivo // PLoS ONE. — 2012. — Vol. 7, №11. — e49980. — DOI: 10.1371/journal.pone.0049980.
12. Matkowskyj K.A., и др. Galanin-1 receptor up-regulation mediates the excess colonic fluid production caused by infection with enteric pathogens // Nature Medicine. — 2000. — Vol. 6, №9. — P. 1048–1051. — DOI: 10.1038/79651.
13. Novokshonov A.A., Sokolova N.V. Metod enterosorbicii i ego klinicheskaya effektivnost' v kompleksnoj terapii OKI u detej // Voprosy sovremennoj pediatrii. — 2011. — Т. 10, №1. — С. 140–144.

Авторский коллектив:

Ахмедова Муборахон Джалиловна — профессор кафедры инфекционных и детских инфекционных болезней Ташкентского государственного медицинского университета, д.м.н., профессор; тел.: +998-98-301-05-93, e-mail: info@tma.uz

Мирзажоннова Доно Бахадировна — доцент кафедры инфекционных и детских инфекционных болезней Ташкентского государственного медицинского университета; ведущий научный сотрудник Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра эпидемиологии, микробиологии, инфекционных и паразитарных заболеваний, д.м.н., доцент; тел.: +998-90-943-06-05, e-mail: dono.us@mail.ru

Рузиев Азизджон Махмуд угли — докторант, ассистент кафедры инфекционных и детских инфекционных болезней Ташкентского государственного медицинского университета; врач-инфекционист Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра эпидемиологии, микробиологии, инфекционных и паразитарных заболеваний; тел.: +998-90-970-50-87, e-mail: abdulazizruziyev19701@gmail.com

Шукуров Бахтияр Вакилович — старший преподаватель кафедры инфекционных и детских инфекционных болезней Ташкентского государственного медицинского университета; к.м.н., доцент; тел.: +998-93-560-22-71, e-mail: shukurov64@mail.uz



ОСОБЕННОСТИ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ ПРИ ВЫРАЖЕННОМ ФИБРОЗЕ И ЦИРРОЗЕ ПЕЧЕНИ, АССОЦИИРОВАННЫХ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С

И.О. Стома, З.А. Цейко, Е.В. Воропаев, Е.И. Козорез, А.А. Ковалев, О.В. Осипкина, А.А. Зятков, А.С. Шафорост

Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Беларусь

Features of the gut microbiota in patients with severe liver fibrosis and cirrhosis associated with chronic hepatitis C

I.O. Stoma, Z.A. Tseiko, E.V. Voropaev, E.I. Kozorez, A.A. Kovalev, O.V. Osipkina, A.A. Ziatskov, A.S. Shaforost
Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

Резюме

Цель: охарактеризовать специфические изменения в профиле кишечной микробиоты, ассоциированные с прогрессирующим фиброзом печени, у пациентов с хронической HCV-инфекцией.

Материалы и методы: проведено одностороннее поперечное клиническое исследование 88 пациентов с хронической HCV-инфекцией (51 человек с хроническим вирусным гепатитом С и 37 человек с циррозом печени вирусной С этиологии), в рамках которого определен профиль кишечной микробиоты методом метагеномного секвенирования 16S рРНК. Высокопроизводительное секвенирование проводилось с помощью генетического анализатора MiSeq (Illumina, США) с использованием протокола, основанного на анализе переменных регионов гена 16S рРНК. Данные анализировали с использованием Kraken2. Уровень значимости принят равным 0,05.

Результаты: описаны значительные изменения микробного разнообразия кишечника у пациентов с выраженным фиброзом и циррозом печени. У пациентов с прогрессирующим фиброзом отмечено значительное увеличение представителей семейств Enterobacteriaceae, Lactobacillus, Streptococcus, Enterococcus, Lactococcus и Leuconostoc. Также в составе кишечной микробиоты отмечены нетипичные микроорганизмы, такие как Photobacterium, Spiroplasma, Candidatus Portiera. Совокупность этих изменений указывает на серьезный сдвиг микробного равновесия. В группе пациентов без фиброза печени, напротив, наблюдается увеличение численности Odoribacter и Intestinimonas, являющихся бутират-продуцентами, а также Akkermansia и Barnesiella, что свидетельствует о нормальном функционировании микробного сообщества кишечника.

Заключение: изменения кишечной микробиоты при выраженном фиброзе — это формирование устойчивого и самоподдерживающегося патологического микробного сообщества. Выявленные изменения могут быть использованы для разработки методов коррекции, направленных на восстановление баланса кишечной микробиоты.

Ключевые слова: хронический гепатит С, кишечная микробиота, цирроз печени, микробиом, метагеномное секвенирование.

Abstract

Objective: to characterize specific changes in the intestinal microbiome profile associated with progressive liver fibrosis in patients with chronic HCV infection

Materials and methods: a single-center cross-sectional clinical study of 88 patients with chronic HCV infection (51 people with chronic viral hepatitis C and 37 people with liver cirrhosis of viral C etiology) was conducted, in which the profile of the gut microbiota was determined by 16S rRNA metagenomic sequencing. High-throughput sequencing was performed using a MiSeq genetic analyzer (Illumina, USA) using a protocol based on the analysis of variable regions of the 16S rRNA gene. The data was analyzed using Kraken2. The significance level is assumed to be 0,05.

Results: significant changes in gut microbial diversity have been described in patients with severe liver fibrosis and cirrhosis. In patients with progressive fibrosis, there was a significant increase in representatives of the Enterobacteriaceae, Lactobacillus, Streptococcus, Enterococcus, Lactococcus and Leuconostoc families. Atypical microorganisms such as Photobacterium, Spiroplasma, Candidatus Portiera are also noted in the gut microbiota. The combination of these changes indicates a shift in microbial equilibrium. On the contrary, in the group of patients without liver fibrosis, there is an increase in the number of Odoribacter and Intestinimonas, which are butyrate producers. As well as Akkermansia and Barnesiella, which indicates the normal functioning of the intestinal microbial community.

Conclusions: changes in the intestinal microbiota in severe fibrosis result in the formation of a stable and self-sustaining pathological microbial community. The identified changes can be used to develop corrective methods aimed at restoring the balance of the intestinal microbiota.

Key words: chronic hepatitis C, gut microbiota, liver cirrhosis, microbiome, metagenomic sequencing.

Введение

Хронический вирусный гепатит С (ХГС) остается одной из ведущих причин заболеваний печени во всем мире, являясь основным фактором риска развития цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы [1, 2]. Основным патогенетическим звеном при ХГС является прогрессирование фиброза печени – процесса избыточного накопления внеклеточного матрикса, естественное течение которого приводит к циррозу [3].

В последние годы все большее внимание в патогенезе заболеваний печени уделяется кишечной микробиоте и ее взаимодействию с печенью через ось «кишечник – печень» [4]. Кишечная микробиота выполняет ряд важных функций, таких как поддержание целостности кишечного барьера, метаболизм желчных кислот и синтез короткоцепочечных жирных кислот [4, 5]. Нарушение баланса кишечной микробиоты характеризуется снижением микробного разнообразия, уменьшением количества «полезных» таксонов и избыточным ростом условно-патогенных микроорганизмов. У пациентов с выраженным фиброзом печени увеличивается проницаемость кишечного барьера (синдром «дырявого кишечника»), что в последующем приводит к транслокации бактериальных метаболитов и компонентов в систему портального кровотока, а затем в печень. Липополисахарид (ЛПС) бактерий, попадая в печень, активирует Toll-подобные рецепторы на клетках Купфера и запускает каскад провоспалительных реакций, поддерживая хроническое воспаление, которое приводит к прогрессу фиброза [6].

Цель исследования — охарактеризовать специфические изменения в профиле кишечной микробиоты, ассоциированные с наличием выраженного фиброза/цирроза печени (F3 – F4 по METAVIR, у пациентов с хронической HCV-инфекцией).

Материалы и методы исследования

Одноцентровое поперечное клиническое исследование проведено на базе центральной научно-исследовательской лаборатории Гомельского государственного медицинского университета и Гомельской областной инфекционной клинической больницы. Работа выполнена с соблюдением этических норм и правил проведения медицинских исследований. Получено разрешение этического комитета Гомельского государственного медицинского университета (протокол № 5 от 19.09.2024).

В исследование включено 88 пациентов с хронической HCV-инфекцией, из которых 51 (58,0%) пациент находился на доцирротической стадии ХГС, а 37 (42,0%) пациентов имели цирроз печени, ассоциированный с HCV. Диагноз хронической

HCV-инфекции установлен на основании обнаружения в сыворотке крови РНК HCV (методом ПЦР) и anti-HCV-tot (методом ИФА), инструментальных и клинико-анамнестических данных. Методом ультразвуковой эластометрии определена степень фиброза печени в соответствии с классификацией METAVIR: F0 – нет фиброза; F1 – звездчатое расширение портальных трактов без формирования септ; F2 – увеличение портальных трактов с формированием редких септ; F3 – множественные септы без цирроза; F4 – цирроз [7]. Критерии включения пациентов в исследование: 1) возраст пациентов старше 18 лет; 2) установленный диагноз хронической HCV-инфекции; 3) отсутствие противовирусного лечения или вирусологическая неудача в лечении хронической HCV-инфекции; 4) отсутствие приема антибактериальных лекарственных средств или лекарственных средств, регулирующих микробиоценоз кишечника в предыдущие 30 дней; 5) согласие на участие в исследовании. Пациенты с воспалительными и онкологическими заболеваниями кишечника, ко-инфекцией ВИЧ, вирусным микст-гепатитом, гепатоцеллюлярной карциномой, обструктивными заболеваниями желчного пузыря, декомпенсированными хроническими заболеваниями (не связанными с HCV) были исключены из исследования.

Статистическая обработка данных исследуемых групп проводилась с использованием пакетов MS Office Excel и «Statistica» 12.0. С помощью критерия Колмогорова – Смирнова оценивали нормальность распределения количественных показателей. Учитывая, что все описываемые переменные не подчинялись нормальному распределению, для последующей обработки данных использовали методы непараметрической статистики (тест Манна – Уитни, критерий χ^2 Пирсона). Значимость критериев считалась достоверной при $p < 0,05$. Количественные данные представлены в виде Me (Q25; Q75), качественные данные — в виде абсолютного и относительного значения — n (%).

Анализ состава кишечной микробиоты

Образцы кала собирали утром в стерильные контейнеры. Транспортировали образцы в лабораторию в термоконтейнере с поддерживаемой температурой от +2°C до +5°C. Полученные пробы замораживались и хранились в морозильной камере при температуре -80 °C до использования.

Секвенирование проводилось с помощью секвенатора MiSeq (Illumina, США) с использованием протокола, основанного на анализе вариабельных регионов гена 16s рРНК. Результаты 16S секвенирования в виде FASTQ файлов с набором фрагментов последовательностей ДНК и показателей качества каждого элемента последовательности подверглись последующей программной обработ-

ке для получения таблицы таксономических уровней и данных о количественном таксономическом составе для каждого образца. Назначение таксономических уровней и количественная оценка состава микробиоты выполнялись с помощью программы Kraken2 (база 6/5/2024).

Статистическая обработка данных секвенирования проводилась в среде программирования R (*version 4.3.1*), программа RStudio (*2023.09.1+494*) с применением библиотеки tidyverse (*version 2.0.0*) и пакетов phyloseq (*version 1.45.0*), ggstatsplot (*version 0.12.1*) rstatix (*version 0.7.0*), microbiome (*version 1.19.0*) и DESeq2 (*version 1.37.4*). В качестве описательных статистик, характеризующих центральные тенденции и разброс значений количественных показателей, выбраны медиана (Me) и 1-й и 3-й квартили (Q1; Q3). Комплексный анализ различия таксономического состава между сравниваемыми группами осуществлялся с применением модели DESeq2 (Differential gene expression analysis based on the negative binomial distribution) на основе отрицательного биномиального распределения. Коррекция вероятности ошибки первого рода в многомерной модели осуществлялась методом Бенжамина — Хогберга. Учитывая современные статистические эталоны, в соответствии с коррекцией ошибки первого рода принят уровень значимости $\text{padj (p.FDR)} < 0,15$. Для анализа альфа-разнообразия выбраны следующие показатели: количество обнаруженных таксонов, индексы

Шеннона, Симпсона и Chao1. Для устранения различий в общем количестве прочтений на образец (размере библиотек) выполнялась нормализация полученных данных. Для анализа бета-разнообразия применялись методы ординации (метод главных координат РСоА и метод непараметрического многомерного шкалирования NMDS). В качестве меры расстояния выбран индекс Брея — Кертиса. Анализ значимости различия таксономического состава между группами на основе матрицы расстояний выполнялся с помощью многомерного перестановочного дисперсионного анализа (PERMANOVA). Уровень значимости принят равным 0,05 [8].

Результаты исследования

В исследование включены 88 человек: 54 мужчины (61,4%) и 34 женщины (38,6%) в возрасте от 24 до 75 лет (49,0 (41,0; 55,0)). С целью выявления особенностей в профиле кишечной микробиоты, связанных с прогрессированием фиброза печени на фоне хронической HCV-инфекции, исследуемые пациенты были разделены на 2 группы сравнения для исключения промежуточных стадий фиброза (F1 — F2 METAVIR): пациенты без фиброза печени (F0 METAVIR) — 40 человек (45,5%) (далее — группа 0) и пациенты с выраженным фиброзом и циррозом печени (F3—F4 METAVIR) — 48 человек (54,5%) (далее — группа 1). Общая характеристика исследуемых групп представлена в таблице 1.

Таблица 1

Характеристика исследуемых групп пациентов

Критерий	Показатели		p*
	Группа 0 (n = 40)	Группа 1 (n = 48)	
Общая характеристика			
Возраст	45,0 (37,5; 55,0)	49,50 (42,75; 53,0)	0,223
Мужчины/женщины	21 (52,5%) / 19 (47,5%)	33 (68,8%) / 15 (31,2%)	0,157
ИМТ	25,5 (23,0; 28,50)	26,0 (23,0; 30,0)	0,401
Лабораторные показатели			
Генотип HCV	1	18 (45,0%)	0,258
	2	2 (5,0%)	
	3	20 (50,0%)	
Вирусная нагрузка (МЕ/мл)	< 800 000	28 (70,0%)	0,802
	> 800 000	12 (30,0%)	
Лейкоциты (1×10 ⁹ /л)	6,74 (5,44; 7,92)	6,54 (5,25; 7,81)	0,494
Эритроциты (1×10 ¹² /л)	4,69 (4,45; 5,22)	4,78 (4,25; 5,19)	0,886
Гемоглобин (г/л)	146,0 (134,5; 163,5)	150,0 (136,75; 160,0)	

Окончание таблицы 1

Критерий	Показатели		p*
	Группа 0 (n = 40)	Группа 1 (n = 48)	
Тромбоциты ($1 \times 10^9/\text{л}$)	236,0 (191,5; 270,75)	154,5 (90,75; 197,75)	< 0,001
СОЭ (мм/ч)	10,0 (5,25; 16,0)	19,5 (9,0; 31,25)	0,005
Общий белок (г/л)	75,75 (73,93; 78,23)	76,3 (71,45; 79,93)	0,867
Альбумин (г/л)	44,1 (42,75; 45,35)	41,70 (37,93; 43,9)	0,002
Мочевина (ммоль/л)	4,15 (3,6; 4,7)	4,26 (3,38; 4,93)	0,943
Креатинин (мкмоль/л)	83,7 (74,9; 87,3)	80,7 (64,7; 89,15)	0,721
Общий билирубин (мкмоль/л)	10,45 (8,38; 13,98)	19,15 (12,95; 33,98)	< 0,001
Аланинаминотрансфераза (МЕ/л)	56,9 (26,13; 167,1)	86,0 (42,1; 157,3)	0,063
Аспартатаминотрансфераза (МЕ/л)	44,95 (28,85; 57,85)	85,6 (60,23; 129,5)	< 0,001
Щелочная фосфатаза (МЕ/л)	65,3 (51,98; 78,03)	91,5 (76,3; 76,3)	< 0,001
Гамма-глутамилтрансфераза (МЕ/л)	35,9 (21,35; 55,28)	79,8 (54,58; 237,35)	< 0,001
Протромбиновый индекс (ПТИ)	1,07 (0,97; 1,09)	0,89 (0,76; 0,96)	< 0,001
Международное нормализованное отношение (МНО)	1,04 (1,02; 1,22)	1,24 (1,11; 1,37)	< 0,001

Показатели представлены в виде медианны и межквартильного размаха: Ме (Q1; Q3), n — число пациентов.

Исследуемые группы сопоставимы по полу, возрасту и индексу массы тела (ИМТ). При этом у пациентов с прогрессирующим фиброзом печени отмечено снижение уровня тромбоцитов и ПТИ, а также повышение уровня общего билирубина, аспартатаминотрансферазы, щелочной фосфатазы, гамма-глутамилтрансферазы и МНО. Полученные данные закономерно отражают естественные изменения на фоне прогрессирующего фиброза печени.

Таксономическое разнообразие кишечной микробиоты определяли на уровне типа, класса, порядка, семейства и рода.

На уровне типа в обеих группах преобладали представители *Firmicutes* (*Bacillota*) и *Bacteroidetes* (*Bacteroidota*). Менее представлены такие таксоны, как *Actinobacteria* (*Actinomycetota*) и *Proteobacteria* (*Pseudomonadota*) (рис. 1). У пациентов в группе 1 отмечено статистически значимое снижение *Bacillota* ($\text{padj} = 0,0212$) и увеличение *Pseudomonadota* ($\text{padj} < 0,001$) (рис. 2).

Описательные статистики наиболее представленных таксонов на уровне класса отражены в таблице 2. В 2 группах наиболее распространенными являлись представители классов *Clostridia*, *Bacteroidia*, *Negativicutes* (в группе 0) и *Bacilli* (в группе 1).

Таксон *Erysipelotrichia* обильнее представлен у пациентов без фиброза печени ($\text{padj} = 0,033$), а таксоны *Bacilli* и *Gammaproteobacteria* обильнее представлены у пациентов с выраженным фиброзом и циррозом печени ($\text{padj} < 0,001$ и $\text{padj} = 0,018$ соответственно) (рис. 3).

На уровне порядка наиболее представленными таксонами являлись *Lachnospirales*, *Eubacteriales*, *Bacteroidales*, *Lactobacillales*, *Veillonellales*, *Bifidobacteriales*, *Erysipelotrichales*, *Coriobacteriales*, *Peptostreptococcales* и *Acidaminococcales* (рис. 4). По ряду таксонов выявлены значимые различия в представленности. Так, таксоны *Lachnospirales* ($\text{padj} = 0,031$), *Erysipelotrichales* ($\text{padj} = 0,009$), *Coriobacteriales* ($\text{padj} = 0,008$) и *Peptostreptococcales*

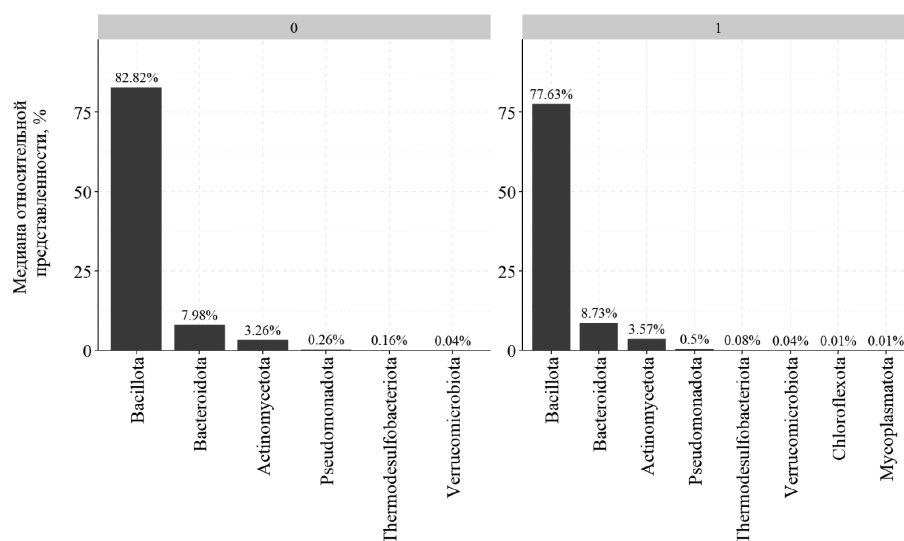


Рис. 1. Диаграмма медианных значений относительной представленности таксонов в группах на уровне типа: 0 — пациенты с фиброзом печени F0 (METAVIR), 1 — пациенты с фиброзом печени F3–F4 (METAVIR). Приведены таксоны, медиана относительной представленности которых в группах больше 0,005%

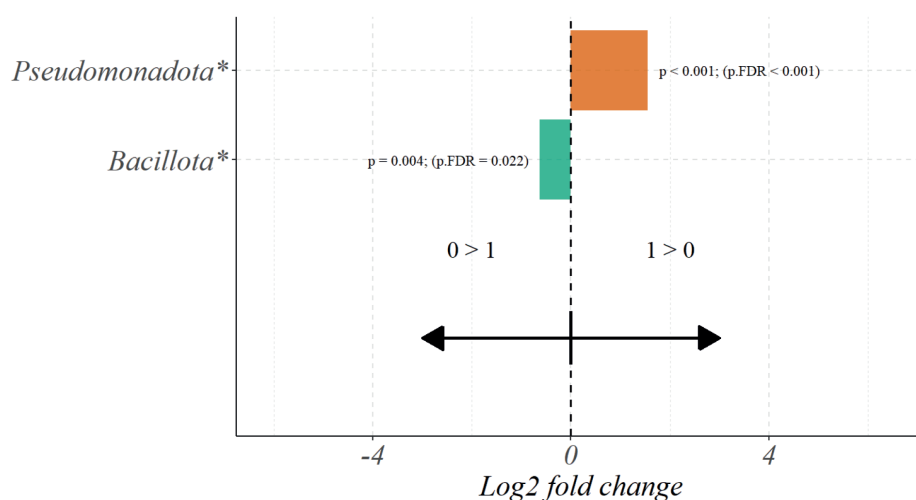


Рис. 2. Анализ дифференциальной представленности таксонов на уровне типа: 0 — пациенты с фиброзом печени F0 (METAVIR), 1 — пациенты с фиброзом печени F3–F4 (METAVIR)

Таблица 2

Описательные статистики таксонов на уровне класса (результаты представлены в процентах)

Класс	Группа 0 (n = 40)	Группа 1 (n = 48)
<i>Clostridia</i>	73,34 (58,87; 84,16)	62,96 (50,32; 74,84)
<i>Bacteroidia</i>	7,95 (3,33; 18,7)	8,44 (3,13; 20,75)
<i>Negativicutes</i>	3,06 (1,18; 5,93)	2,72 (1,29; 7,2)
<i>Bacilli</i>	1,26 (0,7; 3,87)	3,74 (1,66; 9,16)
<i>Actinomycetes</i>	1,4 (0,67; 4,47)	1,62 (0,37; 6,6)
<i>Coriobacteriia</i>	1,31 (0,44; 2,77)	0,92 (0,27; 1,64)
<i>Erysipelotrichia</i>	1,13 (0,5; 2,08)	0,77 (0,23; 1,61)

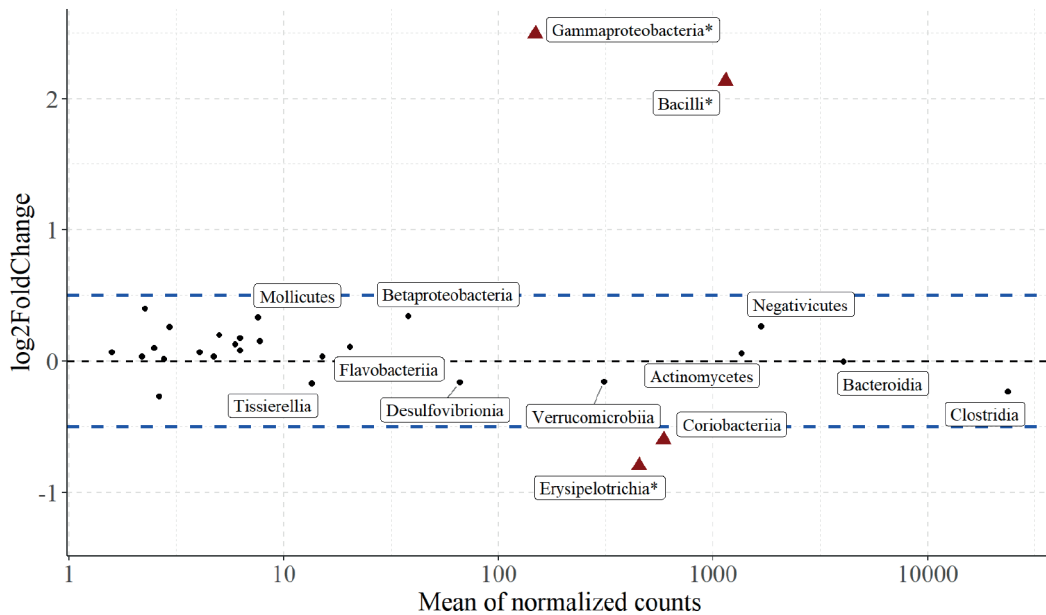


Рис. 3. Анализ дифференциальной представленности таксонов на уровне класса, график MA-plot: $\log_2FC < 0$ пациенты без фиброза печени F0 (METAVIR), $\log_2FC > 0$ — пациенты с фиброзом печени F3–F4 (METAVIR); ▲ — таксоны, для которых $p < 0,05$

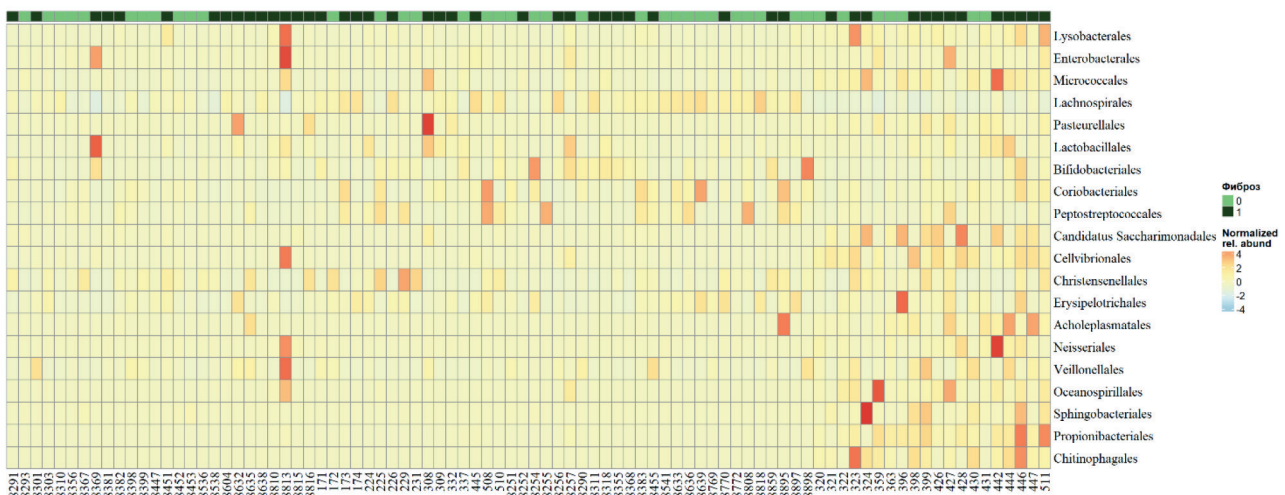


Рис. 4. Тепловая карта нормализованной относительной представленности таксонов в группах на уровне порядка: 0 — пациенты с фиброзом печени F0 (METAVIR), 1 — пациенты с фиброзом печени F3–F4 (METAVIR)

($\text{padj} < 0,001$) преобладали в группе 0, а таксоны *Lactobacillales* ($\text{padj} < 0,001$), *Bifidobacteriales* ($\text{padj} = 0,008$) и *Veillonellales* ($\text{padj} = 0,005$) — в группе 1.

На уровне семейства в 2 группах основные таксоны были представлены *Lachnospiraceae*, *Oscillospiraceae*, *Bacteroidaceae* и *Prevotellaceae* (рис. 5). Значимые различия выявлены в представленности 35 таксонов. Некоторые из них отражены на рисунке 6.

На уровне рода наиболее доминирующими таксонами являлись *Blautia*, *Faecalibacterium*, *Subdoligranulum*, *Vescimonas* и др. (рис. 7).

На рисунке 8 отражены некоторые таксоны, в представленности которых выявлены статистически значимые различия между исследуемыми группами. Виды, обогащенные в группе 1, состояли из представителей *Citrobacter*, *Lactobacillus*, *Veillonella*, *Enterococcus*, *Limosilactobacillus*, *Streptococcus*, *Lactococcus*, *Klebsiella*, *Pantoea*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Salmonella* и др. А в группе пациентов без фиброза печени в большей представленности выявлены таксоны *Odoribacter*, *Akkermansia*, *Intestinimonas*, *Candidatus Epulonipiscium*, *Alistipes*, *Tyzzerella* и др.

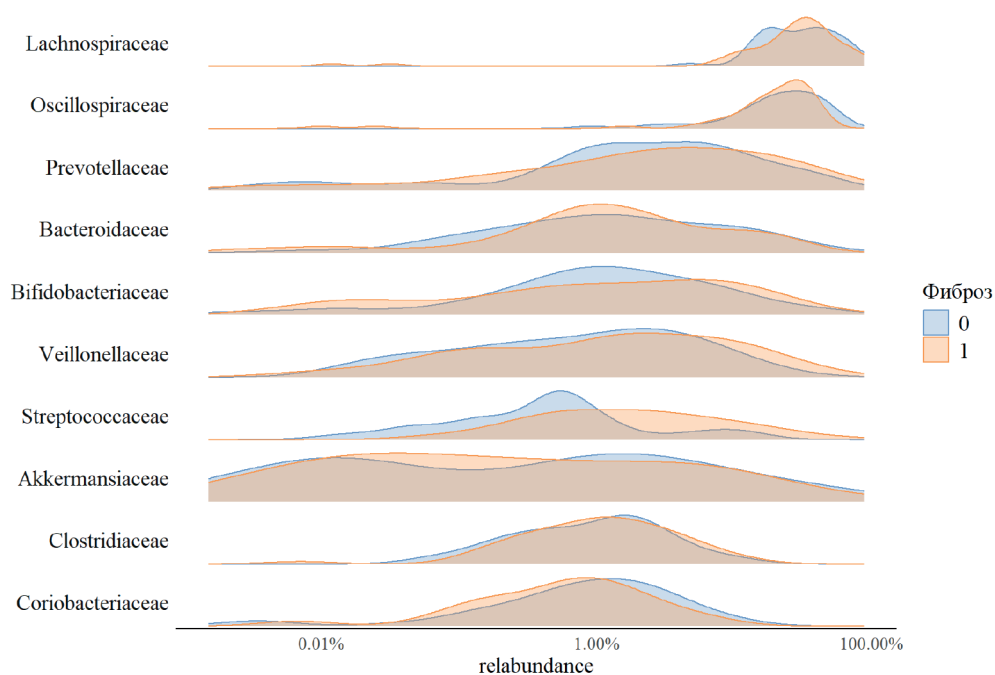


Рис. 5. График ядерной плотности распределения таксонов на уровне семейства в группах: 0 — пациенты с фиброзом печени F0 (METAVIR), 1 — пациенты с фиброзом печени F3–F4 (METAVIR)

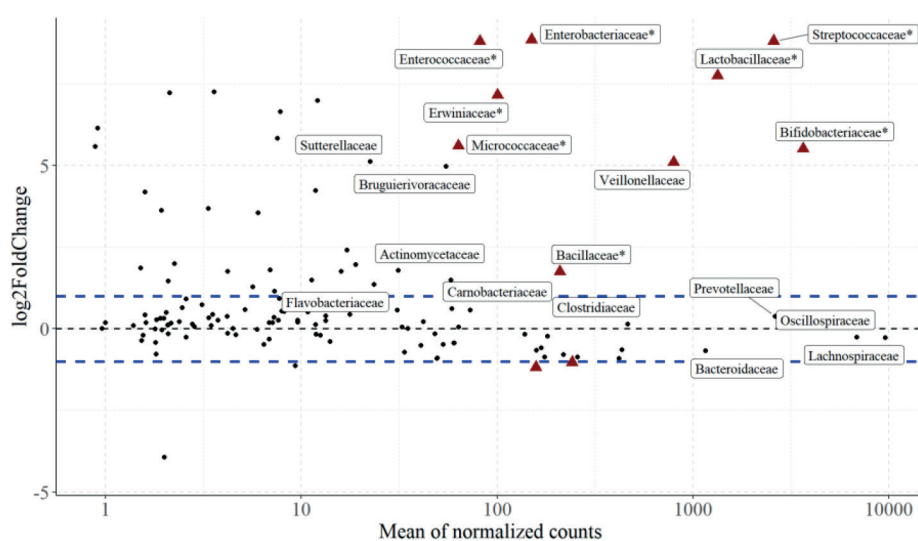
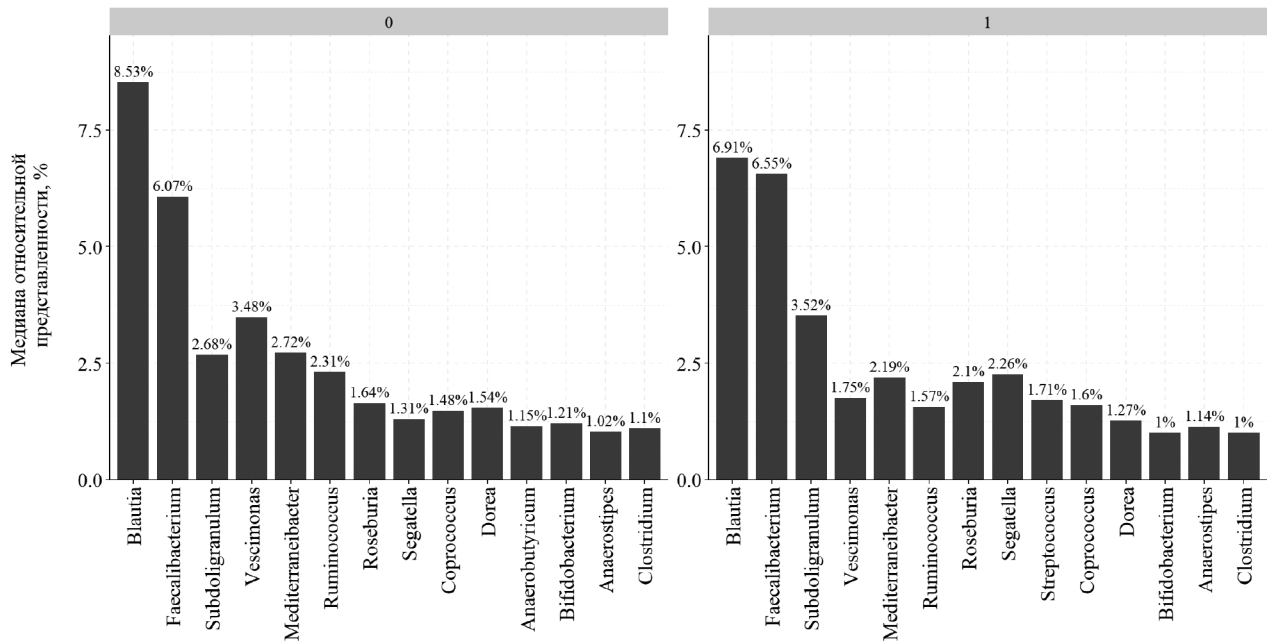


Рис. 6. Анализ дифференциальной представленности таксонов на уровне семейства. Метод DESeq2. График MA-plot: $\log_2FC < 0$ пациенты без фиброза печени F0 (METAVIR), $\log_2FC > 0$ — пациенты с фиброзом печени F3–F4 (METAVIR); ▲ — таксоны, для которых $p < 0,05$



Приведены таксоны, медиана относительной представленности которых в группах больше 1,0%

Рис. 7. Диаграмма медианных значений относительной представленности таксонов в группах на уровне рода: 0 — пациенты с фиброзом печени F0 (METAVIR), 1 — пациенты с фиброзом печени F3 – F4 (METAVIR). Приведены таксоны, медиана относительной представленности которых в группах больше 1,0%

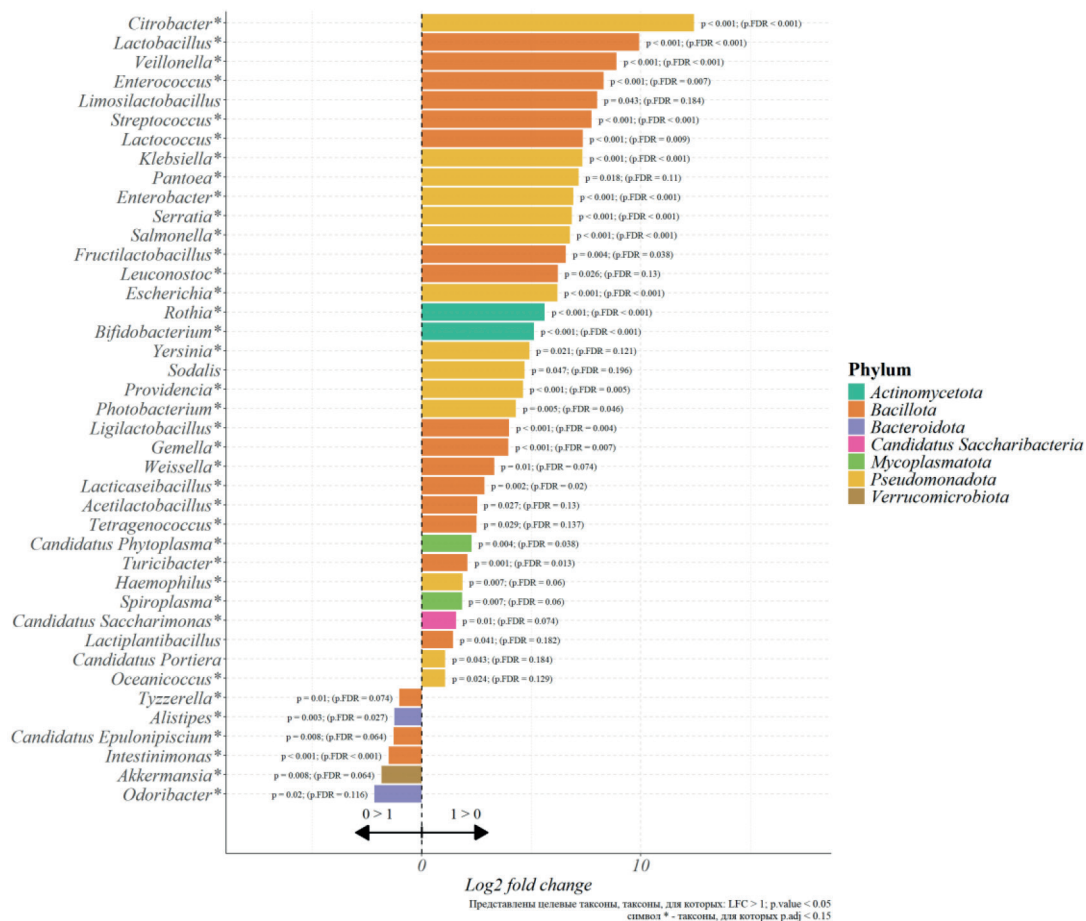


Рис. 8. Анализ дифференциальной представленности таксонов на уровне рода: 0 — пациенты с фиброзом печени F0 (METAVIR), 1 — пациенты с фиброзом печени F3 – F4 (METAVIR)

Стоит отметить, что анализ α -разнообразия, включая индексы Симпсона, Chao1 и Шеннона, не выявил статистически значимых различий между исследуемыми группами. В соответствии с алгоритмом расстояния Брея – Кертиса были построены графики анализа главных координат (PCoA) для отображения β -разнообразия. Статистически значимых различий в β -разнообразии также не было выявлено ($p = 0,226$).

Обсуждение

Кишечная микробиота описана при таких состояниях, как ассоциированная с метаболической дисфункцией жировая болезнь печени, алкогольная болезнь печени [9, 10]. В данных работах показано снижение численности бутират-продуцентов (*Lachnospiraceae*, *Ruminococcaceae*) и увеличение численности грамотрицательных бактерий, являющихся продуцентами ЛПС. Однако изменения при хроническом вирусном гепатите С остаются малоизученными, особенно в зависимости от стадии фиброза печени.

В рамках нашего исследования методом секвенирования 16S рРНК описана кишечная микробиота 88 пациентов с хроническим вирусным гепатитом С на разных стадиях развития фиброза печени. У пациентов с выраженным фиброзом печени отмечено значительное увеличение представителей семейства *Enterobacteriaceae* (*Citrobacter*,

Klebsiella, *Enterobacter* и др.), являющихся продуцентами ЛПС [10]. Такие изменения оказывают серьезную нагрузку на печень. Известно, что при болезнях печени увеличивается проницаемость кишечной стенки. Проникая через кишечный барьер и попадая в печень через порталный кровоток, ЛПС запускает каскад иммунных реакций, следствием которых являются воспаление и стимуляция фиброгенеза [7, 11]. Наличие классических патогенов, таких как *Salmonella* и *Yersinia*, свидетельствует о полном нарушении колонизационной резистентности.

Обращает на себя внимание увеличение *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*. Важно отметить, что в данном случае эти таксоны, вероятно, выступают не как симбионты, а как маркеры нарушения микробного гомеостаза. Одновременный рост родов *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Streptococcus*, *Enterococcus*, *Lactococcus* и *Leuconostoc* указывает на смещение метаболических процессов кишечной микробиоты в сторону молочнокислого брожения, конечным продуктом которого является лактат. Мы предполагаем, что увеличение лактата создает благоприятную среду для штаммов грамотрицательных бактерий, способных его утилизировать (рис. 9). На это указывает значительное увеличение *Klebsiella*, *Salmonella*, *Enterobacter* и *Citrobacter*, которые достаточно активно метаболизируют лактат [12].

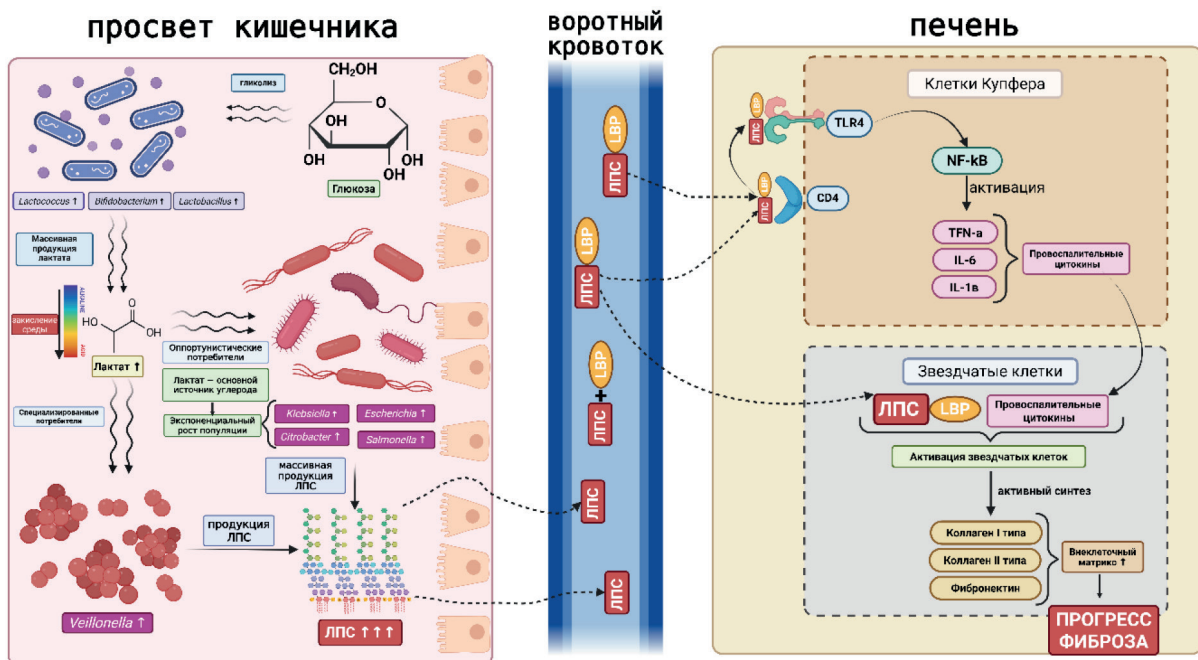


Рис. 9. Схема микробно-метаболических нарушений, опосредующих провоспалительный сигнал от кишечника к печени: ЛПС — липополисахарид, LBP — Lipopolysaccharide binding protein (липополисахарид-связывающий белок), TLR4 — toll-like receptor 4 (толл-подобный рецептор 4), NF- κ B — Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells (Ядерный фактор каппа-би-активируемых В-клеток), TFN- α — tumor necrosis factor- α (фактор некроза опухолей- α), IL-6 — interleukin-6 (интерлейкин-6), IL-1b — interleukin-1b (интерлейкин-1b)

Еще одним маркером тяжелого нарушения состава микробиоты кишечника является выявление в кале типичных представителей микробиоты ротоглотки. Это *Rothia*, *Gemella* и *Veillonella*. Данный феномен известен как оро-интестинальная транслокация и уже описан у пациентов с циррозом печени [13].

Появление нетипичных представителей в кишечной микробиоте, таких как *Photobacterium*, *Spiroplasma*, *Candidatus Portiera* является признаком нестабильности микробного сообщества кишечника у пациентов с тяжелым фиброзом печени. Это свидетельствует о снижении резистентности и о том, что колонизация кишечника возможна даже нетипичными представителями. Можно предположить, что источником данных микроорганизмов являлась пища, однако их приживание становится возможным только на фоне серьезных изменений профиля кишечной микробиоты.

В группе пациентов без фиброза печени наблюдается совершенно другой микробиомный профиль. В частности, *Odoribacter* и *Intestinimonas* являются активными бутират-продуцентами. Бутират — главный источник энергии для колоноцитов, он обеспечивает нормальное функционирование кишечника и целостность кишечного барьера. Также бутират является мощным противовоспалительным агентом, он блокирует провоспалительные цитокины, которые запускаются ЛПС [14]. *Akkermansia muciniphila* активно деградирует муцин, тем самым способствуя его обновлению и улучшению слизистого барьера кишечника [15]. По результатам проведенных исследований имеются данные о том, что *Barnesiella* способствует колонизационной резистентности против энтеробактерий [16].

Заключение

Изменения кишечной микробиоты при выраженном фиброзе — это формирование устойчивого и самоподдерживающегося патологического микробного сообщества с одновременным увеличением числа молочнокислых бактерий и штаммов грамотрицательных микроорганизмов. Выявленные изменения могут быть использованы для разработки методов коррекции, направленных на восстановление баланса кишечной микробиоты.

Вклад авторов

Стома И.О.: концепция и дизайн исследования, проверка критически важного интеллектуального содержания, редактирование рукописи;

Цейко З.А.: концепция и дизайн исследования, обзор публикаций по теме статьи, набор материала, анализ и статистическая обработка результатов исследования, подготовка рукописи;

Воропаев Е.В., Козорез Е.И., Осипкина О.В.: общее редактирование;

Ковалев А.А.: статистическая обработка результатов исследования;

Зятыков А.А., Шафарост А.С.: проведение лабораторного этапа исследования;

все авторы: окончательное одобрение рукописи.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Liu Z, Shi O, Zhang T, et al. Disease burden of viral hepatitis A, B, C and E: A systematic analysis. *Journal of Viral Hepatitis*. 2020;27(12):1284-1296. DOI: <https://doi.org/10.1111/jvh.13371>
2. Fortea JI, Crespo J, Puente Á. Cirrhosis, a Global and Challenging Disease. *J Clin Med*. 2022;11(21):6512. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm11216512>
3. Huang, D.Q., Terrault, N.A., Tacke, F. et al. Global epidemiology of cirrhosis — aetiology, trends and predictions. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 20, 388–398 (2023). <https://doi.org/10.1038/s41575-023-00759-2>
4. Стома И.О. Микробиом в медицине: руководство для врачей. Москва; 2024. 320 с. Stoma IO. Microbiome in medicine: a guide for doctors. Moscow: GEOTAR-Media, 2024. 320 p. (in Russ.).
5. Lee NY, Suk KT. The Role of the Gut Microbiome in Liver Cirrhosis Treatment. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021; 22(1):199. <https://doi.org/10.3390/ijms22010199>
6. Roehlen N, Crouchet E, Baumert TF. Liver Fibrosis: Mechanistic Concepts and Therapeutic Perspectives. *Cells*. 2020 Apr 3;9(4):875. doi: 10.3390/cells9040875. PMID: 32260126; PMCID: PMC7226751.
7. Hsu CL, Schnabl B. The gut-liver axis and gut microbiota in health and liver disease. *Nat Rev Microbiol*. 2023;21(11):719-733. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41579-023-00904-3>
8. Изменения кишечной микробиоты на фоне хронической HCV-инфекции в зависимости от генотипа вируса / И.О. Стома, З.А. Цейко, Е.В. Воропаев [и др.] // Проблемы здоровья и экологии. — 2025. — Т. 22, № 2. — С. 147-160. — DOI 10.51523/2708-6011.2025-22-2-18. — EDN BWDPSM.
9. Zhang L, Zi L, Kuang T, Wang K, Qiu Z, Wu Z, Liu L, Liu R, Wang P, Wang W. Investigating causal associations among gut microbiota, metabolites, and liver diseases: a Mendelian randomization study. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 Jul 5;14:1159148. doi: 10.3389/fendo.2023.1159148. PMID: 37476494; PMCID: PMC10354516.
10. Li S, Zhou C, Liu T, Zhang L, Liu S, Zhao Q, Liu J, Zhao W. Causal relationships between the gut microbiota, inflammatory cytokines, and alcoholic liver disease: a Mendelian randomization analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024 Oct 21;15:1442603. doi: 10.3389/fendo.2024.1442603. PMID: 39497803; PMCID: PMC11532067.
11. Baldelli V, Scaldaferri F, Putignani L, Del Chierico F. The Role of Enterobacteriaceae in Gut Microbiota Dysbiosis in Inflammatory Bowel Diseases. *Microorganisms*. 2021; 9(4):697. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9040697>
12. Taylor, S.J., Winter, M.G., Gillis, C.C. et al. Colonocyte-derived lactate promotes E. coli fitness in the context of inflammation-associated gut microbiota dysbiosis. *Microbiome* 10, 200 (2022). <https://doi.org/10.1186/s40168-022-01389-7>

13. Tuomisto, S., Pessi, T., Collin, P. *et al.* Changes in gut bacterial populations and their translocation into liver and ascites in alcoholic liver cirrhotics. *BMC Gastroenterol* 14, 40 (2014). <https://doi.org/10.1186/1471-230X-14-40>

14. Jiang L, Wang J, Liu Z, Jiang A, Li S, Wu D, Zhang Y, Zhu X, Zhou E, Wei Z, Yang Z. Sodium Butyrate Alleviates Lipopolysaccharide-Induced Inflammatory Responses by Down-Regulation of NF- κ B, NLRP3 Signaling Pathway, and Activating Histone Acetylation in Bovine Macrophages. *Front Vet Sci.* 2020 Nov 5;7:579674. doi: 10.3389/fvets.2020.579674. PMID: 33251265; PMCID: PMC7674777.

15. Derrien M, Vaughan EE, Plugge CM, de Vos WM. *Akkermansia muciniphila* gen. nov., sp. nov., a human intestinal mucin-degrading bacterium. *Int J Syst Evol Microbiol.* 2004 Sep;54(Pt 5):1469-1476. doi: 10.1099/ijs.0.02873-0. PMID: 15388697.

16. Ubeda C, Bucci V, Caballero S, Djukovic A, Toussaint NC, Equinda M, Lipuma L, Ling L, Gobourne A, No D, Taur Y, Jenq RR, van den Brink MR, Xavier JB, Pamer EG. Intestinal microbiota containing *Barnesiella* species cures vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* colonization. *Infect Immun.* 2013 Mar;81(3):965-73. doi: 10.1128/IAI.01197-12. Epub 2013 Jan 14. PMID: 23319552; PMCID: PMC3584866.

References

1. Liu Z, Shi O, Zhang T, et al. Disease burden of viral hepatitis A, B, C and E: A systematic analysis. *Journal of Viral Hepatitis.* 2020;27(12):1284-1296. DOI: <https://doi.org/10.1111/jvh.13371>

2. Fortea JI, Crespo J, Puente Á. Cirrhosis, a Global and Challenging Disease. *J Clin Med.* 2022;11(21):6512. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm11216512>

3. Huang, D.Q., Terrault, N.A., Tacke, F. *et al.* Global epidemiology of cirrhosis — aetiology, trends and predictions. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 20, 388–398 (2023). <https://doi.org/10.1038/s41575-023-00759-2>

4. Stoma I.O. Mikrobiom v medicine: rukovodstvo dlya vrachej. Moskva; 2024. 320 s.

5. Lee NY, Suk KT. The Role of the Gut Microbiome in Liver Cirrhosis Treatment. *International Journal of Molecular Sciences.* 2021; 22(1):199. <https://doi.org/10.3390/ijms22010199>

6. Roehlen N, Crouchet E, Baumert TF. Liver Fibrosis: Mechanistic Concepts and Therapeutic Perspectives. *Cells.* 2020 Apr 3;9(4):875. doi: 10.3390/cells9040875. PMID: 32260126; PMCID: PMC7226751.

7. Hsu CL, Schnabl B. The gut-liver axis and gut microbiota in health and liver disease. *Nat Rev Microbiol.* 2023;21(11):719-733. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41579-023-00904-3>

8. Izmeneniya kishechnoj mikrobioty na fone hronicheskoy HCV-infekcii v zavisimosti ot genotipa virusa / I. O. Stoma, Z. A. Cejko, E. V. Voropaev [i dr.] // Problemy zdorov'ya i ekologii. — 2025. — T. 22, № 2. — S. 147-160. — DOI 10.51523/2708-6011.2025-22-2-18. — EDN BWDPSM.

9. Zhang L, Zi L, Kuang T, Wang K, Qiu Z, Wu Z, Liu L, Liu R, Wang P, Wang W. Investigating causal associations among gut microbiota, metabolites, and liver diseases: a Mendelian randomization study. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023 Jul 5;14:1159148. doi: 10.3389/fendo.2023.1159148. PMID: 37476494; PMCID: PMC10354516.

10. Li S, Zhou C, Liu T, Zhang L, Liu S, Zhao Q, Liu J, Zhao W. Causal relationships between the gut microbiota, inflammatory cytokines, and alcoholic liver disease: a Mendelian randomization analysis. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2024 Oct 21;15:1442603. doi: 10.3389/fendo.2024.1442603. PMID: 39497803; PMCID: PMC11532067.

11. Baldelli V, Scaldaferrì F, Putignani L, Del Chierico F. The Role of Enterobacteriaceae in Gut Microbiota Dysbiosis in Inflammatory Bowel Diseases. *Microorganisms.* 2021; 9(4):697. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9040697>

12. Taylor, S.J., Winter, M.G., Gillis, C.C. et al. Colonocyte-derived lactate promotes *E. coli* fitness in the context of inflammation-associated gut microbiota dysbiosis. *Microbiome* 10, 200 (2022). <https://doi.org/10.1186/s40168-022-01389-7>

13. Tuomisto, S., Pessi, T., Collin, P. *et al.* Changes in gut bacterial populations and their translocation into liver and ascites in alcoholic liver cirrhotics. *BMC Gastroenterol* 14, 40 (2014). <https://doi.org/10.1186/1471-230X-14-40>

14. Jiang L, Wang J, Liu Z, Jiang A, Li S, Wu D, Zhang Y, Zhu X, Zhou E, Wei Z, Yang Z. Sodium Butyrate Alleviates Lipopolysaccharide-Induced Inflammatory Responses by Down-Regulation of NF- κ B, NLRP3 Signaling Pathway, and Activating Histone Acetylation in Bovine Macrophages. *Front Vet Sci.* 2020 Nov 5;7:579674. doi: 10.3389/fvets.2020.579674. PMID: 33251265; PMCID: PMC7674777.

15. Derrien M, Vaughan EE, Plugge CM, de Vos WM. *Akkermansia muciniphila* gen. nov., sp. nov., a human intestinal mucin-degrading bacterium. *Int J Syst Evol Microbiol.* 2004 Sep;54(Pt 5):1469-1476. doi: 10.1099/ijs.0.02873-0. PMID: 15388697.

16. Ubeda C, Bucci V, Caballero S, Djukovic A, Toussaint NC, Equinda M, Lipuma L, Ling L, Gobourne A, No D, Taur Y, Jenq RR, van den Brink MR, Xavier JB, Pamer EG. Intestinal microbiota containing *Barnesiella* species cures vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* colonization. *Infect Immun.* 2013 Mar;81(3):965-73. doi: 10.1128/IAI.01197-12. Epub 2013 Jan 14. PMID: 23319552; PMCID: PMC3584866.

Авторский коллектив:

Стома Игорь Олегович — ректор Гомельского государственного медицинского университета, д.м.н., профессор; тел.: +375(232)35-97-00, e-mail: gsmu@gsmu.by

Цейко Зинаида Анатольевна — ассистент кафедры инфекционных болезней Гомельского государственного медицинского университета; тел.: +375(29)976-02-53, e-mail: tzeiko.zinaida@yandex.by

Воропаев Евгений Викторович — проректор по научной работе Гомельского государственного медицинского университета, к.м.н., доцент; тел.: +375(232)35-97-08, e-mail: voropaev.evgenii@gmail.com

Козорез Елена Ивановна — заведующий кафедрой инфекционных болезней Гомельского государственного медицинского университета, к.м.н., доцент; тел.: +375(232)35-79-36, e-mail: elena_kozorez@mail.ru

Ковалев Алексей Алексеевич — старший преподаватель кафедры медицинской и биологической физики Гомельского государственного медицинского университета; тел.: +375(232)35-97-08, e-mail: kovalev.data.analysis.gsmu@yandex.by

Осипкина Ольга Викторовна — заведующий научно-исследовательской лабораторией Гомельского государственного медицинского университета; тел.: + 375(232)35-97-08, e-mail: olga.osipkina@mail.ru

Зятков Алексей Александрович — старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории Гомельского государственного медицинского университета; тел.: + 375(232)35-97-08, e-mail: ziatskovaa@gmail.com

Шафорост Александр Сергеевич — старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории Гомельского государственного медицинского университета; тел.: + 375(232)35-97-08, e-mail: asofocl@mail.ru



ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ РИСКА РАЗВИТИЯ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОГО КРОВОТЕЧЕНИЯ У БОЛЬНЫХ COVID-19 С МОРФОМЕТРИЧЕСКОЙ ОЦЕНКОЙ ФАКТОРОВ, СПОСОБСТВУЮЩИХ РЕМОДЕЛИРОВАНИЮ СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ

К.В. Медведев^{1,2}, В.А. Цинзерлинг^{1,3}, М.А. Протченков^{3,4}, А.Л. Иванов^{1,2}, И.А. Соловьев^{2,5},
Н.Ю. Коханенко², Р.Г. Аванесян^{2,5}, К.Е. Борта^{1,2}, Н.Ю. Семенова^{1,3}

¹Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина, Санкт-Петербург, Россия

²Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

³Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия

⁴Госпиталь для ветеранов войн, Санкт-Петербург, Россия

⁵Городская Мариинская больница, Санкт-Петербург, Россия

Prognostic model of the risk of gastroduodenal bleeding in COVID-19 patients with morphometric assessment of factors contributing to vascular wall remodeling

K.V. Medvedev^{1,2}, V.A. Zinserling^{1,3}, M.A. Protchenkov^{3,4}, A.L. Ivanov^{1,2}, I.A. Solovyov^{2,5}, N.Yu. Kohanenko²,
R.G. Avanesyan^{2,5}, K.E. Borta^{1,2}, N.Yu. Semenova^{1,3}

¹Clinical Infectious Diseases Hospital named after S.P. Botkin, Saint-Petersburg, Russia

²Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russia

³National Medical Research Center named after V.A. Almazov, Saint-Petersburg, Russia

⁴Hospital for Veterans of War, Saint-Petersburg, Russia

⁵City Mariinsky Hospital, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

В патогенезе геморрагического синдрома при COVID-19, с одной стороны, не исключается развитие гепарин-индуцированной коагулопатии, с другой — развитие критических состояний, сопровождающихся выбросом в кровеносное русло провоспалительных факторов. В качестве дополнительного звена патологического процесса рассматривается SARS-CoV-2-ассоциированная эндотелиопатия. В то же время в процессе диагностики возникает необходимость в определении маркеров, способствующих развитию желудочно-кишечного кровотечения.

Цель: на основании комплексного клинико-лабораторного и инструментального обследования определить основные факторы риска развития желудочно-кишечного кровотечения у больных COVID-19, а также проанализировать эффективность методов гемостаза у больных с гастродуоденальным кровотечением. В исследовании приняли участие 332 пациента с COVID-19 и развившимся желудочно-кишечным кровотечением.

При создании прогностической модели методом логистической регрессии с построением ROC-кривой установлена корреляционная связь между развитием желудочно-кишечного кровотечения и уровнем активированного частичного тромбопластинового времени, D-димера, степенью поражения лёгочной паренхимы по данным компьютерной томографии, нарушениями ритма сердца в анамнезе и способом обеспечения функции внешнего дыхания ($p < 0,05$).

При иммуногистохимическом исследовании с использованием моноклональных антител к CD31, CD34,

Abstract

In the pathogenesis of hemorrhagic syndrome in COVID-19, on the one hand, the development of heparin-induced coagulopathy cannot be excluded, on the other hand, the development of critical conditions accompanied by the release of proinflammatory factors into the bloodstream may occur. SARS-CoV-2 – associated endotheliopathy is considered as an additional link in the pathological process. At the same time, during the diagnostic process, it becomes necessary to identify markers that contribute to the development of gastrointestinal bleeding.

The aim of the study was to determine the main risk factors for gastrointestinal bleeding in COVID-19 patients based on a comprehensive clinical, laboratory and instrumental examination, as well as to analyze the effectiveness of hemostasis methods in patients with gastroduodenal bleeding. The study involved 332 patients with COVID-19 and developed gastrointestinal bleeding.

When creating a prognostic model using logistic regression with the ROC-curve construction, a correlation was established between the development of gastrointestinal bleeding and the level of APTT, D-dimer, the degree of lung parenchymal involvement according to CT, history of cardiac rhythm disorders, and the method of providing respiratory support ($p < 0,05$).

An immunohistochemical investigation using monoclonal antibodies to CD31, CD34, CD68 and vWF receptors expressed on the endothelial surface revealed an alteration of the endothelial monolayer, contributing to the occurrence of a hemorrhagic event. Thus, an increase in the frequency of

CD68 и рецепторам фактора vWF, экспрессируемым на поверхности эндотелия, выявлена альтерация монослоя эндотелия, способствующая возникновению геморрагического события. Таким образом, увеличение частоты развития желудочно-кишечных кровотечений у больных COVID-19 непосредственно связано с прямым цитопатическим действием вируса SARS-CoV-2 на эндотелиоциты (геструкция сосудистой стенки вследствие деградации эндотелиального слоя).

На основании модели, построенной путем бинарной логистической регрессии, создана прогностическая шкала риска развития гастроудуоденального кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта у пациентов с COVID-19 (Евразийский патент на изобретение № 047178 от 17.06.2024). Чувствительность метода составила 64,3%, специфичность 72,1%, точность 68%. Шкала риска развития гастроудуоденальных кровотечений из эрозивно-язвенных дефектов слизистой у больных с COVID-19 является высокоинформативным методом, позволяющим своевременно прогнозировать геморрагические события.

Также подтверждена эффективность комбинированных методов гемостаза у больных с желудочно-кишечным кровотечением.

Ключевые слова: COVID-19, SARS-CoV-2, желудочно-кишечное кровотечение, эндоскопический гемостаз, факторы риска, эндотелиопатия.

Введение

Несмотря на то, что пандемия COVID-19 официально завершена и COVID-19 занял своё место в ряду сезонных респираторных инфекций, SARS-CoV-2-индуцированные осложнения по-прежнему остаются проблемой современной медицины. Заболевание сопряжено с высокой летальностью, особенно у пожилых пациентов, имеющих комплексную сопутствующую патологию. Патогенез COVID-19 достаточно хорошо изучен. На начальном этапе заражения происходит проникновение SARS-CoV-2 в клетки-мишени, имеющие рецепторы ангиотензинпревращающего фермента II типа (АПФ₂), эпителия верхних дыхательных путей, эпителиоциты желудка и кишечника [1, 2]. Основным звеном развития патологического процесса является панваскулит капилляров лёгких и желудочно-кишечного тракта с развитием системного капилляро-альвеолита и/или гастроэнтероколита [3, 4]. Вирус SARS-CoV-2 способен вызывать повреждение эндотелия сосудов с развитием эндотелиита [3, 5].

Предположительно, эндотелиит, вызванный SARS-CoV-2, приводит к повреждению сосудистой стенки и способствует развитию кровотечения [6], особенно у пациентов с исходно скомпрометированным эндотелием вследствие других заболеваний. Так, сердечно-сосудистые заболевания приводят к эндотелиальной дисфункции, которая

gastrointestinal bleeding in COVID-19 patients is directly related to the direct cytopathic effect of the SARS-CoV-2 on endotheliocytes (destruction of the vascular wall due to degradation of the endothelial layer).

Based on a model constructed by binary logistic regression, a prognostic risk scale for the development of gastroduodenal bleeding from the upper gastrointestinal tract in patients with COVID-19 was created (Eurasian Patent for Invention No. 047178 dated 06.17.2024). The sensitivity of the method was 64.3%, specificity 72.1%, accuracy 68%. The risk scale for the development of gastroduodenal bleeding from erosive and ulcerative mucosal defects in patients with COVID-19 is a highly informative method that allows to predict hemorrhagic events in a timely manner.

Also, the effectiveness of combined hemostasis methods in patients with gastrointestinal bleeding has been confirmed.

Key words: COVID-19, SARS-CoV-2, gastrointestinal bleeding, endoscopic hemostasis, risk factors, endotheliopathy.

сопровождается нарушением целостности гликокаликса, повышению проницаемости эндотелия и апоптозу эндотелиоцитов с формированием дефектов в монослое [7, 8]. Патогенез формирования дисфункции эндотелия на молекулярном уровне происходит путем взаимодействия рецептор/лиганд в зависимости от типа рецептора. Специфичность антигенов рецептора определяют уникальность клеточных изменений. CD31-рецепторы, экспрессируемые на поверхности эндотелиоцитов, не только способствуют ролингу лимфоцитов по поверхности эндотелия и проникновению его в межэндотелиальные щели, но и иницируют каскад внутриклеточных процессов, при помощи которых выделяются цитокины, повышается содержание внутриклеточного кальция и запускается процесс апоптоза эндотелиоцитов, что приводит к раневому дефекту сосудистой стенки [9].

Прогноз COVID-19 нередко связан именно с внелёгочными осложнениями. В структуре геморрагических осложнений COVID-19 желудочно-кишечные кровотечения (ЖКК) занимают первое место [10, 11]. Более высокая экспрессия АПФ₂ в желудочно-кишечном тракте по сравнению с таковой в дыхательных путях (в 100 раз выше) обуславливает большее количество внелёгочных осложнений у больных COVID-19, среди которых преобладают геморрагические [12]. Частота их возникновения колеблется, по данным различных

исследователей, от 3,0% до 31,1% [13, 14]. Особую группу составляют пациенты, у которых на фоне ранее выполненного эндоскопического гемостаза и проводимой терапии ингибиторами протонной помпы возник рецидив кровотечения. По данным литературы, частота рецидивов ЖКК у больных COVID-19 составляет от 11,3 до 14,0% [15,16].

Повышенная летальность наблюдается у пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, с клиническими проявлениями желудочно-кишечного кровотечения и составляет от 3,1 до 63,2% [17 – 20].

Однако до настоящего времени нет комплексного патогенетического анализа причин развития ЖКК у больных COVID-19 с учётом клинимо-морфологической и иммуногистохимической (ИГХ) характеристик, в ключе развития SARS-CoV-2-ассоциированной эндотелиопатии.

Цель исследования — определить основные факторы риска развития гастроудоденального кровотечения у больных COVID-19 с оценкой эффективности методов гемостаза. Установить роль фактора SARS-CoV-2-ассоциированной эндотелиопатии в развитии ЖКК при помощи ИГХ-исследования с детекцией эндотелиальных клеток и морфометрической оценкой.

Материалы и методы исследования

Исследование проведено на базе Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина и Городской Мариинской больницы. Были включены случаи лечения больных COVID-19, осложнённой ЖКК из верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (ЖКК_{COV}).

Всем больным осуществлялся забор парных мазков из носоглотки и ротоглотки. Диагноз COVID-19 подтверждался посредством проведения полимеразной цепной реакции (ПЦР).

В результате анализа данных клинимо-лабораторных и инструментальных методов исследований оценивались факторы, которые могли являться предикторами риска развития ЖКК. При аналитическом этапе исследования, в ключе развития ЖКК_{COV}, проводилось морфологическое и ИГХ исследование с моноклональными антителами в свете триггерного механизма развития эндотелиопатии с последующей детекцией эндотелиальных клеток с количественной и качественной оценкой при морфометрии.

При сборе анамнеза наиболее значимыми были сроки от появления первых симптомов COVID-19 до госпитализации в стационар, а также наличие сопутствующих заболеваний. Степень тяжести состояния пациентов определялась по шкале NEWS, оценивалась выраженность дыхательной недостаточности (ДН), способ обеспечения функции внешнего дыхания. Из лабораторных методов

оценивались показатели, которые могли свидетельствовать о коагуляционных расстройствах: уровень тромбоцитов, МНО, АЧТВ, фибриноген, D-димер. Всем больным выполнялась спиральная компьютерная томография органов грудной клетки (СКТ ОГК) как наиболее информативный метод определения объёма вирусного поражения лёгочной паренхимы. Визуализация и способы воздействия на источник кровотечения из верхних отделов ЖКТ осуществлялись при помощи эндоскопических методик. На основании опыта, полученного при лечении больных с COVID-19 в инфекционных отделениях обоих стационаров, был разработан и применен способ прогнозирования риска развития кровотечения у больных с новой коронавирусной инфекцией (Евразийский патент на изобретение № 047178 от 17.06.2024) [21].

Числовые характеристики количественных переменных предусматривали расчёт средних значений ($\bar{x}$), стандартного отклонения (σ) и дисперсии (σ^2). Анализ факторов, оказывающих возможное влияние на развитие ЖКК, проводился путем построения прогностической модели методом логистической регрессии, прямым способом включения факторов с расчётом критерия Вальда (W), с учётом значимости критерия $p < 0,05$. Для каждого фактора рассчитывалась экспонента (λ), выражающаяся в числе Эйлера. Связь категоризованных переменных изучали с помощью критерия χ^2 Пирсона. Статистические расчёты выполнялись в программе IBM SPSS Statistics version 23. Анализ качества (AUC) построенных моделей выполнен с помощью ROC-кривой.

Микроскопические препараты из аутопсийного материала окрашивались гематоксилином-эозином и по Маллори. Проводилось ИГХ-исследование с моноклональными антителами, у больных ЖКК_{COV}, к рецепторам CD31 (JC70, Cell marque), CD34 (QBend 10, Dako), CD68 (KP-1, Cell marque), фактору фон Виллебранда (vWF, Polyclonal, Dako) и SARS-CoV-2 (COVID-19 spikeantibody, 1A9, Genetex). Для оценки клеточной инфильтрации и альтеративных изменений с детекцией клеток и компьютерной морфометрической оценкой в зоне деструкции сосудистой стенки проведён сравнительный анализ с контрольными группами больных с гастроудоденальными кровотечениями — гриппом A/H1N1 (*swine influenza*) (ЖКК_{INF}) и без инфекционной патологии (*without infection*) (ЖКК_W).

Морфологические исследования проводились на микроскопе OLYMPUS CX 43 (Olympus, Япония) при ув. $\times 40$, $\times 100$, $\times 200$, $\times 400$ со сканированием препаратов на сканере Kfbio MagScanner KFP-PRO-400 с созданием архива изображений.

Анализ полученных данных и обработка результатов аналитического этапа исследова-

ния проводились с помощью пакета программ Statistica for Windows и с лицензированной программы Biostat. Статистический уровень значимости $p < 0,05$ рассчитывался с использованием непараметрического критерия Манна — Уитни (U). Морфометрия проведена с использованием автоматизированного программного обеспечения K-Viewer.

Результаты исследования

В период с апреля 2020 г. по декабрь 2022 г. проходили лечение 332 пациента с COVID-19, у которых развилось ЖКК: из них 115 больных в Клинической инфекционной больнице им. С.П. Боткина и 217 пациентов в Городской Мариинской больнице, что составило 0,24% от всех больных COVID-19. По гендерному признаку пациенты разделились следующим образом: 166 мужчин (50%) и 166 женщин (50%).

Возрастная категория больных определялась согласно международной классификации ВОЗ от 2024 г. Средний возраст составил $\bar{x} = 64,34 \pm 16,74$ года; $\sigma^2 = 281,26$. В основном преобладали

пациенты старшего возраста. Больные поступали в стационар преимущественно в 1-ю неделю болезни ($\bar{x} = 8,3 \pm 8,8$; $\sigma^2 = 77,8$).

У всех больных наблюдались сопутствующие заболевания. При этом у большинства имело место сочетание 2 и более заболеваний (табл. 1).

При поступлении в стационар в соответствии с клиническими рекомендациями всем пациентам проводилась оценка тяжести состояния по балльной шкале NEWS. В основном наблюдались пациенты, набравшие более 4 баллов, что свидетельствовало о нестабильности состояния. Степень дыхательной недостаточности (ДН) была сопоставима с тяжестью состояния пациентов по шкале NEWS, которая, в свою очередь, коррелировала с объёмом поражения лёгочной паренхимы, выявленной при спиральной компьютерной томографии (СКТ) органов грудной клетки. Клинико-инструментальные показатели респираторных расстройств отразились в соответствующих режимах респираторной поддержки. В основном пациенты ЖКК_{COV} нуждались в протезировании функции внешнего дыхания (табл. 2).

Таблица 1

Структура сопутствующих заболеваний у больных ЖКК_{COV}

Сопутствующие заболевания	ЖКК _{COV} , n = 332
ИБС: Атеросклеротический кардиосклероз	189 (56,9%)
ИБС: Постинфарктный кардиосклероз	37 (11,1%)
Артериальная гипертензия	195 (58,7%)
Фибрилляция предсердий и другие формы аритмий	48 (14,5%)
Хроническая сердечная недостаточность	84 (25,3%)
Сосудистая патология головного мозга	125 (37,7%)
Диффузно-узловое поражение щитовидной железы	23 (6,9%)
Хроническая обструктивная болезнь лёгких	19 (5,7%)
Бронхиальная астма	14 (4,2%)
Туберкулёз лёгких в анамнезе (ремиссия)	3 (0,9%)
Перенесённые операции на желудке (в анамнезе)	17 (5,1%)
Язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки	28 (8,4%)
Жёлчнокаменная болезнь	60 (18,1%)
Мочекаменная болезнь	42 (12,7%)
Сахарный диабет 1 типа	7 (2,1%)
Сахарный диабет 2 типа	70 (21,1%)
Хроническая почечная недостаточность 3 — 4 ст.	32 (2,6%)
Хроническая почечная недостаточность 5 ст.	27 (9,6%)
ХВГ В	7 (2,1%)
ХВГ С	7 (2,1%)
Цирроз печени	28 (8,4%)
ВИЧ-инфекция	6 (1,8%)
Ожирение	97 (29,2%)
Беременность	10 (3,0%)

Таблица 2

Клинико-инструментальные показатели тяжести состояния и респираторных расстройств больных ЖКК_{COV}; (n=332)

Шкала NEWS	Баллы	Категорированные показатели представлены в абсолютных числах (%)
	1 – 3	143 (43,1%)
	4 – 6	101 (30,4%)
	>7	78 (23,5%)
Степень ДН по Анохину А.Н., 1974 г.		
Степень ДН	0 – I	190 (57,2%)
	II	74 (22,3%)
	III	68 (20,5%)
Объём поражения лёгочной паренхимы по КТ ОГК (ВМР по лечению COVID-19 Версии 1 (29.01.2020) – Версия 17 (14.12.2022))		
Объём поражения лёгких по КТ	КТ 0 – 1	132 (39,8%)
	КТ 2	83 (25%)
	КТ 3	58 (17,5%)
	КТ 4	59 (17,8%)
Способ обеспечения функции внешнего дыхания		
Самостоятельное дыхание		117 (35,2%)
ВПО		61 (18,4%)
НИВЛ		38 (11,5%)
ИВЛ		109 (32,8%)
ЭКМО		7 (2,1%)

В клиническом анализе крови в подавляющем числе случаев была выявлена тромбоцитопения – у 153 (46,1%) больных, а у 35 (10,5%) больных наблюдался тромбоцитоз, тромбоциты в N – 144 (43,4%). Наряду с этим, в коагулограмме преобладающего большинства больных была отмечена нормокоагуляция – у 283, что составило 85,2%. По уровню АЧТВ в большинстве случаев наблюдался вариант нормы – у 201 (60,5%), увеличение – у 116 (34,9%), снижение – у 15 (4,5%) пациентов. По уровню фибриногена отмечалась разнонаправленная динамика, свидетельствующая о воспалительных процессах, статистически значимой гипофибриногенемии не выявлено. Наряду с лабораторными признаками, свидетельствующими о склонности к геморрагическим событиям, выявлены лабораторные маркеры, характерные для тромбообразования. В преобладающем большинстве случаев установлено повышение уровня D-димера. По септическим протоколам проходили лечение 62 (18,7%) пациента. Результаты средних величин и частоты встречаемости возможных клинико-лабораторных факторов риска ЖКК_{COV} представлены в таблице 3.

Таблица 3

Клинико-лабораторные показатели больных ЖКК_{COV}; (n=332)

Характеристики	Категорированные показатели представлены в абсолютных числах (%), непрерывные – как $\bar{x} \pm \sigma; \sigma^2$
PLT (N=180–400×10 ⁹)	219,1 ± 141,4; 20005,5
MHO (N=0,8–1,2)	1,43 ± 1,01; 1,13
AЧТВ (N=24–35 с)	41,9 ± 29,9; 899,4
Фибриноген (N=2–4 гр)	4,81 ± 1,95; 3,81
D-димер (N=0–810 нг/мл)	2017,8 ± 2578,9; 6651153,9
Наличие сепсиса	62 (18,7%)

Визуализацию источника ЖКК и его интенсивность осуществляли при помощи ФГДС. В преобладающем проценте случаев были острые или хронические язвы желудка и/или 12-перстной кишки (рис. 1).

В дальнейшем для анализа клинической характеристики, эффективности методов гемостаза и исследования патогенетического механизма на молекулярно-клеточном уровне была выделена



Рис. 1. Источник кровотечения по данным ФГДС у пациентов ЖКК_{COV}

группа, состоящая из 173 (52,1%) больных с гастродуоденальным кровотечением из язв желудка и/или 12-перстной кишки.

По интенсивности кровотечения в основном наблюдалось неактивное кровотечение (рис. 2).

При эндоскопических методах остановки гастродуоденального кровотечения в основном применяли комбинированные методики. В зависимости от способа гемостаза и его эффективности больные распределены следующим образом (рис. 3).

При гастродуоденальных язвенных кровотечениях у больных COVID-19 рецидив ЖКК возник в 16,8% случаев (рис. 4).

Степень тяжести кровопотери определялась согласно классификации А.И. Горбашко (1974): кровопотеря средней степени тяжести наблюдалась у 67 (38,7%), лёгкая кровопотеря была отмечена у 57 (32,9%), тяжёлая кровопотеря была выявлена у 49 (28,3%) больных.

Летальность составила 37,9%. Наибольший процент летальных исходов наблюдался в старшей возрастной группе и соответствовал 62,7%.

Средний возраст умерших пациентов составил $\bar{x} = 68,2 \pm 17,6$; $\sigma^2 = 311,1$.

Причинами летальных исходов были нарастающая полиорганная недостаточность, респираторный дистресс-синдром, септический шок. Летальных исходов, связанных с острой кровопотерей, не было.

Для определения факторов риска развития хирургических геморрагических осложнений был проведен корреляционный анализ между основными клинико-лабораторными и инструментальными показателями пациентов с ЖКК. В матрицу параметров, которые могли влиять на риск геморрагических осложнений, было включено 27 факторов в случайном порядке. Выяснилось, что с достоверностью $p < 0,05$ показателями, влияющими на развитие ЖКК у пациентов COVID-19, являются: уровень АЧТВ ($\lambda = 1,02$) и D-димера ($\lambda = 1,525$), степень поражения лёгочной паренхимы по данным КТ ($\lambda = 1,427$), нарушение ритма сердца в анамнезе ($\lambda = 2,567$), способ обеспечения функции внешнего дыхания ($\lambda = 0,457$) (табл. 4).

Классификация J.A.N. Forrest (1976 г.)

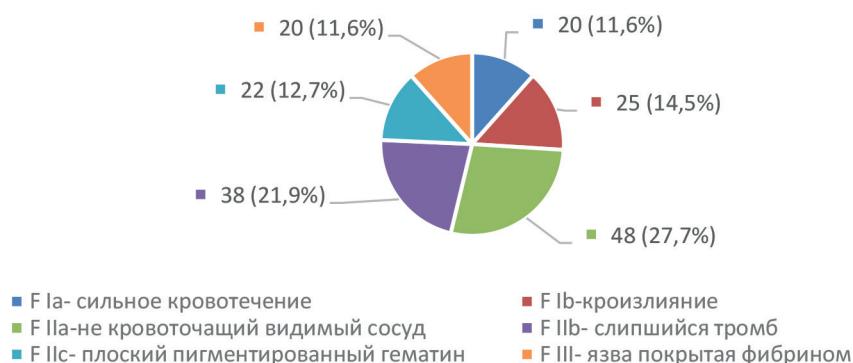


Рис. 2. Распределение больных ЖКК_{COV} в зависимости от интенсивности кровотечения из язвенных дефектов верхних отделов ЖКТ

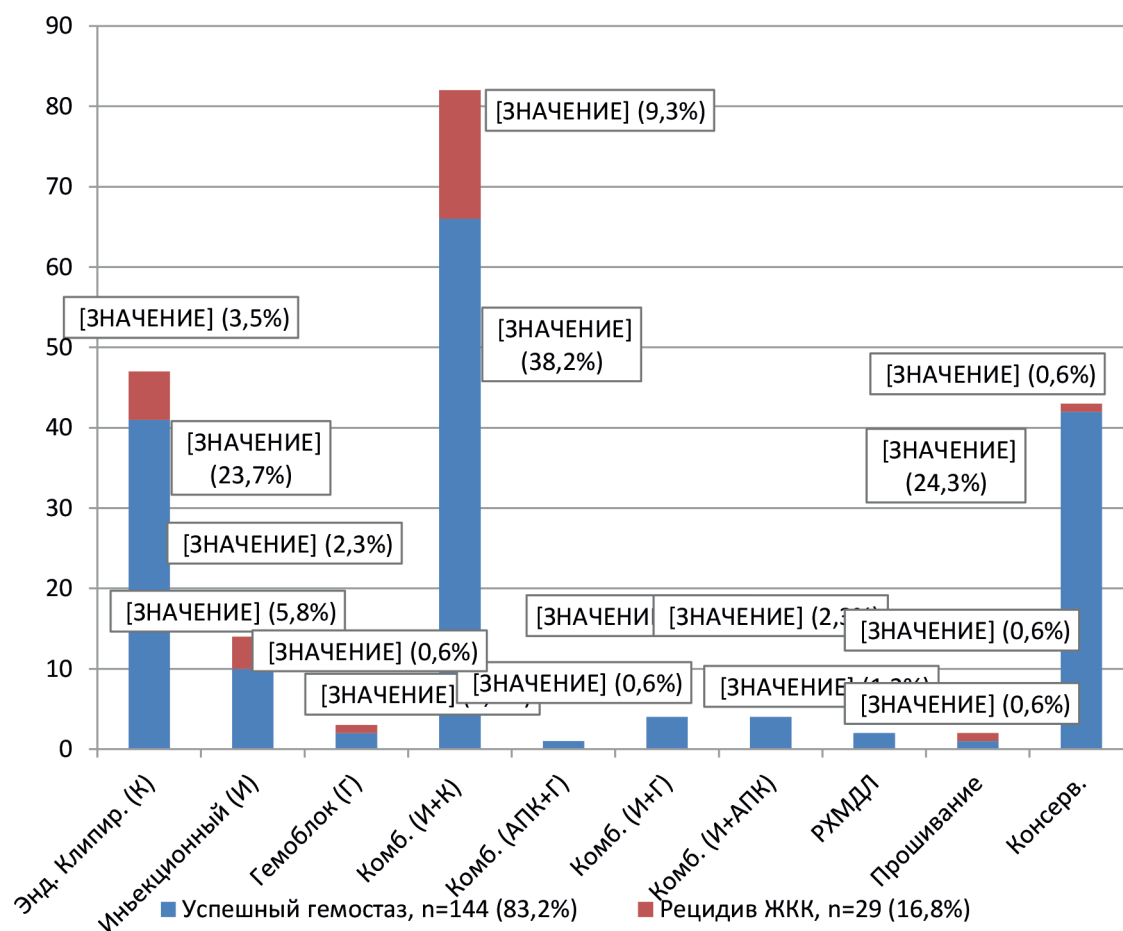


Рис. 3. Распределение больных ЖКК_{сов} в зависимости от способа гемостаза и его эффективности, n = 173

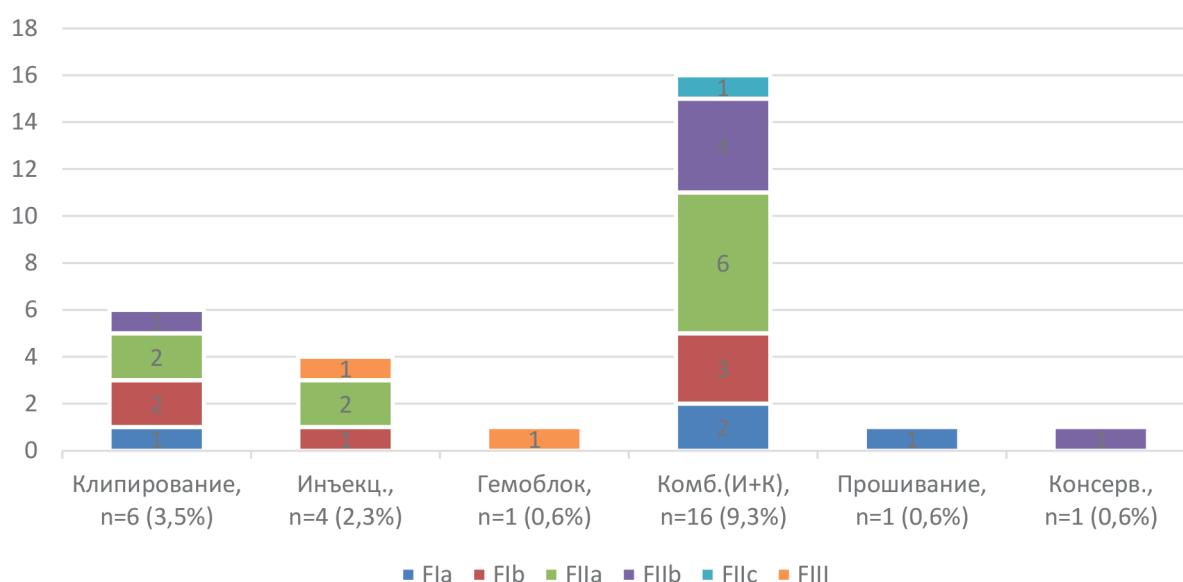


Рис. 4. Случаи рецидива ЖКК у больных COVID-19 с язвенным поражением гастродуоденальной зоны в зависимости от вида гемостаза и интенсивности кровотечения, n = 29

Таблица 4

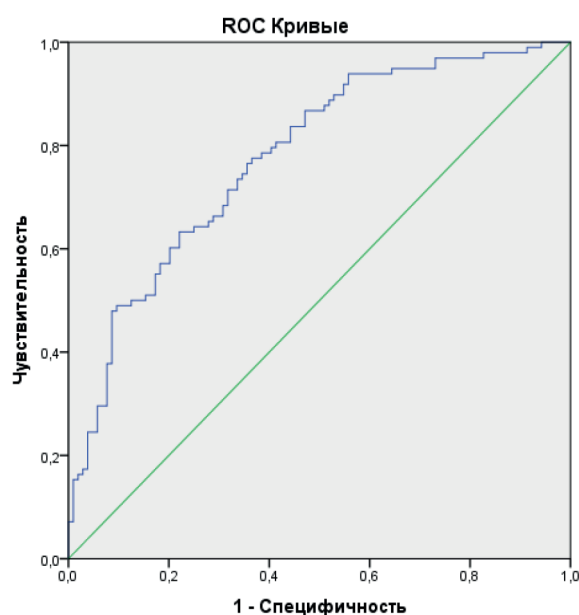
Предикторы развития ЖКК у больных COVID-19, включённые в окончательную логистическую регрессию модели, и их характеристики

Предикторы	Значение $\chi^2 W$	Число степеней свободы (d.f.)	Коэффициенты модели	Уровень значимости p
АЧТВ	11,08	1	0,02	0,001
D-димер	15,31	1	0,42	0,0001
ИВЛ	4,70	1	-0,78	0,030
КТ	7,72	1	0,36	0,005
Аритмия	4,79	1	0,94	0,029
Константа	26,65	5	-2,53	0,000

Согласно таблице 4, общая статистическая значимость модели составила 95% (p 0,05).

На основании 5 выявленных регрессов проведён анализ путём построения прогностической модели методом логистической регрессии, прямым способом включения факторов с расчетом

критерия Вальда при помощи программы IBM SPSS 21.0. При анализе качества модели, выполненного с помощью ROC-кривой, выяснилось, что AUC=0,78. Данный факт говорит о хорошей способности представленной модели прогнозировать наступление ЖКК (рис. 5).



Площадь под кривой

Переменные результата проверки: Предсказанная вероятность

Область	Стандартная ошибка ^а	Асимптотическая знач. ^б	Асимптотический 95% доверительный интервал	
			Нижняя граница	Верхняя граница
,777	,032	,000	,714	,840

а. В соответствии с непараметрическим предположением

б. Нулевая гипотеза: = действительная площадь = 0,5

Рис. 5. ROC-кривая прогностической модели риска развития ЖКК у больных COVID-19

Чувствительность составила 64,3%, специфичность 72,1%, точность 68%.

На основании полученных данных создана прогностическая шкала риска развития гастроудоденального кровотечения из верхних отделов ЖКТ у пациентов с COVID-19 (Евразийский патент на изобретение № 047178 от 17.06.2024).

Подсчёт результатов протокола основывается на сумме баллов каждого из значений предикторов. При сумме баллов менее 5 диагностируют низкий риск развития ЖКК, при сумме баллов от 5 до 7 диагностируют умеренный риск развития кровотечения, при сумме баллов 8 и более – высокий риск развития ЖКК (табл. 5).

Заявляемый способ позволяет оценить риск развития кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта у пациентов с COVID-19. Он может быть использован для динамического наблюдения на разных этапах течения коронавирусной инфекции и не только способствует прогнозированию, но и позволяет предупредить развитие кровотечения путем своевременной корректировки лечебно-диагностических мероприятий. Предлагаемый способ обладает высокой чувствительностью и специфичностью, что делает его перспективным для применения в клинической практике.

Аналитический этап исследования проводился для оценки патоморфологии COVID-19 в ключе развития ЖКК, схема представлена на рисунке 6.

На начальном этапе морфологическое исследование осуществлялось с применением стандартных методик. Материалом для исследования являлись участки ткани желудка и/или 12-перстной кишки в месте предполагаемого источника кровотечения. Окрашивание по Маллори позволило заметить начальные явления формирующегося фиброза в виде скоплений коллагеновых волокон. Обращали на себя внимание повышенное скопление эритроцитов и нейтрофильная инфильтрация ткани (рис. 7А). При окраске гематоксилин-эозином определялись васкулит и диапедезные кровоизлияния (рис. 7В).

При ИГХ-исследовании использовались моноклональные антитела к CD31, CD34, CD68, SARS-CoV-2 (COVID-19 spikeantibody) и фактору фон Виллебранда (vWF), обладающие аффинностью к 1 эпитопу клетки или вируса для оценки факторов триггерного механизма, приводящего к развитию COVID-19-ассоциированного ЖКК. Во всех группах наблюдались выраженные альтеративные изменения сосудистого русла. Помимо тромбоза, определялись васкулит, десквамация эндотелия. В большинстве случаев периваскулярно отмечалась неравномерная лимфоцитарная (CD3+, CD8+) инфильтрация, определялись скопления CD68+ макрофагов. Повышенная экспрессия vWF свидетельствовала об активации эндотелиоцитов, что способствовало повреждению/дис-

Таблица 5

Протокол оценки риска развития ЖКК у больных COVID-19

Предиктор	Значения предиктора	Баллы
Объём поражения лёгочной паренхимы по КТ ОГК	КТ 0	0
	КТ 1	1
	КТ 2	2
	КТ 3	3
	КТ 4	4
Проведение респираторной поддержки	Нет	0
	НИВЛ	1
	ИВЛ	2
Уровень D-димера (нг/мл)	400	0
	400 – 1000	1
	1000 – 1500	2
	>1500	3
Уровень АЧТВ (с)	≤ 35	0
	> 35	1
Нарушение сердечного ритма	Нет	0
	Да	1
Интерпретация суммы баллов		
< 5 баллов (низкий риск развития ЖКК)	≥ 5 ≤ 7 баллов (умеренный риск развития ЖКК)	≥ 8 (высокий риск развития ЖКК)



Рис. 6. Схема аналитического этапа исследования

функции и адгезии тромбоцитов к субэндотелиальному слою эндотелия с последующей агрегацией. Выраженные клеточные деструктивные изменения могли способствовать развитию ЖКК при COVID-19. ИГХ-картина свидетельствовала о непосредственном цитопатическом воздействии SARS-CoV-2, определяющим ремоделирование сосудистой стенки. Эндотелий сосудов, в том числе десквамированный, был положителен при иммуногистохимическом исследовании с антителами к SARS-CoV-2 (COVID-19 spikeantibody), что свидетельствовало о наличии спайкового S-белка SARS-CoV-2 на ACE2-рецепторах эндотелиальных клеток (рис. 7C). Молекула рецептора CD31 играет роль механосенсора, стабилизируя при этом структуру эндотелиальных клеток, принимает участие в трансмиграции лейкоцитов, моноцитов, ангиогенезе, активации интегринов. При ИГХ с моноклональными антителами к CD31 рецепторам эндотелиоцитов в просвете сосудов из устья геморрагий выявлен множественный десквамированный эндотелий, представленный в виде эндотелиальных тромбов в просвете сосудов и за пределами сосудистой стенки. Местами у сосудистой стенки отсутствовал эндотелиальный слой, что могло привести к деструкции сосудистой стенки и развитию геморрагий при COVID-19 (рис. 7D). CD34 белок экспрессируется эндотелиальными клетками сосудов, отвечает за межклеточную адгезию и способствует проницаемости стенки сосуда. ИГХ-исследование с моноклональными антителами к CD34 рецепторам показывает суженный эндотелий, что сопровождается увеличением числа периваскулярных клеток в адвентиции со-

судов (рис. 7E). Повышенная экспрессия фактора Виллебранда (vWF) в просвете сосудов является маркером активации и повреждения эндотелия. Вызванное цитокинами или другими медиаторами воспаления повреждение клеточной стенки приводит к выраженным изменениям функции эндотелия и усилению экспрессии молекул адгезии. В норме vWF депонирован в специальных цитоплазматических включениях эндотелиальных клеток-телец Вейбеля – Паладе и представляет собой адгезивный протеин, который опосредует начальную адгезию тромбоцитов в месте повреждения стенки сосуда. vWF связывается с тромбоцитами и обеспечивает их агрегацию. Сверхкрупные мультимеры vWF, фиксированные к поверхности эндотелиальных клеток и/или субэндотелиальных структур, переходят из глобулярной в нитевидную конформацию и приобретают высокую степень тромбогенности за счёт открытия активных адгезивных эпитопов [9]. Данный феномен был отмечен при иммуногистохимическом исследовании, на микропрепаратах определяется vWF, окрашенный в коричневый цвет, и тромбоциты, которые, в свою очередь, располагаются на эндотелиальной основе вместо монослоя эндотелия, местами с формированием микротромбов в просвете сосудов (рис. 7F). CD 68 рецепторы экспрессируются на поверхности моноцитов, которые, в свою очередь, отвечают за врожденный иммунитет. При иммуногистохимическом исследовании с моноклональными антителами к CD68 рецепторам выявлены скопления CD68+ моноцитов периваскулярно, что указывает на провоспалительный фактор в развитии эндотелиопатии при COVID-19 (рис. 7G).

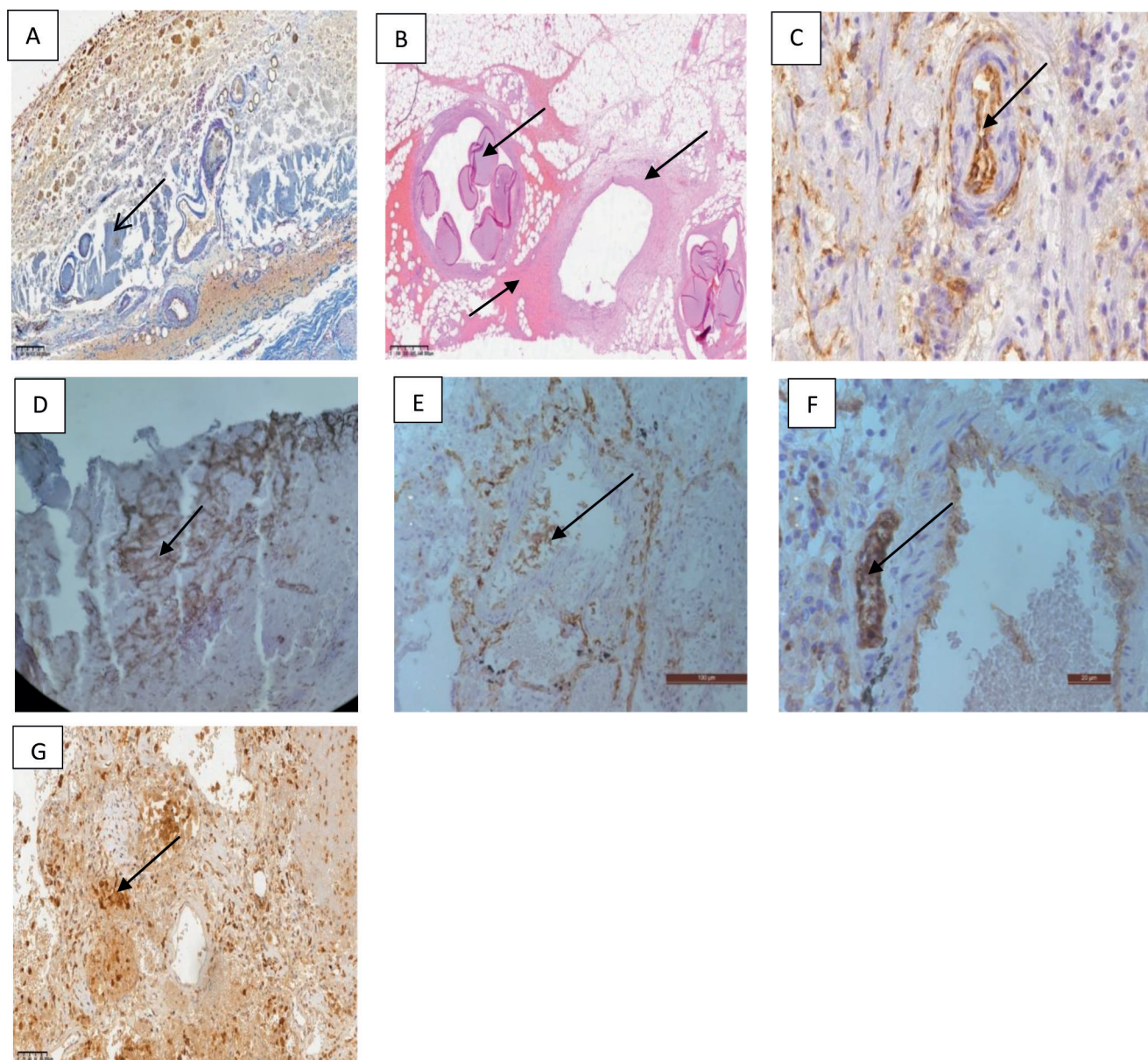


Рис. 7. Микрофото. Окраска препаратов по Маллори, гематоксилин-эозином и ИГХ-исследование с моноклональными антителами к CD31, CD34, CD68, SARS-CoV-2 (COVID-19 spikeantibody) и фактору фон Виллебранда (vWF):

А — окрашивание препарата стенки 12-перстной кишки, окрашивание по Маллори. Исходное ув. $\times 100$. Стрелкой указаны коллагеновые волокна. Интенсивность окраски синим цветом определяет степень зрелости соединительной ткани. Большое количество слабо окрашенной соединительной ткани говорит о наличии неоформленной соединительной ткани в стенке кишки; В — препарат мягких тканей забрюшинной клетчатки больной COVID-19 со спонтанным ретроперитонеальным кровотечением из веточки *arteria ileocolica*, остановленным при помощи метода РХМДЛ, окрашивание гематоксилин-эозином. Исходное ув. $\times 40$. Стрелками указаны: «эндосферы» в просвете сосудов, локально с пристеночными тромбами, умеренный васкулит, периваскулярные диапедезные кровоизлияния; С — ИГХ-исследование с антителами к SARS-CoV-2 (COVID-19 spikeantibody). Сосуд в стенке 12-перстной кишки. Выявлен эндотелий, поврежденный вирусом, в том числе десквамированный в просвет сосудов (указан стрелкой). Исходное ув. $\times 200$; D — ИГХ-исследование с моноклональными антителами к CD 31 рецепторам, экспрессируемым на поверхности эндотелиоцитов. Окрашенный в коричневый цвет эндотелий (указан стрелкой). Определяются множественные десквамированные эндотелиальные клетки в интерстициальном пространстве (стенка кишки), ув. $\times 100$; E — ИГХ-исследование с моноклональными антителами к CD34 рецепторам. Слученный эндотелий в просвете сосудов (указан стрелкой). Увеличение числа периваскулярных клеток в адвентиции сосудов, ув. $\times 100$; F — ИГХ-реакция с моноклональными антителами к vWF (фактор Виллебранда). Гиперэкспрессия vWF в стенках кровеносных сосудов при COVID-19 (указана стрелками), ув. $\times 200$; G — ИГХ-реакция с моноклональными антителами к CD68. Скопления моноцитов указаны стрелками, ув. $\times 200$

Обнаруженные изменения свидетельствуют о триггерном механизме в развитии SARS-CoV-2-ассоциированных ЖКК. На препаратах повсеместно в тканях ЖКТ определяются периваскулярный фиброз разной степени зрелости и умеренный васкулит, который, в свою очередь, возникает из-за прогрессирующей эндотелиопатии, данный факт подтверждается результатами ИГХ с моноклональными антителами к CD31, CD34 рецепторам, экспрессируемым на поверхности эндотелиоцитов.

Провоспалительный фактор в развитии эндотелиопатии подтверждается скоплениями периваскулярно CD68+ моноцитов, выявленных при ИГХ. Косвенно перенесенный периваскулярный воспалительный процесс также подтверждается при окраске препаратов по Маллори, при которой выявляются множественные коллагеновые волокна различной степени зрелости. Повышенная внутрисосудистая экспрессия vWF, выявленная при ИГХ, подтверждает факт десквамации эндотелия сосудов при COVID-19.

Для оценки патоморфологических изменений в группах использовалась модифицированная шкала полуколичественной оценки в баллах по следующим параметрам выраженности признака: 0 — отсутствует; 1 — слабо выражен; 2 — умеренно выражен; 3 — выражен. Анализ проводился на всем препарате. Оценка количества клеток CD3+, CD8+, CD163+, CD14+, CD68+, CD31+, CD34+ и фактора vWF+ проводилась в 10 полях зрения из областей с максимальным количеством клеток, соответствующих увеличению $\times 40$ микроскопа. Определено количество клеток на каждое поле зрения, на каждый гистологический препарат вычислено среднее арифметическое. Дальнейшее сравнение между образцами и группами проводилось по значениям средних арифметических количеств клеток в 1 поле зрения при увеличении $\times 40$. Для оценки клеточной инфильтрации в зоне повреждения эндотелия с оценкой ключевых факторов, способствующих ремоделированию стенки сосуда, на основании ИГХ-исследований основной группы — ЖКК_{COV} и контрольных групп больных — ЖКК_{INF} и ЖКК_W, проведена компьютерная морфометрия (рис. 8, 9).

В группах больных ЖКК_{COV} и ЖКК_{INF} в большинстве случаев периваскулярно отмечалась неравномерная лимфоидная (CD3+, CD8+) и макрофагальная (CD68+) инфильтрация, а также CD14+ и CD163+ клетки местами образовывали скопления. Наибольшая экспрессия vWF+ и CD68+ наблюдалась в группе ЖКК_{COV} (U; $p < 0,05$).

В группе больных ЖКК_{COV} наблюдались выраженные деструктивные изменения сосудистой стенки (U; $p < 0,05$). Данный феномен мог являться ведущим триггером, способствующим развитию геморрагии.

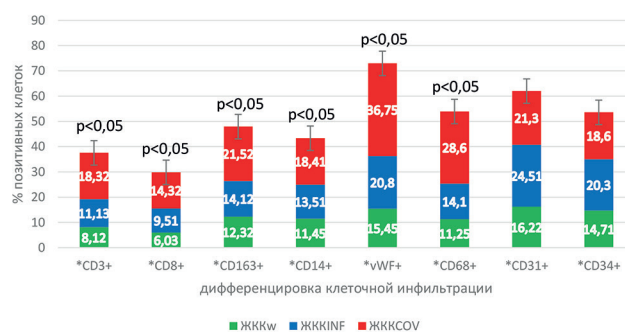


Рис. 8. Компьютерная морфометрическая оценка клеточной инфильтрации периваскулярно в зоне повреждения эндотелия по результатам ИГХ: ув. $\times 400$, *Т-клеточный иммунитет — CD3+; CD8+ (осуществляют лизис повреждённых собственных клеток организма); макрофаги — CD163+; CD14+; CD68+; vWF — экспрессируется на поверхности тромбоцитов, маркер повреждения эндотелия. CD31+; CD34+ — позитивные эндотелиальные клетки

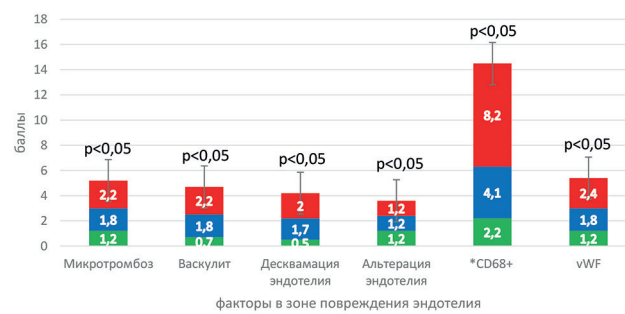


Рис. 9. Компьютерная морфометрическая оценка ключевых факторов в зоне повреждения эндотелия основной и контрольных групп (полуколичественная оценка в баллах): *CD68+ клетки подсчитывались периваскулярно (количество штук)

Обсуждение

В структуре всех геморрагических осложнений COVID-19 желудочно-кишечные кровотечения занимают первое место. Отмечается увеличение частоты развития кровотечений из эрозивно-язвенных дефектов слизистых ЖКТ во время пандемии. Профилактика тромбозов у больных COVID-19 повышает риск развития кровотечений. По данным Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина и Городской Мариинской больницы, ЖКК из верхних отделов желудочно-кишечного тракта при COVID-19 возникло у 332 пациентов, что составило 0,24%. Пациенты поступили в 1-ю неделю от начала заболевания COVID-19, преобладали больные старшей возрастной группы с множественной сопутствующей патологией, включающей сочетание 2 и более заболеваний. По гендерной принадлежности пациенты были сопоставимы. При поступлении в стационар, в соответствии с клини-

ческими рекомендациями по лечению COVID-19, проводилась оценка состояния пациента по шкале NEWS. У подавляющего большинства пациентов при оценке общего состояния сумма баллов была более 4, что свидетельствовало о тенденции к дестабилизации состояния и требовало коррекции как дыхательной функции, так и всех звеньев гемостаза. В свою очередь, эти данные коррелировали со степенью ДН, объемом поражения лёгочной паренхимы (КТЗ и КТ4) и способами обеспечения функции внешнего дыхания, большая часть пациентов нуждалась в протезировании функции дыхания (ИВЛ, НИВЛ или ЭКМО). Согласно клиническим рекомендациям по лечению COVID-19, всем больным проводилась антикоагулянтная терапия. При лабораторном исследовании выявлены отклонения, свидетельствовавшие о риске геморрагических событий, также зафиксированы характерные маркеры тромбообразования (уровень D-димера, АЧТВ и ПТИ). Дисбаланс в потреблении и производстве тромбоцитов, установленный в нашем исследовании, оказался сопоставим с данными других работ [6, 13]. На основании клинико-лабораторных данных исследования составлена прогностическая шкала риска развития ЖКК из верхних отделов ЖКТ у пациентов COVID-19 ($AUC = 0,78$). Заявленный способ обладает хорошей прогностической способностью и может быть использован в клинической практике.

Предпочтительными способами остановки кровотечения явились эндоскопические комбинированные методики [22]. По данным исследования, комбинированные способы гемостаза подтвердили свою эффективность у больных COVID-19. Эндоскопический гемостаз был достигнут в 91,1% случаев, у 9,9% больных возник рецидив кровотечения. Повторный эндоскопический гемостаз был эффективным у всех пациентов.

Многие авторы отмечают увеличение частоты развития ЖКК при COVID-19, указывают на триггерный механизм в их развитии и связывают с гепарин-индуцированной коагулопатией, критическими состояниями (сепсис, цитокиновый шторм). В качестве дополнительного звена патологического процесса рассматривается непосредственное цитопатическое воздействие SARS-CoV-2 на эндотелий с развитием его повреждения.

При ИГХ-исследовании с использованием моноклональных антител к CD31, CD34, CD68 и рецепторам фактора vWF, экспрессируемым на поверхности эндотелия, выявлена альтерация монослоя эндотелия, способствующая возникновению геморрагического события. Компьютерная морфометрическая оценка клеточной инфильтрации в зоне повреждения сосудистой стенки с последующей оценкой ключевых факторов, способствующих ремоделированию и деструкции стенки сосуда у больных ЖКК_{COVID} опреде-

лила роль в развитии SARS-CoV-2-индуцированной эндотелиопатии при геморрагическом событии ($U; p < 0,05$). Таким образом, увеличение частоты развития желудочно-кишечных кровотечений у больных COVID-19 непосредственно связано с прямым цитопатическим действием вируса SARS-CoV-2 на эндотелиоциты (деструкция сосудистой стенки вследствие дегенерации эндотелиального слоя).

Выводы

1. Шкала риска развития гастродуоденальных кровотечений из эрозивно-язвенных дефектов слизистой у больных COVID-19 является высокоинформативным методом, позволяющим своевременно прогнозировать геморрагические события и назначить патогенетически обоснованную медикаментозную терапию.

2. Увеличение частоты развития желудочно-кишечных кровотечений у больных COVID-19 непосредственно связано с прямым цитопатическим действием вируса SARS-CoV-2 на эндотелиоциты, вызывая эффект ремоделирования сосудистой стенки с последующей деструкцией.

3. Выбор стратегии и метода гемостаза при гастродуоденальных кровотечениях у больных COVID-19, несмотря на наличие эндотелиальной дисфункции, которая является одним из предикторов триггерного механизма в развитии геморрагии, не отличается от общепринятых способов остановки ЖКК.

Литература

1. Мороз Е.В., Тарасова Е.С., Агафонова С.Ю., Грачева Е.Н. Патология пищеварительной системы, ассоциированная с инфекцией SARS-CoV-2 // Медицинский вестник ГВКГ им. Н.Н. Бурденко. 2021. № 1(3). С. 26-36.
2. Ойроткинова О.Ш., Масленникова О.М., Ларина В.Н., Ржевская Е.В., Сыров А.В. Согласованная экспертная позиция по диагностике и лечению фульминантного миокардита в условиях пандемии COVID-19 // Вестник российской академии медицинских наук. 2020. 75:5. С. 414 – 425. DOI:10.15690/vramn1433.
3. Зайратьянц О.В., Самсонова М.В., Черняев А.А., Мишнев О.Д., Михалёва Л.М., Крупнов Н.М., Калинин Д.В. Патологическая анатомия COVID-19: опыт 2000 аутопсий // Сибирская медицина. 2020;6(4). С. 10 – 23. DOI: 10.19048/fm340.
4. Wong M.C., Huang J., Lai C., Ng R., Chan F.K.L., Chan P.K.S. Detection of SARS-CoV-2 RNA in fecal specimens of patients with confirmed COVID-19: a metaanalysis // J. Infect. 2020. Vol. 81. P. 31 – 38.
5. Zheng M., Gao Y., Wang G., Song G., Liu S., Sun D., Xu Y., Tian Z. Functional exhaustion of antiviral lymphocytes in COVID-19 patients // Cell Mollimmunol. 2020. Vol. 17. N 5. P. 533 – 535. DOI: 10.1038/s41423-020-0402-2.
6. Нагибина М.В., Сычева А.С., Кошелев И.А., Малявина М.А., Солодов А.А., Кебина А.А., Григорьева Е.В., Семеникин И.В., Левченко О.В., Якушевич О.О. Спонтанные гематомы при COVID-19: причины возникновения, клиника, диагностика и лечение // Клиническая медицина. 2021. № 99 (9-10). С. 540-547. DOI: 10.30629/0023-2149-2021-99-9-10-540-547.

7. Сергеев И.В., Аншелес А.А., Кухарчук В.В. Дислипидемия, атеросклероз и ишемическая болезнь сердца // ПатиСС. 2020. С. 302. DOI: 978-5-90363-366-1.
8. Шахматова О.О., Комаров А.А., Коробкова В.В. Титаева Е.В., Добровольский А.Б., Яровая Е.Б., Шулешова А.Г., Панченко Е.П. Взаимосвязь уровней д-димера и фактора Виллебранда с развитием желудочно-кишечных кровотечений у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца (по данным регистра длительной антитромботической терапии REGATA-1) // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021. Т. 20. № 7. С. 67-76. DOI: 10.15829/1728-8800-2021-3022.
9. Инжутова А.И., Ларионов А.А., Салмина А.Б., Петрова М.М. Молекулярно-клеточные механизмы эндотелиальной дисфункции различного генеза // Сибирский медицинский журнал. 2010. Т. 96. № 5. С. 85-88.
10. Буторин Н.Н., Цуканов В.В., Асыев Р.В., Буторина М.Н., Васютин А.В., Тонких Ю.А. Частота эрозивно-язвенных дефектов и язвенных кровотечений гастродуоденальной зоны у больных с инфекцией COVID-19 // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022. 201(5). С. 5–11. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-201-5-5-11.
11. Huang K., Zhao X., Chen X., Gao Y., Yu J., Wu L. Analysis of Digestive Endoscopic Results During COVID-19 // J. Transl. Int Med. 2021. Vol.9. P. 38–42. DOI: 10.2478/jtim-2021–0006.
12. Есауленко И.Э., Никитюк Д.Б., Алексеева Н.Т., Шевченко А.А., Соколов Д.А., Клочкова С.В., Кварацхелия А.Г., Филин А.А., Тутельян В.А. Патоморфологические и молекулярно-биологические аспекты повреждения кровеносных сосудов при COVID-19 // Журнал анатомии и гистопатологии. 2020. Т. 9. № 4. С. 9-18. DOI: 10.18499/2225-7357-2020-9-4-9-18.
13. Бычинин М.В., Клыпа Т.В., Маңдель И.А., Авдонин П.В., Коршунов Д.И. Тромботические и геморрагические осложнения у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19 // Анестезиология и реаниматология. 2022. № 2. С. 24–32.
14. Patell R., Bogue T., Bindal P., Koshy A., Merrill M., Aird W.C., Bauer K.A., Zwicker J.I. Incidence of thrombosis and hemorrhage in hospitalized cancer patients with COVID-19 // J. Thromb. Haemost. 2020. Vol. 18. Is. 9. P. 2349–2357. DOI: 10 / 1111/jth.15018.
15. Белова Г.В., Лазебник Л.Б. Эндоскопический атлас поражений органов пищеварения при COVID-19 // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2022. — № 12(208). — С. 73-173. — DOI 10.31146/1682-8658-ecg-208-12-73-173. — EDN WEOVVY.
16. Goyal H., Sachdeva S., Perisetti A., Mann R., Chandan S., Inamdart S. et al. Management of gastrointestinal bleeding during COVID-19: less is more! Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 2021;33(9):1230–1232. DOI: 10.1097/MEG.0000000000002224.
17. Ashktorab H., Russo T., Dskrochi G., Latella G., Massironi S., Luca M. et al. Clinical and endoscopic outcomes in COVID-19 patients with gastrointestinal bleeding. Gastro. Hep. Adv. 2022;10. DOI: 10.1016/j.gastha.2022.02.021.
18. Trindade A.J., Izard S., Coppa K. Gastrointestinal bleeding in hospitalized COVID-19 patients: a propensity score matched cohort study. J Intern Med. 2021; 289(6):887–894. doi: 10.1111/joim.13232.
19. Бабаев Ф.А., Бабазаде Д.Ф. Внелегочные осложнения у больных с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 // Современные проблемы науки и образования. 2021. № 3. С. 165. DOI 10.17513/spno.30922. EDN ILHANQ.
20. Iqbal U., Anwar H., Siddiqui H.U., Khan V.A., Kamal F., Confer B.D., Khara H.S. Acute gastrointestinal bleeding in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. Clin. Endosc. 2021;54(4):534–541. DOI: 10.5946/ce.2021.071.
21. Медведев К.В., Александрова Ю.А., Карпова Р.А., Русанов Д.С., Протченко М.А., Гусев Д.А. // Способ прогнозирования риска развития кровотечений у больных с новой коронавирусной инфекцией. Евразийский патент на изобретение № 047178 от 17.06.2024 г. Патентообладатель: ФГБОУ ВО СПбГПМУ МИНЗДРАВА РОССИИ. А61В5/00, G16H 50/30 Заявлено 2023.07.28; Опубликовано 2024.06.11. Бюл. № 2024-06.
22. Липницкий Е. М., Алекберзаде А. В., Гасанов М. Р. Причины рецидива язвенного гастродуоденального кровотечения // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2017. № 3. С. 4-10. DOI: 10.17116/hirurgia201734-10.

References

1. Moroz E.V., Tarasova E.S., Agafonova S.YU., Gracheva E.N. Patologiya pishchevaritel'noj sistemy, associirovannaya s infekciej SARS-CoV-2 // Medicinskij vestnik GVKG im. N.N. Burdenko. 2021. № 1(3). S. 26-36.
2. Ojnotkinova O.SH., Maslennikova O.M., Larina V.N., Rzhetskaya E.V., Syrov A.V. Soglasovannaya ekspertnaya poziciya po diagnostike i lecheniyu ful'minantnogo miokardita v usloviyah pandemii COVID-19 // Vestnik rossijskoj akademii medicinskih nauk. 2020. 75:5. S. 414 – 425. DOI:10.15690/vramn1433.
3. Zajrat'yanc O.V., Samsonova M.V., CHernyaev A.L., Mishnev O.D., Mihalyova L.M., Krupnov N.M., Kalinin D.V. Patologicheskaya anatomiya COVID-19: opyt 2000 autopsij // Sudebnaya medicina. 2020;6(4). S. 10–23. DOI: 10.19048/fm340.
4. Wong M.C., Huang J., Lai C., Ng R., Chan F.K.L., Chan P.K.S. Detection of SARS-CoV-2 RNA in fecal specimens of patients with confirmed COVID-19: a metaanalysis // J. Infect. 2020. Vol. 81. P. 31 – 38.
5. Zheng M., Gao Y., Wang G., Song G., Liu S., Sun D., Xu Y., Tian Z. Functional exhaustion of antiviral lymphocytes in COVID-19 patients // Cell MolImmunol. 2020. Vol. 17. N 5. P. 533–535. DOI: 10.1038/s41423-020-0402-2.
6. Nagibina M.V., Sycheva A.S., Koshelev I.A., Malyavina M.A., Solodov A.A., Kebina A.L., Grigor'eva E.V., Semenyakin I.V., Levchenko O.V., YAKushevich O.O. Spontannye gematomy pri COVID-19: prichiny vozniknoveniya, klinika, diagnostika i lechenie // Klinicheskaya medicina. 2021. № 99 (9-10). S. 540-547. DOI: 10.30629/0023-2149-2021-99-9-10-540-547.
7. Sergeenko I.V., Ansheles A.A., Kухarchuk V.V. Dislipidemiya, ateroskleroz i ishemicheskaya bolezni' serdca // PatiSS. 2020. S. 302. DOI: 978-5-90363-366-1.
8. SHahmatova O.O., Komarov A.L., Korobkova V.V. Titaeva E.V., Dobrovol'skij A.B., Yarovaya E.B., SHuleshova A.G., Panchenko E.P. Vzaimosvyaz' urovnej d-dimera i faktora Vilebrandta s razvitiem zheludочно-kishechnyh krvotечenij u pacientov so stabil'noj ishemicheskoy bolezni'yu serdca (po danym registra dlitel'noj antitromboticheskoy terapii REGATA-1) // Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika. 2021. T. 20. № 7. S. 67-76. DOI: 10.15829/1728-8800-2021-3022.
9. Inzhutova A.I., Larionov A.A., Salmina A.B., Petrova M.M. Molekulyarno-kletochnye mekhanizmy endotelial'noj disfunkcii razlichnogo geneza // Sibirskij medicinskij zhurnal. 2010. T. 96. № 5. S. 85-88.
10. Butorin N.N., Cukanov V.V., Asyaev R.V., Butorina M.N., Vasyutin A.V., Tonkih YU.L. CHastota erozivno-yazvennyh defektov i yazvennyh krvotечenij gastroduodenal'noj zony u bol'nyh s infekciej COVID-19 // Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya. 2022. 201(5). S. 5–11. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-201-5-5-11.
11. Huang K., Zhao X., Chen X., Gao Y., Yu J., Wu L. Analysis of Digestive Endoscopic Results During COVID-19 // J. Transl. Int Med. 2021. Vol.9. P. 38–42. DOI: 10.2478/jtim-2021–0006.

12. Esaulenko I.E., Nikityuk D.B., Alekseeva N.T., SHEVCHENKO A.A., Sokolov D.A., Klochko S.V., Kvarackheliya A.G., Filin A.A., Tutel'yan V.A. Patomorfologicheskie i molekulyarno-biologicheskie aspekty povrezhdeniya krovenosnyh sosudov pri COVID-19 // Zhurnal anatomii i gistopatologii. 2020. T. 9. № 4. S. 9-18. DOI: 10.18499/2225-7357-2020-9-4-9-18.

13. Bychinin M.V., Klypa T.V., Mandel' I.A., Avdonin P.V., Korshunov D.I. Tromboticheskie i gemorragicheskie oslozhneniya u pacientov s tyazhelym i krajne tyazhelym techeniem COVID-19 // Anesteziologiya i reanimatologiya. 2022. № 2. S. 24–32.

14. Patell R., Bogue T., Bindal P., Koshy A., Merrill M., Aird W.C., Bauer K.A., Zwicker J.I. Incidence of thrombosis and hemorrhage in hospitalized cancer patients with COVID-19 // J. Thromb. Haemost. 2020. Vol. 18. Is. 9. P. 2349–2357. DOI: 10 / 1111/jth.15018.

15. Belova G.V., Lazebnik L.B. Endoskopicheskij atlas porazhenij organov pishchevarenija pri COVID-19 // Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya. — 2022. — № 12(208). — S. 73-173. — DOI 10.31146/1682-8658-ecg-208-12-73-173. — EDN WEOVVY.

16. Goyal H., Sachdeva S., Perisetti A., Mann R., Chandan S., Inamdar S. et al. Management of gastrointestinal bleeding during COVID-19: less is more! Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 2021;33(9):1230–1232. DOI: 10.1097/MEG.0000000000002224.

17. Ashktorab H., Russo T., Dskrochi G., Latella G., Massironi S., Luca M. et al. Clinical and endoscopic outcomes in

COVID-19 patients with gastrointestinal bleeding. Gastro. Hep. Adv. 2022;10. DOI: 10.1016/j.gastha.2022.02.021.

18. Trindade A.J., Izard S., Coppa K. Gastrointestinal bleeding in hospitalized COVID-19 patients: a propensity score matched cohort study. J Intern Med. 2021; 289(6):887–894. doi: 10.1111/joim.13232.

19. Babaev F.A., Babazade D.F. Vnelegochnye oslozhneniya u bol'nyh s novoj koronavirusnoj infekciej COVID-19 // Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya. 2021. № 3. S. 165. DOI 10.17513/spno.30922. EDN ILHAHQ.

20. Iqbal U., Anwar H., Siddiqui H.U., Khan V.A., Kamal F., Confer B.D., Khara H.S. Acute gastrointestinal bleeding in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. Clin. Endosc. 2021;54(4):534–541. DOI: 10.5946/ce.2021.071.

21. Medvedev K.V., Aleksandrova YU.A., Karpova R.A., Rusanov D.S., Protchenkov M.A., Gusev D.A. // Sposob prognozirovaniya riska razvitiya krvotekhenij u bol'nyh s novoj koronavirusnoj infekciej. Evrazijskij patent na izobretenie № 047178 ot 17.06.2024 g. Patentobladatel': FGBOU VO SPbGPMU Minzdrava Rossii. A61B5/00, G16H 50/30 Zayavleno 2023.07.28; Opublikovano 2024.06.11. Byul. № 2024-06.

22. Lipnickij E. M., Alekberzade A. V., Gasanov M. R. Prichiny recidiva yazvennogo gastroduodenal'nogo krvotekheniya // Hirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova. 2017. № 3. S. 4-10. DOI: 10.17116/hirurgia201734-10.

Авторский коллектив:

Медведев Константин Валерьевич — главный хирург Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина, доцент кафедры факультетской хирургии им. профессора А.А. Русанова Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, к.м.н.; тел.: +7-921-641-88-62, e-mail: meddoc76@yandex.ru

Цинзерлинг Всеволод Александрович — руководитель городского центра инфекционной патологии Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина, заведующий НИО патоморфологии Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова, д.м.н., профессор; тел.: +7-921-320-34-42, e-mail: zinserling@yandex.ru

Протченков Михаил Александрович — профессор кафедры факультетской хирургии им. профессора А.А. Русанова Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, заместитель главного врача по хирургии Госпиталя для ветеранов войн, д.м.н., доцент; тел.: +7-911-913-67-98, e-mail: cooperit@mail.ru

Иванов Артём Леонидович — врач-хирург Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина, доцент кафедры факультетской хирургии им. профессора А.А. Русанова Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, к.м.н.; тел.: +7-921-375-28-42, e-mail: temaivanov160872@gmail.com

Соловьев Иван Анатольевич — профессор кафедры госпитальной хирургии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, заместитель главного врача по хирургии Городской Мариинской больницы, д.м.н., профессор; тел.: +7-911-241-12-77, e-mail: iv_solov1977@mail.ru

Коханенко Николай Юрьевич — заведующий кафедрой факультетской хирургии им. профессора А.А. Русанова Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, д.м.н., профессор; тел.: +7-921-955-39-71, e-mail: kohanenko@list.ru

Аванесян Рубен Гирриевич — заведующий кафедрой общей хирургии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, заведующий хирургическим отделением Городской Мариинской больницы, д.м.н., профессор; тел.: +7-962-685-35-25, e-mail: av-ruben@yandex.ru

Борта Карина Ериковна — врач-хирург Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина, ассистент кафедры факультетской хирургии им. профессора А.А. Русанова Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета; тел.: +7-965-025-70-82, e-mail: dr.borta@yandex.ru

Семенова Наталья Юрьевна — биолог городского центра инфекционной патологии Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина, старший научный сотрудник отдела патоморфологии Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова, к.б.н.; тел.: +7-904-607-14-48, e-mail: natyciel87@gmail.com



ВЛИЯНИЕ COVID-19 У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН НА ЗДОРОВЬЕ И РАЗВИТИЕ ДЕТЕЙ В ТЕЧЕНИЕ ПЕРВЫХ 3 ЛЕТ ЖИЗНИ

Т.М. Чернова¹, Д.О. Иванов¹, В.Н. Тимченко¹, О.В. Булина¹, И.Ю. Базунова², А.В. Сердюк²

¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

² Городская поликлиника № 27, Санкт-Петербург, Россия

Impact of COVID-19 in pregnant women on the health and development of children during the first three years of life

T.M. Chernova¹, D.O. Ivanov¹, V.N. Timchenko¹, O.V. Bulina¹, I.Yu. Bazunova², A.V. Serdyuk²

¹ Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russia

² City Polyclinic № 27, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

COVID-19 может повышать риск неблагоприятных исходов беременности и проблем со здоровьем ребенка в дальнейшем.

Цель: изучить возможные последствия COVID-19 у беременных женщин на состояние здоровья и развитие детей в течение первых 3 лет жизни.

Материалы и методы: проанализирована первичная медицинская документация детей, рожденных в 2020–2022 гг. Основную группу составили 50 чел., чьи матери перенесли новую коронавирусную инфекцию во время беременности; в контрольную группу вошли 30 чел., матери которых не болели COVID-19 во время беременности.

Результаты: осложненное течение беременности отмечалось у 64 % будущих матерей, перенесших COVID-19 (и у 47 % не болевших новой коронавирусной инфекцией). Преждевременные роды на 35-й неделе гестации наблюдались только у 4 % женщин. Все новорожденные имели хорошую оценку по шкале Апгар, однако у 22 % отмечались признаки внутриутробной гипотрофии (7 % в группе контроля). Из патологических состояний выявлены кисты сосудистого сплетения головного мозга (34 %), врожденные пороки и малые аномалии развития (22 %), замедленное окостенение ядер головок бедренных костей (40 %). К 2 годам жизни индекс массы тела у всех детей вышел в показатели «Среднее» и «Выше среднего». На первом году жизни в 46 % случаев отмечалась темповая задержка моторного развития. К 2 годам нарушения моторики сохранялись у 28 % детей, у 8 % впервые выявлена темповая задержка речевого развития. К 3 годам доля детей с нарушением речевой функции выросла до 20 %.

Заключение: нарушение здоровья и развития детей с антенатальным контактом по новой коронавирусной инфекции возможно даже при бессимптомном и легком течении заболевания у матери. Необходимо долгосрочное наблюдение за детьми, поскольку часть неврологических расстройств может манифестировать в более старшем возрасте.

Ключевые слова: COVID-19, беременность, пренатальные осложнения, дети, физическое развитие, психомоторное развитие.

Abstract

COVID-19 may increase the risk of adverse pregnancy outcomes and subsequent health problems in the child.

Objective: To study the possible consequences of COVID-19 in pregnant women on the health and development of children during the first three years of life.

Materials and Methods: Primary medical records of children born in 2020–2022 were analyzed. The study group consisted of 50 individuals whose mothers had contracted the novel coronavirus infection (NCVI) during pregnancy; the control group included 30 individuals whose mothers had not contracted COVID-19 during pregnancy.

Results: Complicated pregnancies were observed in 64 % of expectant mothers who had contracted COVID-19 (compared to 47 % of those who had not contracted NCVI). Preterm birth at 35 weeks of gestation occurred in only 4 % of women. All newborns had good Apgar scores, but 22 % showed signs of intrauterine malnutrition (compared to 7 % in the control group). Pathological conditions identified included choroid plexus cysts (34 %), congenital malformations and minor developmental anomalies (22 %), and delayed ossification of the femoral heads (40 %). By age two, the body mass index of all children was "average" or "above average." In the first year of life, a gradual delay in motor development was observed in 46 % of cases. By age two, motor impairments persisted in 28 % of children, and a gradual delay in speech development was first identified in 8 %. By age three, the proportion of children with speech impairments had increased to 20 %.

Conclusion. Impaired health and development in children with antenatal exposure to NCVI is possible even with asymptomatic and mild maternal disease. Long-term monitoring of these children is necessary, as some neurological disorders may manifest at an older age.

Key words: COVID-19, pregnancy, prenatal complications, children, physical development, psychomotor development.

Введение

Появление новой коронавирусной инфекции (COVID-19) оказало беспрецедентное влияние на мировое здравоохранение. Эпидемический процесс затронул преимущественно взрослое население, в большинстве случаев женщин (60%), причем 40–44% из них репродуктивного возраста [1]. В период беременности женщины наиболее уязвимы к различным инфекциям, поэтому уже с начала пандемии медицинское сообщество обеспокоилось возможным негативным воздействием новой коронавирусной инфекции (НКВИ) и включили беременных женщин в группу риска по тяжелому и осложненному течению COVID-19. Однако в дальнейшем оказалось, что подавляющее большинство беременных женщин переносят заболевание бессимптомно или в лёгкой форме [2]. Тем не менее, даже при отсутствии симптомов НКВИ в материнской крови возможна высокая вирусная нагрузка SARS-CoV-2 [3]. В литературе стали появляться сообщения о неблагоприятных исходах беременности, в том числе в случае легкого или бессимптомного течения COVID-19 у матери [4–7]. При этом гистопатологические данные свидетельствовали о наличии частиц SARS-CoV-2 в тканях плаценты и плода, что привело к активному изучению возможности трансплацентарной передачи вируса и внутриутробного инфицирования.

Плацента играет роль иммунного барьера и защищает плод от широкого спектра патогенов, играет ключевую роль в обеспечении кислородом, питательными веществами, удалении продуктов жизнедеятельности. Нарушения её функционирования могут привести к серьёзным осложнениям, включая задержку внутриутробного роста, преэклампсию, преждевременные роды и антенатальную гибель плода. SARS-CoV-2 обладает тропизмом к различным органам и системам, экспрессирующим рецепторы ангиотензинпревращающего фермента 2 (ACE2) [8]. В плаценте ACE2 присутствуют преимущественно на трофобластах и синцитиотрофобластах, причем их экспрессия изменяется в зависимости от гестационного возраста — более высокие уровни наблюдаются на ранних сроках по сравнению с более поздними стадиями, что потенциально влияет на восприимчивость плаценты к SARS-CoV-2 на разных сроках беременности [9]. Кроме того, иммунная система матери в этот период претерпевает сложную перестройку, обеспечивая баланс между защитой и иммунной толерантностью, что также может влиять на восприимчивость к SARS-CoV-2 и особенности передачи возбудителя плоду.

Вирус активно реплицируется в клетках плаценты [10], приводя к структурным изменениям

в виде материнской сосудистой мальперфузии, хроническому воспалению плаценты (виллит, интревиллезит, хориоамнионит), в ряде случаев с развитием кровоизлияний и межворсинчатых отложений фибрина с ишемическим некрозом окружающих ворсин [4, 6, 11]. Воспалительный процесс (плацентит) и сосудистые повреждения создают риск фетоплацентарной недостаточности, задержки внутриутробного развития плода и неонатальной SARS-CoV-2-инфекции с поражением сердца, печени, почек, дыхательной и нервной систем [5, 6, 12]. Вызывает беспокойство, что эти повреждения могут протекать бессимптомно и развиваются даже у беременных с бессимптомным течением COVID-19, что не исключает проблем со здоровьем ребенка в дальнейшем [13].

Цель исследования — изучить возможные последствия COVID-19 у беременных женщин на состояние здоровья и развитие детей в течение первых 3 лет жизни.

Материалы и методы исследования

На базе детской поликлиники проведено рандомизированное ретроспективное контролируемое исследование. Проанализирована первичная медицинская документация (форма № 003-2/у-20 — выписной эпикриз новорожденного из родильного дома, форма № 025/у — медицинская карта пациента, получающего медицинскую помощь в амбулаторных условиях) 80 детей, рожденных в 2020–2022 гг. Основную группу составили 50 детей, чьи матери перенесли лабораторно подтвержденную новую коронавирусную инфекцию (COVID-19) во время беременности; в контрольную группу вошли 30 детей, матери которых не болели COVID-19 во время беременности.

В ходе работы изучены акушерско-гинекологический анамнез матерей и состояние здоровья детей, включая показатели физического и психомоторного развития, в течение первых 3 лет жизни.

Результаты качественных признаков выражены в абсолютных числах с указанием долей (%) и расчетом доверительного интервала (ДИ) по Клопперу — Пирсону. Различия между группами оценивали с помощью критерия Хи-квадрат Пирсона (χ^2). Статистический анализ выполнен с использованием аналитической системы Statistica. Различия в группах считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Анализ медицинской документации показал, что возраст матерей, перенесших НКВИ, колебался от 21 года до 44 лет, наличие вредных привычек подтвердили 4/8% (курение), профессиональные вредности все отрицали. Сроки перенесенного

COVID-19 значительно варьировали. Так, практически половина случаев приходилась на III триместр (23/46%), в 1/3 случаев заболевание было зарегистрировано во II триместре беременности (16/32%), 23/22% перенесли инфекцию в I триместре. Из них у 41/82% отмечалось бессимптомное или легкое течение, у 9/18% — средней степени тяжести. Все инфицированные женщины получали лечение в домашних условиях.

В 32/64% случаях у матерей, перенесших НКВИ, отмечалось негладкое течение беременности (рис. 1). У каждой 4-й женщины (13/26%) развился гестационный сахарный диабет (ГСД), еще у 1/4 (12/24%) беременность протекала на фоне анемии, у 9/18% — субклинического гипотиреоза, в 8/16% случаев отмечалась угроза преждевременных родов через 2–3 недели после начала COVID-19, 7/14% страдали токсикозом в первой половине и 2/4% во второй половине беременности, отеки беременных выявлялись у 4/8% женщин, патологическая прибавка веса — еще у 3/6%, варикозная болезнь — в 2/4% случаев, нейроциркуляторная дистония — по 1 случаю. Кроме того, у 16/32% будущих мам отмечалась фоновая патология (хронический тонзиллит, хронический гастрит, хронический пиелонефрит, ожирение, гипертоническая болезнь 1 степени, инфекции половых путей, хронический дерматоз и даже 1 случай хронического ВГВ в фазе репликации). Анамнестические данные матерей, не болевших НКВИ, в целом, значимо не отличались ($\chi^2 = 1,18$, $p = 0,277$), за исключением отсутствия в этой группе нарушений углеводного обмена (ГСД).

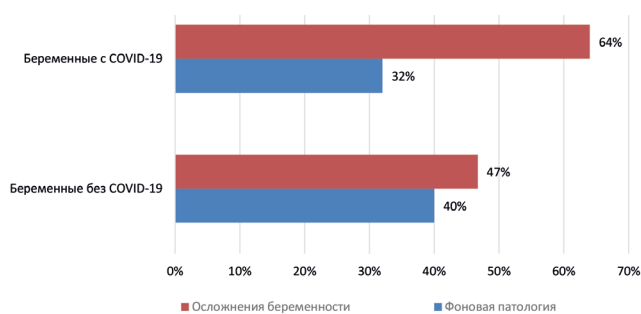


Рис. 1. Характеристика течения беременности у матерей наблюдаемых детей

Анализ сроков родоразрешения женщин, перенесших COVID-19, позволил отметить, что в подавляющем большинстве случаев (48/96%, ДИ: 86,3–99,5%) беременность была доношенной, только у 2 (4%) инфицированных во II и III триместре состоялись преждевременные роды на 35-й неделе гестации. Рождение детей значимо чаще происходило естественным путем (39/78%, ДИ: 64,0–88,5%), в 11/22% проведено экстренное родоразрешение путем операции кесарева сечения

из-за прогрессирующей гипоксии плода. При этом проявления фетоплацентарной недостаточности (ФПН), в основном, отмечались у женщин, перенесших COVID-19 в I и II триместре (9/82%). В группе контроля во всех случаях роды были срочные, физиологические.

При оценке состояния новорожденных по шкале Апгар на 1-й и 5-й минуте жизни значимых различий выявлено не было ($\chi^2 = 0,21$, $p = 0,648$). В основной группе у подавляющего большинства детей (45/90%, ДИ: 78,2–96,7%) оценка составила 8/9 баллов, в 5/10% случаев — 7/8 баллов. В контрольной группе наблюдались аналогичные показатели — 26/87% (ДИ: 69,3–96,2%) и 4/13% новорожденных соответственно. При этом наблюдение в палате интенсивной терапии потребовалось 4 (8%) малышам из основной группы и 2 (7%) из группы контроля. Масса тела у большинства новорожденных обеих групп находилась в пределах 2900–3600 г (рис. 2). Тем не менее, каждый 5-й ребенок основной группы имел массу тела от 2020 г. до 2800 г (11/22%), что в 3 раза чаще, чем в группе контроля (2/6%). И наоборот, у новорожденных контрольной группы несколько чаще масса тела составляла от 3700 г до 4500 г (14/47% и 14/28% соответственно) ($\chi^2 = 4,62$, $p = 0,099$). Другие антропометрические показатели (длина тела, окружность головы, окружность груди) также значимо не различались в обеих группах.

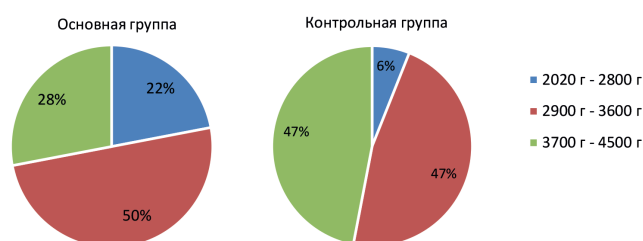


Рис. 2. Масса тела наблюдаемых детей при рождении

Профилактические прививки против туберкулеза и вирусного гепатита В получили 42/84% детей в основной группе и 27/90% в контрольной ($\chi^2 = 0,57$, $p = 0,451$). Остальные оказались не привиты против 1 или 2 инфекций по причине временных медицинских отводов или отказа матери.

При нейросонографии чаще, чем в контрольной группе, выявлялись кисты сосудистого сплетения (17/34% против 4/13%) диаметром до 0,5 см и признаки гидроцефалии (5/10% против 2/7%). Из других патологических состояний в основной группе отмечались врожденные пороки развития (полидактилия, пороки сердца, билиарная атрезия, удвоение почки) — 5/10%, уропатия (пиелоектазия) — 4/8%, стигмы дизэмбриогенеза — 2/4%, в 2 раза чаще выявлялись замедленное окостенение ядер головок бедренных костей (20/40% против 6/20%).

В течение первого года жизни 39/78% детей с материнским COVID-19 наблюдались у невролога с диагнозом «Перинатальное поражение ЦНС смешанного генеза» (25/83% в контрольной группе), преимущественно встречался синдром двигательных нарушений. В 23/46% случаев отмечалась темповая задержка моторного развития (отсутствовала в группе контроля). На втором году жизни нарушения моторного развития сохранялись у 14/28% детей основной группы, у 4/8% была впервые диагностирована темповая задержка речевого развития, к 3 годам этот показатель вырос до 10/20% (в группе контроля — 2/7%) ($\chi^2 = 2,61$, $p = 0,106$).

Вовлечение других органов и систем в постнеонатальном периоде не различалось в обеих группах: атопический дерматит наблюдался у 18/36% детей основной группы и у 8/27% контрольной, доброкачественная нейтропения — в 13/26% и 5/17% случаях соответственно. НКВИ легкой и средней степени тяжести перенесли 13/26% детей в основной группе и 9/30% в контрольной, другие инфекционные заболевания (ОРВИ, кишечные инфекции) также регистрировались с одинаковой частотой.

При анализе динамики антропометрических данных в течение первых 3 лет жизни установлено, что во все возрастные периоды преобладали дети со «средними» показателями длины тела (роста) (рис. 3). В первые месяцы жизни в обеих группах отмечались как «низкие», так и «высокие» значения. Со второго полугодия в основной группе значительно возрастает доля детей с показателями «Выше среднего» и «Высокий». В контрольной группе, напротив, к 2–3 годам отмечалась тенденция к выравниванию показателей и исчезновению крайних значений.

Распределение индекса массы тела (ИМТ) у детей основной группы также демонстрировало пре-

обладание «средних» значений на протяжении всего периода наблюдения (рис. 4). Тем не менее, через 1 месяц после рождения у 20/40% малышей сохранялся дефицит массы тела. В дальнейшем на первом году жизни прослеживалась стабильная динамика снижения доли детей с показателем «Низкий» и «Ниже среднего» и увеличения к 2–3 годам удельного веса детей с ИМТ «Выше среднего» и «Высокий». В контрольной группе, напротив, наблюдалась вариативность с преобладанием «средних» и «выше средних» значений.

Окружность головы у большинства детей обеих групп находилась в пределах средних значений. Тем не менее, в основной группе на протяжении всего периода наблюдения сохранялась значительная вариативность в сторону как высоких, так и низких показателей. В контрольной группе со второго года жизни отмечалась тенденция к выравниванию показателей и исчезновению крайних значений.

Во всех возрастных точках в обеих группах преобладала II группа здоровья (рис. 5). Однако только в основной группе регистрировались дети с IV–V группой здоровья.

Обсуждение

Широкое распространение инфекции SARS-CoV-2 среди беременных женщин привело к появлению поколения детей, подвергшихся внутриутробному воздействию. К настоящему времени уже много известно о течении беременности под влиянием COVID-19, выявлена значимая связь неблагоприятных материнских и неонатальных исходов со сроками инфицирования и тяжестью НКВИ. Так, показано, что осложнения беременности чаще связаны с тяжелыми формами COVID-19 [14, 15], а при инфицировании SARS-CoV-2 в III триместре значительно возрастает риск внутриутробной смерти, внутриутробной гипотрофии,

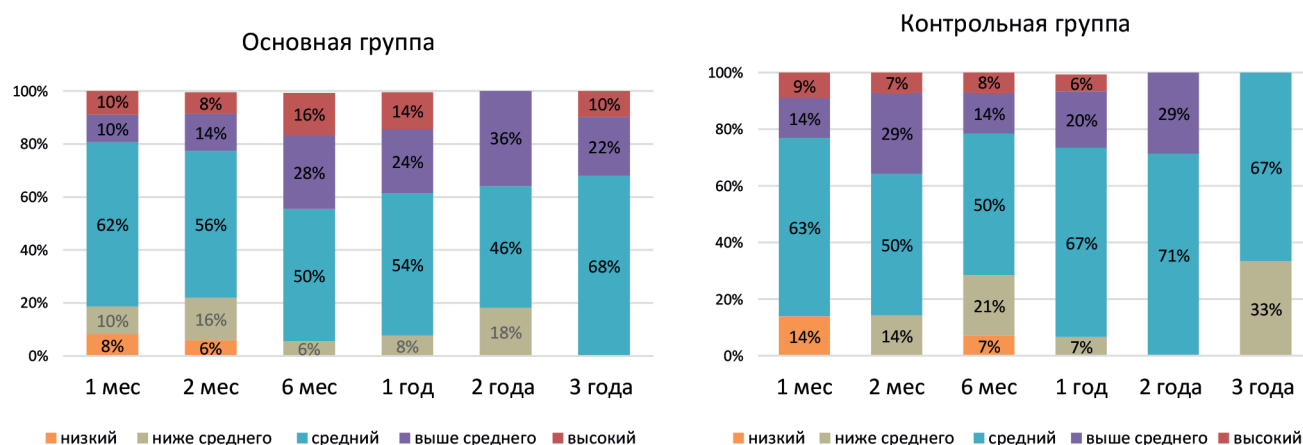


Рис. 3. Распределение показателей длины тела (роста) у наблюдаемых детей от 1 месяца до 3 лет жизни

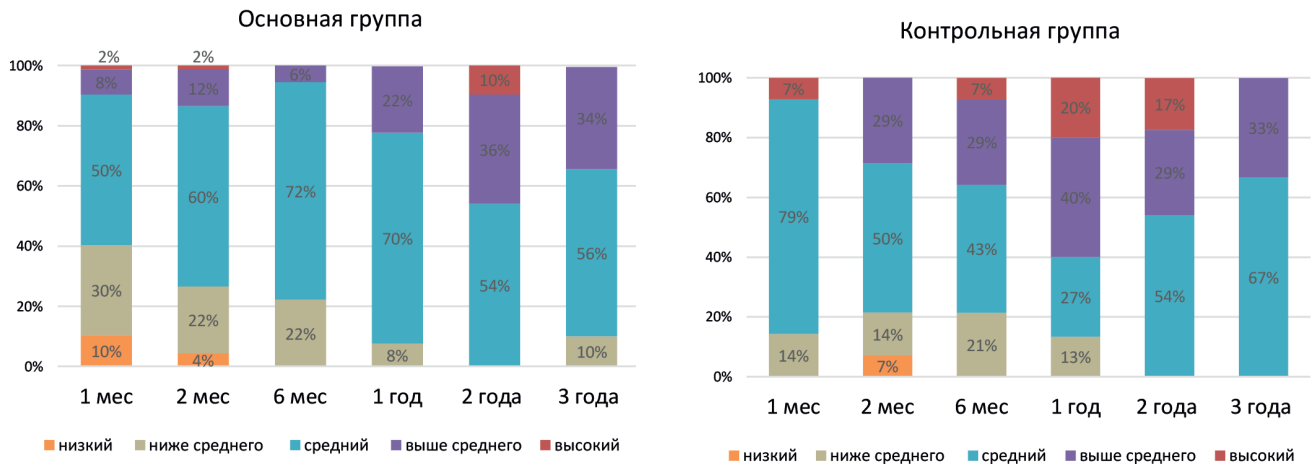


Рис. 4. Распределение индекса массы тела у наблюдаемых детей от 1 месяца до 3 лет жизни

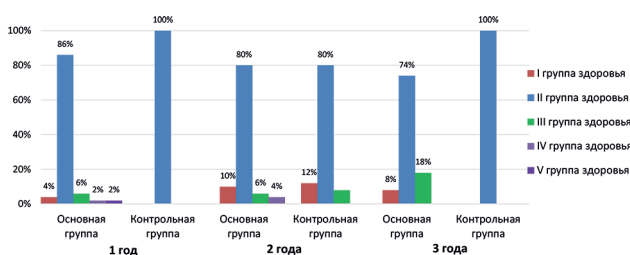


Рис. 5. Распределение наблюдаемых детей по группам здоровья в 1-й, 2-й и 3-й год жизни

дистресса плода, преждевременных родов, извлечения плода путем операции кесарева сечения, поступления новорожденных в отделение интенсивной терапии [16, 17]. Если после родов во II триместре неонатальная смертность составляла 4%, то после родов в III триместре она возрастала уже до 13,6% [18]. Тем не менее, и бессимптомное, и легкое течение SARS-CoV-2-инфекции у беременной не исключает развития осложнений гестационного процесса [19, 20]. Это подтверждает и наше исследование — несмотря на отсутствие у будущих матерей тяжелых форм COVID-19, осложненное течение беременности отмечалось в 64% случаях (у не болевших НКВИ — 47%). Особо в этой группе насторожила высокая частота возникновения ГСД (26%) и субклинического гипотиреоза (18%), о чем сообщалось и в зарубежных публикациях [21, 22]. Для избежания негативного влияния на течение беременности и здоровье ребенка в дальнейшем беременным при явных признаках нарушения углеводного обмена и дисфункции щитовидной железы проводилась медикаментозная коррекция в соответствии с клиническими рекомендациями по данным заболеваниям. Кроме того, отмечалась высокая частота антенатальной гипоксии (22%), ставшей показанием к экстренному родоразрешению путем операции кесарева сечения. Этот показатель значительно отличался от контрольной

группы (0%) и был в 2 раза выше по сравнению с общепопуляционным показателем (10%) [23]. При этом фетальная гипоксия встречалась исключительно при доношенной беременности, преимущественно у женщин, перенесших COVID-19 в I и II триместре, что подтверждает возможность формирования хронической ФПН даже при легком и бессимптомном течении НКВИ [13]. В то же время спонтанные роды на 35-й неделе гестации наблюдались только у 4% женщин, перенесших COVID-19, что существенно отличается в лучшую сторону от зарубежных данных (25%) [16].

Согласно медицинской документации из родильного дома, все малыши имели хорошую оценку по шкале Апгар без значимой разницы с детьми матерей, не болевших НКВИ. Однако нами установлено, что у новорожденных в этой группе при заражении матери в I — начале II триместра в 3 раза чаще отмечались признаки внутриутробной гипотрофии (22%), что было расценено как следствие хронической ФПН. Тем не менее, при оценке показателей физического развития в течение первых 3 лет жизни выявлена положительная динамика — дети с дефицитом массы тела в грудном возрасте полностью вышли в «среднее» и «выше среднего» состояние питания к 2 годам жизни.

До настоящего времени возможность вертикальной передачи SARS-CoV-2 плоду остается дискуссионной. Однако экспертами с самого начала пандемии COVID-19 признавалось, что дети с антенатальным воздействием НКВИ подвержены повышенному риску нарушения когнитивных и двигательных функций, коммуникации и адаптивного поведения [24, 25]. В отсутствие доказательств прямого вирусного поражения плода в качестве возможных механизмов рассматривались, во-первых, активация иммунной системы матери и воздействие на плод провоспалительных цитокинов, во-вторых, усиление материнской депрессии

и тревоги в пандемический период, что, как известно, связано с расстройствами нейроразвития и поведения [24, 26]. Предыдущие исследования не выявили отклонений общего развития нервной системы у детей ни в первые 12 месяцев жизни [27], ни в течение 24 месяцев после рождения [28], за исключением коммуникационных навыков при ограничении социальных контактов в период локдауна. Проведенный нами анализ показал, что при первичном нейросонографическом исследовании у 1/3 детей (34%) с контактом по НКВИ в I — начале II триместрах определялись кистозные образования сосудистого сплетения, что может являться как маркером внутрисосудистых патологических процессов, так и следствием внутриутробной гипоксии. На первом и втором годах жизни выявлен высокий риск темповой задержки моторного развития (46% и 28% соответственно), тогда как дети без антенатального контакта с COVID-19 развивались соответственно возрасту. Также отмечена неблагоприятная тенденция в формировании речевой функции — если в 2 года темповая задержка речи была выявлена у 8% детей, то в 3 года нарушение речевого развития диагностировалось уже у каждого 5-го ребенка (20%), что значительно выше встречаемости в группе контроля (7%) и в общей детской популяции (5–10%) [29]. На данном этапе нельзя исключить возможность появления других патологических состояний, поскольку многие из них манифестируют в более старшем возрасте.

В ходе работы мы столкнулись с высоким риском задержки оссификации, ранее не упоминавшейся в литературе, — при первом УЗ-исследовании у детей в 2 раза чаще наблюдалось замедленное формирование ядер окостенения в головках бедренных костей (40% против 20% в контрольной группе), что влечет за собой нарушение формирования тазобедренных суставов и дальнейшего развития моторики [30]. В качестве причины следует рассматривать недостаток поступления кальция и фосфора к плоду через поврежденную плаценту.

В отличие от других вирусных инфекций, тератогенное воздействие SARS-CoV-2 на плод до настоящего времени не описано [31]. Поэтому выявленные редкие врожденные пороки и малые аномалии развития (в основном сердца и почек) у детей, матери которых переболели в I триместре, требует проведения дальнейших исследований для уточнения причины их формирования.

Заключение

В настоящее время не доказана трансплацентарная передача вируса SARS-CoV-2 с развитием врожденной инфекции. Однако, как показало наше исследование, имеются свидетельства внутриутробного воздействия НКВИ на процессы

минерализации и трофики плода, развитие структурных поражений головного мозга. Наиболее вероятной причиной возникновения антенатальных нарушений представляются обусловленные действием SARS-CoV-2 доказанные патологические изменения в плаценте, приводящие к нарушению ее функций.

Считается, что возможность повреждений у плода связана с тяжелой материнской инфекцией, обусловленной вирусной пневмонией и кислородной недостаточностью. Результаты нашего исследования продемонстрировали негативное влияние НКВИ даже при бессимптомном и легком течении COVID-19 у матери.

Особенностью данной работы является впервые представленная оценка состояния здоровья и развития детей с антенатальным контактом по НКВИ в течении первых 3 лет жизни. Установлено, что трофические нарушения при сбалансированном рационе питания полностью компенсируются к 2 годам жизни, однако риск отставания моторного и речевого развития, наоборот, со временем нарастает. Учитывая, что когнитивные нарушения и расстройства аутистического спектра становятся заметны в более старшем возрасте, необходимо дальнейшее изучение долгосрочных последствий со стороны нервной системы.

Наше исследование ограничено небольшим размером выборки и, возможно, неполной информацией в медицинской документации. Тем не менее, прослеженные тенденции могут быть использованы в практической работе врачей первичного звена для ранней диагностики отклонений и их своевременной коррекции.

Конфликт интересов

Авторы подтвердили отсутствие конфликта интересов, финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Литература

1. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения Российской Федерации в 2023 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2023 г., 370 с.
2. Nana M, Nelson-Piercy C. COVID-19 in pregnancy. Clin Med (Lond). 2021; 21(5): 446–450 doi: 10.7861/clinmed.2021-0503
3. Schoenmakers S, Snijder P, Verdijk RM, Kuiken T, Kamphuis S.S.M, et al. Severe acute respiratory syndrome Coronavirus 2 placental infection and inflammation leading to fetal distress and neonatal multi-organ failure in an asymptomatic woman. J. Pediatr. Infect. Dis. Soc. 2020; 10: 556–561. doi: 10.1093/jpids/piaa153
4. Pulinx B, Kieffer D, Michiels I, Petermans S, Strybol D, Delvaux S, et al. Vertical transmission of SARS-CoV-2 infection and preterm birth. Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 2020; 39: 2441–2445. doi: 10.1007/s10096-020-03964-y
5. Valdespino-Vázquez MY, Helguera-Repetto AC, León-

- Juárez M, Villavicencio-Carrisoza O, Flores-Pliego A, et al. Fetal and placental infection with SARS-CoV-2 in early pregnancy. *J. Med. Virol.* 2021; 93:4480–4487. doi: 10.1002/jmv.26965
6. Metodiev D, Ruseva M, Parvanov D, Ganeva R, Handzhyska M, et al. Vertical Transmission of SARS-CoV-2 Infection and Miscarriage in the Second Trimester: Report of an Immunohistochemically Proven Case. *Clin Pract.* 2022; 26:12(4):579–590. doi: 10.3390/clinpract12040061
7. Sevilla-Montoya R, Hidalgo-Bravo A, Estrada-Gutiérrez G, Villavicencio-Carrisoza O, Leon-Juarez M, et al. Collaborators Evidence of possible SARS-CoV-2 vertical transmission according to World Health Organization criteria in asymptomatic pregnant women. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2021; 58(6): 900–908. doi: 10.1002/uog.24787
8. Иванов Д.О., Чернова Т.М., Павлова Е.Б. и др. Коронавирусная инфекция. *Педиатр.* — 2020. — Т.11. — №3. — С. 109–117. doi: 10.17816/PED113109-117
9. Gengler C, Dubruc E, Favre G, Greub G, de Leval L, Baud D. SARS-CoV-2 ACE-receptor detection in the placenta throughout pregnancy. *Clin Microbiol Infect.* 2020; 27(3): 489–490. doi: 10.1016/j.cmi.2020.09.049
10. Radan A-P, Renz P, Raio L, Villiger A-S, Haesler V, et al. SARS-CoV-2 replicates in the placenta after maternal infection during pregnancy. *Front Med (Lausanne).* 2024; 4(11):1439181. doi: 10.3389/fmed.2024.1439181
11. Sharps MC, Hayes DJL, Lee S, Zou Z, Brady ChA, et al. A structured review of placental morphology and histopathological lesions associated with SARS-CoV-2 infection. *Placenta.* 2020;101:13–29. doi: 10.1016/j.placenta.2020.08.018.
12. Vivanti AJ, Vauloup-Fellous C, Prevot S, Zupan V, Suffee C, et al. Transplacental transmission of SARS-CoV-2 infection. *Nat. Commun.* 2020; 11:3572 doi: 10.1038/s41467-020-17436-6
13. Chiaie LD, Stolpner I, Dettmer MS, Baltz-Ghahremanpour K. Acute placental insufficiency two weeks after an asymptomatic COVID-19 maternal infection: the deleterious effects of the SARS-CoV-2 placentitis. *Arch Gynecol Obstet.* 2024; 309: 723–726. <https://doi.org/10.1007/s00404-023-06991-0>
14. Pierce-Williams RA, Burd J, Felder L, Khoury R, Bernstein PS, et al. Clinical course of severe and critical coronavirus disease 2019 in hospitalized pregnancies: A United States cohort study. *Am. J. Obstet. Gynecol. MFM* 2020; 2: 100134. doi: 10.1016/j.ajogmf.2020.100134
15. Dileep A, ZainAlAbdin S, AbuRuz S. Investigating the association between severity of COVID-19 infection during pregnancy and neonatal outcomes. *Sci. Rep.* 2022; 12: 3024. doi: 10.1038/s41598-022-07093-8
16. Taghavi S.-A, Heidari S, Jahanfar S, Amirjani S, Aji-Ramkani A? et al. Obstetric, maternal, and neonatal outcomes in COVID-19 compared to healthy pregnant women in Iran: A retrospective, case-control study. *Middle East Fertil. Soc. J.* 2021, 26, 1–8. doi: 10.1186/s43043-021-00059-2
17. Alan MS, Afshar EJ, Samimisedeh P, Moghadam S, Dorri M, et al. Maternal and Neonatal Outcomes in COVID-19-Positive Pregnant Women. *Maternal-Fetal Medicine/* 2025; 7(1):52–54. doi: 10.1097/FM9.0000000000000259
18. Khalil EM, Madney YM, Hassan M, Fahmy AM, Alshammari SO, et al. Maternal and Fetal Outcome of COVID-19 Infection among Pregnant Women. *Medicina (Kaunas).* 2024; 60(10):1676. doi: 10.3390/medicina60101676
19. Shende P, Gaikwad P, Gandhewar M, Ukey P, Bhide A, et al. Persistence of SARS-CoV-2 in the first trimester placenta leading to transplacental transmission and fetal demise from an asymptomatic mother. *Hum Reprod.* 2021; 36(4):899–906. doi: 10.1093/humrep/deaa367
20. Guan M, Johannesen E, Tang CY, Hsu AL, Barnes CL, et al. Intrauterine Fetal Demise in the Third Trimester of Pregnancy Associated With Mild Infection With the SARS-CoV-2 Delta Variant Without Protection From Vaccination. *J Infect Dis.* 2022; 225(5):748–753. doi: 10.1093/infdis/jiac007
21. Rincón-Guevara O, Wallace B, Kompaniyets L, Barrett CE, Bull-Otterson L. Association Between SARS-CoV-2 Infection During Pregnancy and Gestational Diabetes: A Claims-based Cohort Study. *Clin Infect Dis.* 2024; 79(6):1386–1393. doi: 10.1093/cid/ciae416
22. Atalay A, Besimoglu B, Sinaci S, Kaya E, Ozkavak O, et al. The impact of COVID-19 on thyroid function tests in pregnancy. *Endocrine.* 2022; 79(3):502–511. doi: 10.1007/s12020-022-03248-9
23. Клинические рекомендации — Признаки внутриутробной гипоксии плода, требующие предоставления медицинской помощи матери — 2023-2024-2025 (16.08.2023) — Утверждены Минздравом РФ
24. Shook LL, Fourman LT, Edlow AG. Immune responses to SARS-CoV-2 in pregnancy: implications for the health of the next generation. *J Immunol.* 2022; 209(8):1465–1473. doi:10.4049/jimmunol.2200414
25. Hall MB, Willis DE, Rodriguez EL, Schwarz JM. Maternal immune activation as an epidemiological risk factor for neurodevelopmental disorders: considerations of timing, severity, individual differences, and sex in human and rodent studies. *Front Neurosci.* 2023; 17:1135559. doi:10.3389/fnins.2023.1135559
26. Shuffrey LC, Firestein MR, Kyle M, Fields A, Alc ntaract C, et al. Birth during the COVID-19 Pandemic, but not maternal SARS-CoV-2 infection during pregnancy, is associated with lower neurodevelopmental scores at 6-months. *JAMA Pediatr.* 2022; 176(6):e215563. doi:10.1001/jamapediatrics.2021.5563
27. Hessami K, Norooznezhad AH, Monteiro S, Barrozo ER, Abdolmaleki ASH et al. COVID-19 pandemic and infant neurodevelopmental impairment: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Open Netw.* 2022; 5(10):2238941. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.38941
28. Jaswa EG, Huddleston HG, Lindquist KJ, Wu AHB, Bishopal SL, et al. In Utero Exposure to Maternal COVID-19 and Offspring Neurodevelopment Through Age 24 Months. *JAMA Netw Open.* 2024; 7(10):2439792. doi:10.1001/jamanetworkopen.2024.39792
29. Заваденко Н.Н., Суворинова Н.Ю. Задержки развития речи у детей: причины, диагностика и лечение. *РМЖ.* 2016. — № 6. — С. 362–366.
30. Yan H, Du L, Liu Ju, Yang X, Luo Y. Developmental retardation of femoral head size and femoral head ossification in mild and severe developmental dysplasia of the hip in infants: a preliminary cross-sectional study based on ultrasound images. *Quant Imaging Med Surg.* 2022; 13(1):185–195. doi: 10.21037/qims-22-513
31. Ayed M, Embaireeg A, Kartam M, More K, Alqallaf M, et al. Neurodevelopmental outcomes of infants born to mothers with SARS-CoV-2 infections during pregnancy: A national prospective study in Kuwait. *BMC Pediatr.* 2022; 22: 319. <https://doi.org/10.1186/s12887-022-03359-2>

References

- О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения Российской Федерации в 2023 году: Государственный доклад М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2023 г., 370 с. (In Russian)
- Nana M, Nelson-Piercy C. COVID-19 in pregnancy. *Clin Med (Lond).* 2021; 21(5): 446–450 doi: 10.7861/clinmed.2021-0503
- Schoenmakers S, Snijder P, Verdijk RM, Kuiken T, Kamphuis S.S.M, et al. Severe acute respiratory syndrome Coronavirus 2 placental infection and inflammation leading to fetal distress and neonatal multi-organ failure in an asymptomatic

- woman. *J. Pediatric. Infect. Dis. Soc.* 2020; 10: 556–561. doi: 10.1093/jpids/piaa153
4. Pulinx B, Kieffer D, Michiels I, Petermans S, Strybol D, Delvaux S, et al. Vertical transmission of SARS-CoV-2 infection and preterm birth. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2020; 39: 2441–2445. doi: 10.1007/s10096-020-03964-y
 5. Valdespino-Vázquez MY, Helguera-Repetto AC, León-Juárez M, Villavicencio-Carrisoza O, Flores-Pliego A, et al. Fetal and placental infection with SARS-CoV-2 in early pregnancy. *J. Med. Virol.* 2021; 93:4480–4487. doi: 10.1002/jmv.26965
 6. Metodiev D, Ruseva M, Parvanov D, Ganeva R, Handzhyska M, et al. Vertical Transmission of SARS-CoV-2 Infection and Miscarriage in the Second Trimester: Report of an Immunohistochemically Proven Case. *Clin Pract.* 2022; 26;12(4):579–590. doi: 10.3390/clinpract12040061
 7. Sevilla-Montoya R, Hidalgo-Bravo A, Estrada-Gutiérrez G, Villavicencio-Carrisoza O, Leon-Juarez M, et al. Collaborators Evidence of possible SARS-CoV-2 vertical transmission according to World Health Organization criteria in asymptomatic pregnant women. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2021; 58(6): 900-908. doi: 10.1002/uog.24787
 8. Ivanov D.O., Chernova T.M., Pavlova E.B., Timchenko V.N., Barakina E.V. Coronaviral infection // *Pediatrician (St. Petersburg)*. – 2020. – Vol. 11. – N. 3. – P. 109-117. (In Russian) doi: 10.17816/PED113109-117
 9. Gengler C, Dubruc E, Favre G, Greub G, de Leval L, Baud D. SARS-CoV-2 ACE-receptor detection in the placenta throughout pregnancy. *Clin Microbiol Infect.* 2020; 27(3): 489–490. doi: 10.1016/j.cmi.2020.09.049
 10. Radan A-P, Renz P, Raio L, Villiger A-S, Haesler V, et al. SARS-CoV-2 replicates in the placenta after maternal infection during pregnancy. *Front Med (Lausanne)*. 2024; 4(11):1439181. doi: 10.3389/fmed.2024.1439181
 11. Sharps MC, Hayes DJL, Lee S, Zou Z, Brady ChA, et al. A structured review of placental morphology and histopathological lesions associated with SARS-CoV-2 infection. *Placenta.* 2020;101:13-29. doi: 10.1016/j.placenta.2020.08.018.
 12. Vivanti AJ, Vauloup-Fellous C, Prevot S, Zupan V, Suffee C, et al. Transplacental transmission of SARS-CoV-2 infection. *Nat. Commun.* 2020; 11:3572 doi: 10.1038/s41467-020-17436-6
 13. Chiaie LD, Stolpner I, Dettmer MS, Baltz-Ghahremanpour K. Acute placental insufficiency two weeks after an asymptomatic COVID-19 maternal infection: the deleterious effects of the SARS-CoV-2 placentitis. *Arch Gynecol Obstet.* 2024; 309: 723–726. <https://doi.org/10.1007/s00404-023-06991-0>
 14. Pierce-Williams RA, Burd J, Felder L, Khoury R, Bernstein PS, et al. Clinical course of severe and critical coronavirus disease 2019 in hospitalized pregnancies: A United States cohort study. *Am. J. Obstet. Gynecol. MFM* 2020; 2: 100134. doi: 10.1016/j.ajogmf.2020.100134
 15. Dileep A, ZainAlAbdin S, AbuRuz S. Investigating the association between severity of COVID-19 infection during pregnancy and neonatal outcomes. *Sci. Rep.* 2022; 12: 3024. doi: 10.1038/s41598-022-07093-8
 16. Taghavi S.-A, Heidari S, Jahanfar S, Amirjani S, Aji-Ramkani A? et al. Obstetric, maternal, and neonatal outcomes in COVID-19 compared to healthy pregnant women in Iran: A retrospective, case-control study. *Middle East Fertil. Soc. J.* 2021, 26, 1–8. doi: 10.1186/s43043-021-00059-2
 17. Alan MS, Afshar EJ, Samimisedeh P, Moghadam S, Dorri M, et al. Maternal and Neonatal Outcomes in COVID-19-Positive Pregnant Women. *Maternal-Fetal Medicine/* 2025; 7(1):52-54. doi: 10.1097/FM9.0000000000000259
 18. Khalil EM, Madney YM, Hassan M, Fahmy AM, Alshammari SO, et al. Maternal and Fetal Outcome of COVID-19 Infection among Pregnant Women. *Medicina (Kaunas)*. 2024; 60(10):1676. doi: 10.3390/medicina60101676
 19. Shende P, Gaikwad P, Gandhewar M, Ukey P, Bhide A, et al. Persistence of SARS-CoV-2 in the first trimester placenta leading to transplacental transmission and fetal demise from an asymptomatic mother. *Hum Reprod.* 2021; 36(4):899-906. doi: 10.1093/humrep/deaa367
 20. Guan M, Johannesen E, Tang CY, Hsu AL, Barnes CL, et al. Intrauterine Fetal Demise in the Third Trimester of Pregnancy Associated With Mild Infection With the SARS-CoV-2 Delta Variant Without Protection From Vaccination. *J Infect Dis.* 2022; 225(5):748-753. doi: 10.1093/infdis/jiac007
 21. Rincón-Guevara O, Wallace B, Kompaniyets L, Barrett CE, Bull-Otterson L. Association Between SARS-CoV-2 Infection During Pregnancy and Gestational Diabetes: A Claims-based Cohort Study. *Clin Infect Dis.* 2024; 79(6):1386-1393. doi: 10.1093/cid/ciae416
 22. Atalay A, Besimoglu B, Sinaci S, Kaya E, Ozkavak O, et al. The impact of COVID-19 on thyroid function tests in pregnancy. *Endocrine.* 2022; 79(3):502–511. doi: 10.1007/s12020-022-03248-9
 23. Klinicheskie rekomendacii — Priznaki vnutritroboj gipoksii ploda, trebuyushhie predostavleniya medicinskoj pomoshhi materi — 2023-2024-2025 (16.08.2023) — Utverzheny` Minzdravom RF.
 24. Shook LL, Fourman LT, Edlow AG. Immune responses to SARS-CoV-2 in pregnancy: implications for the health of the next generation. *J Immunol.* 2022; 209(8):1465-1473. doi:10.4049/jimmunol.2200414
 25. Hall MB, Willis DE, Rodriguez EL, Schwarz JM. Maternal immune activation as an epidemiological risk factor for neurodevelopmental disorders: considerations of timing, severity, individual differences, and sex in human and rodent studies. *Front Neurosci.* 2023; 17:1135559. doi:10.3389/fnins.2023.1135559
 26. Shuffrey LC, Firestein MR, Kyle M, Fields A, Alcantara C, et al. Birth during the COVID-19 Pandemic, but not maternal SARS-CoV-2 infection during pregnancy, is associated with lower neurodevelopmental scores at 6-months. *JAMA Pediatr.* 2022; 176(6):e215563. doi:10.1001/jamapediatrics.2021.5563
 27. Hessami K, Norooznezhad AH, Monteiro S, Barrozo ER, Abdolmaleki ASH et al. COVID-19 pandemic and infant neurodevelopmental impairment: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Open Netw.* 2022; 5(10):2238941. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.38941
 28. Jaswa EG, Huddleston HG, Lindquist KJ, Wu AHB, Bishopal SL, et al. In Utero Exposure to Maternal COVID-19 and Offspring Neurodevelopment Through Age 24 Months. *JAMA Netw Open.* 2024; 7(10):2439792. doi:10.1001/jamanetworkopen.2024.39792
 29. Zavadenko N.N., Suvorinova N.Yu. Zaderzhki razvitiya rechi u detej: prichiny, diagnostika i lechenie. *RMZh.* 2016.- № 6. — S. 362–366. (In Russian)
 30. Yan H, Du L, Liu Ju, Yang X, Luo Y. Developmental retardation of femoral head size and femoral head ossification in mild and severe developmental dysplasia of the hip in infants: a preliminary cross-sectional study based on ultrasound images. *Quant Imaging Med Surg.* 2022; 13(1):185–195. doi: 10.21037/qims-22-513
 31. Ayed M, Embaireeg A, Kartam M, More K, Alqallaf M, et al. Neurodevelopmental outcomes of infants born to mothers with SARS-CoV-2 infections during pregnancy: A national prospective study in Kuwait. *BMC Pediatr.* 2022; 22: 319. <https://doi.org/10.1186/s12887-022-03359-2>

Авторский коллектив:

Чернова Татьяна Маратовна — доцент кафедры инфекционных заболеваний у детей им. профессора М.Г. Данилевича Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, к.м.н.; тел: 8(812)244-61-53, e-mail: t-chernova@mail.ru

Иванов Дмитрий Олегович — ректор Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)416-52-51, e-mail: doivanov@yandex.ru

Тимченко Владимир Николаевич — заведующий кафедрой инфекционных заболеваний у детей им. профессора М.Г. Данилевича Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)244-61-54, e-mail: timchenko220853@yandex.ru

Булина Оксана Владимировна — доцент кафедры реабилитологии ФП и ДПО Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, к.м.н.; тел: 8(812)244-61-54; e-mail: oksanabulina@yandex.ru

Базунова Ирина Юрьевна — заместитель главного врача по охране материнства и детства Городской поликлиники № 27; тел.: +7-931-323-05-58, e-mail: bazunova52@mail.ru

Сердюк Анна Витальевна — врач-педиатр участковый Городской поликлиники № 27; тел.: +7-931-323-05-58, e-mail: pd27@zdrav.spb.ru



PEST-АНАЛИЗ ПАНДЕМИИ COVID-19. ОСОБЕННОСТИ ВЛИЯНИЯ ПАНДЕМИИ В МИРЕ И В РОССИИ НА РАЗЛИЧНЫЕ СООБЩЕСТВА

А.Р. Сахаутдинов¹, С.А. Рачина¹, Д.А. Стрелкова¹, Н.Н. Пименов¹, А.А. Фомичева¹, С.Х.Р. де Силва¹, А.Е. Власенко², Г.В. Неклюдова^{1,3}, Г.М. Сахаутдинова⁴, Е.Е. Сухова⁵, А.А. Прошкина¹, С.Н. Авдеев¹

¹ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Россия

² Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия

³ Научно-исследовательский институт пульмонологии, Москва, Россия

⁴ Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Россия

⁵ Смоленский государственный университет, Смоленск, Россия

PEST-analysis of the COVID-19 pandemic. Peculiarities of the impact of the pandemic in the world and in Russia on various communities

A.R. Sakhaudtinov¹, S.A. Rachina¹, D.A. Strelkova¹, N.N. Pimenov¹, A.A. Fomicheva¹, S.H.R. de Silva¹, A.E. Vlasenko², G.V. Neklyudova^{1,3}, G.M. Sakhaudtinova⁴, E.E. Sukhova⁵, A.A. Proshkina¹, S.N. Avdeev¹

¹ First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov, Moscow, Russia

² Samara State Medical University, Samara, Russia

³ Research Institute of Pulmonology, Moscow, Russia

⁴ Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

⁵ Smolensk State University, Smolensk, Russia

Резюме

Пандемия COVID-19, вызванная коронавирусом SARS-CoV-2, оказалась беспрецедентным вызовом, затронувшим все сферы общества. Ее глубокое воздействие на политические институты, экономику, социальные взаимодействия и технологическое развитие обусловило необходимость комплексного анализа последствий для различных сообществ.

Цель: проведение PEST-анализа для комплексной оценки влияния пандемии COVID-19 на различные профессиональные сообщества в мире и в России, с акцентом на выявление организационных и социальных последствий для медицинского сообщества.

Материалы и методы: в структурированном опросе приняли участие 1768 респондентов из 3 городов Центрального федерального округа России (г. Москва, г. Ярославль, г. Смоленск), представлявших различные профессиональные группы. Параллельно был проведен «scoping review» научной литературы и нормативно-аналитических документов с 2020 по 2025 г. по методологии PEST-анализа. Ключевыми словами для поиска являлись: «COVID 19»; «healthcare»; «public policy»; «fiscal support»; «social impact»; «telemedicine»; «mandatory vaccination»; «vaccine technology» и др.

Результаты: пандемия оказала комплексное воздействие на все сферы общества, оказавшееся весьма специфичным. Ключевые последствия включали: ужесточение государственного регулирования (политическая сфера), снижение доходов малого бизнеса (69,5% среди респондентов) и нарушение глобальных цепочек поставок (экономическая сфера), рост социального неравенства и психологической нагрузки, особенно среди медицинских работников (социальная сфера), а также

Abstract

The COVID-19 pandemic posed an unprecedented challenge, impacting all spheres of society. Its profound effect on political institutions, the economy, social interactions, and technological development necessitated a comprehensive analysis of the consequences for various communities.

Aim. To conduct a PEST analysis for a comprehensive assessment of the impact of the COVID-19 pandemic on various professional communities globally and in Russia, with a focus on identifying the organizational and social consequences for the medical community.

Materials and Methods. The structured survey involved 1,768 respondents from three cities in the Central Federal District of Russia (Moscow, Yaroslavl, Smolensk), representing various professional groups. A scoping review of scientific literature and regulatory-analytical documents from 2020–2025 was conducted in parallel, following the PEST analysis methodology. The keywords used for the search were: «COVID-19», «healthcare», «public policy», «fiscal support», «social impact», «telemedicine», «mandatory vaccination», «vaccine technology», and others.

Results. The pandemic had a complex impact on all spheres of society, which proved to be highly specific. Key consequences included: tightened government regulation (political sphere), a decline in small business revenues (69.5% among respondents), and disruption of global supply chains (economic sphere); increased social inequality and psychological burden, especially among healthcare workers (social sphere); and accelerated digitalization and the adoption of telemedicine technologies (technological sphere). The PEST analysis helped structure these consequences into four key domains, revealing the unique nature of the impact on

ускоренную цифровизацию и внедрение телемедицинских технологий (технологическая сфера). PEST-анализ позволил структурировать эти последствия по 4 ключевым сферам, выявив индивидуальный характер влияния на разные профессиональные сообщества, что подтверждается данными опроса.

Заключение: влияние пандемии оказалось масштабным и многосторонним, затронув все ключевые сферы общества. Полученные данные могут служить основой для развития эффективных политик и инициатив, направленных на укрепление устойчивости системы здравоохранения и всего общества к будущим вызовам.

Ключевые слова: COVID-19, интервью, PEST-анализ, влияние пандемии, профессиональное выгорание, медицинские работники.

Введение

Пандемия COVID-19, вызванная SARS-CoV-2, стала не первой чрезвычайной ситуацией в области общественного здравоохранения, имеющей международное значение, в новом столетии, однако по своим последствиям и уровню летальности оказалась тяжелейшим кризисом. Появление вируса бросило серьёзный вызов устоявшимся и закреплённым десятилетиями стабильного функционирования системам общества, нарушив привычный уклад жизни человека.

Основной удар пришёлся по системе здравоохранения и медицинским работникам каждой страны. Неизвестный ранее высококонтагиозный вирус, поражающий людей всех возрастов (особенно пожилых), полное отсутствие эффективных методов лечения на фоне роста смертности в начальный период пандемии, дефицит медицинских кадров на всех уровнях, большая рабочая нагрузка, отсутствие должного отдыха и многое другое поставили всех в экстремальные условия, способствующие развитию психологических расстройств, особенно у работников первой линии, к которым, помимо медицинского персонала, также относились сотрудники экстренных служб, торговли, логистики, социальной и образовательной сфер [20].

Однако влияние пандемии вышло далеко за медицинские рамки, вызвав глубокие изменения в каждой из сфер жизни общества: политической (ужесточение мер контроля, изменения в международных отношениях) [8, 10], экономической (снижение ВВП, проблемы с цепочками поставок, трансформация рынка труда) [6], социальной (рост неравенства, цифровизация общения, изменения в ментальном здоровье населения) и технологической (развитие телемедицины, удалённых форматов работы и обучения) [36, 41]. Несмотря на объём публикаций, посвящённых COVID-19, комплексных исследований, которые бы через призму стратегического анализа (такого

different professional communities, which is supported by the survey data.

Conclusion. The impact of the pandemic was extensive and multifaceted, affecting all key sectors of society. The obtained data can serve as a basis for developing effective policies and initiatives aimed at strengthening the resilience of the healthcare system and society as a whole to future challenges.

Key words: COVID-19, interview, PEST-analysis, impact of the pandemic, professional burnout, healthcare workers.

как PEST-анализ) оценивали влияние пандемии на различные профессиональные сообщества с акцентом на организационные и социальные аспекты работы медицинского персонала, остаётся недостаточно.

В данной статье представлены результаты исследования, направленного на восполнение этого пробела. Для анализа и оценки главных последствий пандемии приведен PEST-анализ и результаты полуструктурированного интервью.

Цель исследования — провести PEST-анализ для комплексной оценки влияния пандемии COVID-19 на различные профессиональные сообщества в мире и в России, с акцентом на выявление организационных и социальных последствий для медицинского сообщества.

Материалы и методы исследования

Дизайн

В рамках исследования проводился PEST-анализ, а также структурированное анкетирование респондентов. Были привлечены интервьюеры, ранее прошедшие обучение и имеющие успешный опыт проведения полуструктурированных интервью в рамках подобных исследований.

Исследование проводилось в 3 городах (г. Москва, г. Ярославль, г. Смоленск) Центрального федерального округа РФ. Распределение количества респондентов ($n = 1768$) между городами проводилось равномерно.

Исследуемая популяция и критерии включения

В исследование включались взрослые жители 3 регионов РФ, подобранные по полу, возрасту и типу занятости.

Отбор респондентов

Отбор респондентов, соответствующих критериям включения, осуществлялся различными способами: через образовательные и медицинские

организации, профессиональные и городские сообщества, социальные сети, мессенджеры и другие ресурсы. Для получения социологической информации применялась техника личного интервью с использованием стандартизированной анкеты в электронном виде. Для подбора респондентов были предварительно сформированы квоты по полу, возрасту и типу занятости, квотирование осуществлялось на основе данных Российского статистического ежегодника — 2023.

Характеристика респондентов

Всего в рамках исследования выполнено 1768 интервью. Анализ демографических данных показал, что среди участников опроса преобладали женщины (54,52%), а возраст большинства респондентов варьировал от 18 до 44 лет (44,34%). Большинство участников имели высшее образование (45,81%). Распределение по типам занятости показало, что 47,51% работали в организациях или учреждениях, 29,64% были пенсионерами, а 14,82% являлись учащимися или студентами.

Этические аспекты

Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, протокол № 21–24 от 05.09.2024.

Сбор данных

С целью получения достоверных и систематизированных данных о влиянии пандемии COVID-19 схема опроса включала в себя следующие разделы:

1. Социодемография (возраст, пол, образование, семейное положение, город).
2. Занятость/учеба и изменения в период пандемии; доход и источники дохода.
3. Меры государственной поддержки (трудо-вые, предпринимательские, образовательные, социальные).
4. Меры государственного контроля и ограничения.
5. Социальная жизнь, досуг, жилищные условия.
6. Эмоциональное состояние и психосоциальные эффекты.
7. Медицинский опыт (COVID-19 в анамнезе у респондента и окружения; доступность записи, госпитализации и экстренной помощи; оценка работы врачей).
8. Отношение к медицинской помощи и вакцинации.

Кроме того, респондентам предлагалось оценить изменения в системе оказания медицинской помощи с точки зрения эффективного реагирования на подобные чрезвычайные ситуации в будущем.

Результаты, полученные в ходе анализа влияния пандемии COVID-19 на качество оказания и уровень доступности медицинской помощи, будут представлены в других публикациях.

Все интервью записывались на аудио, а затем стенографировались интервьюерами; соответствие транскрипции аудиозаписи интервью проверялось координатором исследования.

PEST-анализ

Данный анализ включал обзор научной литературы и нормативно-правовых актов по методологии «Scoping review» [48], ограничиваясь датой публикации с 2020 по 2025 г., с элементами сравнительного анализа данных, преимущественно из иностранных источников: ВОЗ, МВФ, Всемирный банк, ООН, рецензируемые публикации «PubMed»; «Scopus»; «Web of Science». Ключевыми словами для поиска являлись: «COVID 19»; «healthcare»; «public policy»; «fiscal support»; «social impact»; «telemedicine»; «mandatory vaccination»; «vaccine technology» и др. PEST-анализ является инструментом менеджмента и стратегического анализа, рассматривающий 4 группы факторов:

— **Р** (Political — политические) — совокупность политико-административных мер, нормативно-правовых актов и государственных механизмов регулирования, направленных на управление социальными процессами.

— **Е** (Economical — экономические) — микро- и макроэкономические процессы, обусловленные пандемией.

— **С** (Social — социально-культурные) — метаморфозы социальных структур и культурных норм под влиянием пандемии.

— **Т** (Technological — технологические) — инновационные открытия и технологический прогресс, стимулируемый необходимостью адаптации к условиям пандемии.

Анализ данных

С целью получения достоверных и систематизированных данных о влиянии пандемии COVID-19 выполнен конвергентный смешанный анализ. Качественные данные полуструктурированных интервью анализировались параллельно с PEST-анализом литературы и нормативно-аналитических документов; интеграция результатов выполнена на финальном этапе через матрицы соответствия доменам Р/Е/С/Т и тематическую триангуляцию.

Анализ данных, полученных в ходе интервью, проводился в 3 этапа. На 1-м этапе ответы из каждой стенограммы дедуктивно идентифицировались и извлекались согласно основным разделам интервью. С целью выявления закономерностей и отклонений от общей тенденции в каждом цен-

тре на 2-м этапе анализа ответы участников каждой группы из одного города сопоставлялись между собой. На 3-м этапе, с целью выявления паттернов и различий на территориальном уровне, выполнен сравнительный анализ ответов участников каждой из групп на аналогичную группу вопросов одного города с ответами участников той же группы из других городов.

PEST-анализ также выполнялся в 3 этапа. На 1-м этапе по результатам целенаправленного поиска в научной литературе и официальных документах (ВОЗ, ОЭСР, Минздрав РФ, Роспотребнадзор, Правительство РФ и др.; период с 2020 по 2025 г.) дедуктивно отбирались сведения, относящиеся к 4 доменам P/E/S/T, с фиксацией уровня (федеральный/региональный/локальный) и временной привязки. На 2-м этапе факторы внутри каждого домена сопоставлялись для выявления устойчивых закономерностей и возможных противоречий; близкие формулировки агрегировались, ключевые тезисы верифицировались по минимум 2 независимым источникам. На 3-м этапе факторы группировались в кластеры (например, государственная политика: локдауны, обязательная вакцинация; здравоохранение: увеличение финансирования, открытие инфекционных стационаров; международные отношения/логистика: ограничения перемещений и поставок лекарственных средств; технологии: телемедицина, ИТ-решения, дистанционный мониторинг) и увязывались с темами, выделенными в интервью, для интерпретации их влияния на социальную составляющую медицинского сообщества.

Заключительным этапом были интеграция и объединение полученных результатов, выполнявшиеся по единой схеме: тематические коды из интервью сопоставлялись с соответствующими факторами P/E/S/T с учетом уровня их действия и временной привязки; для каждой пары «тема — фактор» фиксировались источники подтверждения и ожидаемые механизмы влияния, после чего формировалась сводная матрица «фактор — цитаты/эпизоды — наблюдаемые последствия» с экспертной оценкой степени согласованности между источниками (высокая/умеренная/низкая); затем выделялись сквозные паттерны (повторяемые в городах и группах респондентов), уточнялись предполагаемые направления влияния и сроки проявления эффекта, и на этой основе формулировались объяснительные гипотезы о влиянии макрофакторов на организационные практики, профессиональное благополучие и социальные роли медицинского сообщества.

Анализ выполнялся командой исследователей кафедры госпитальной терапии № 2 Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова. Первый и второй

этапы выполнялись членами исследовательской группы независимо друг от друга. Затем полученные результаты обсуждались на серии дискуссионных встреч. Третий этап анализа проводился исследовательской группой совместно.

С целью повышения достоверности получаемых данных всеми участниками исследовательской группы использовалась одинаковая форма предоставления информации в процессе анализа транскрипций интервью, разработанная специально для данного исследования с учетом особенностей структуры интервью и общего объема информации.

Результаты исследования

PEST-анализ. Политические факторы

Внутренняя государственная политика

Стремительный рост числа заболевших COVID-19 потребовал от правительств каждого государства незамедлительного принятия решений и внедрения мер по защите населения и сдерживанию распространения SARS-CoV-2 [1].

На начальном этапе пандемии правительства были вынуждены полагаться на немедицинские вмешательства (НМВ) в качестве основной меры сдерживания, однако они продолжали применяться и позднее, даже после появления первых методов специфической терапии. НМВ подразумевали ведение строгих санитарно-эпидемиологических мер, таких как запреты на внутренние и международные поездки, индивидуальные защитные меры (обязательное ношение масок, социальное дистанцирование), запрет на массовые мероприятия и собрания, закрытие образовательных учреждений для очного посещения, создание информационных кампаний, направленных на борьбу с дезинформацией и повышение осведомленности населения [2]. Эффективность НМВ в контроле пандемии COVID-19 была широко изучена на разных уровнях, и, учитывая издержки для различных сфер общества, важно отметить, что каждая из мер имела свою индивидуальную эффективность, что позволяет оптимизировать стратегии реализации и снятия ограничений [3]. Результаты нашего интервью подтверждают широкий охват НМВ, среди опрошенных со следующими мерами столкнулось следующее количество респондентов: масочный режим — 83,9%, самоизоляция — 71,4%, ограничения передвижения — 44,9%, запрет массовых мероприятий — 33,3% (рис. 1).

Помимо прочего, в сложившихся условиях резкого снижения импорта, вызванного нарушением отлаженных цепочек поставок, и стремительного роста внутреннего спроса возникла острая необходимость в наращивании отечественного производства товаров первой необходимости, таких

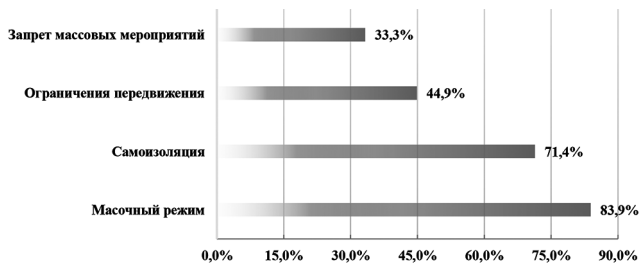


Рис. 1. Доля респондентов, столкнувшихся с различными мерами немедицинского вмешательства в период пандемии COVID-19 (n = 1768). Данные представлены в процентах от общего числа опрошенных, множественный выбор ответа

как средства индивидуальной защиты (СИЗ), медицинское оборудование и лекарственные препараты. В ответ на эту ситуацию большинство правительств активно реализовывало различные стратегии локализации, предоставляя гранты и финансовую поддержку производителям, а также заключая государственные контракты [4]. Эти меры стали основополагающими для снижения производственных расходов и достижения социально оптимального уровня производства.

Одновременно с этим были проведены реформы в торговой и налоговой политике: введены временные ограничения на экспорт СИЗ и медицинских товаров для обеспечения внутреннего рынка, а также упрощены таможенные процедуры — снижены пошлины и ускорено оформление документации с целью повышения импорта жизненно важных товаров [5]. Несмотря на то, что локдауны являлись необходимой мерой для стабилизации эпидемиологической ситуации, они оказали существенно негативное воздействие на различные домохозяйства и предприятия, особенно малого и среднего масштаба. В ответ на это, для предотвращения волн массовых банкротств проводилась беспрецедентно активная финансовая политика, инструментами которой стали различные фискальные меры, значительно отличающиеся между странами низкого и высокого уровня доходов (рис. 2) [6]. Основные меры поддержки были сосредоточены на 3 направлениях: 1) налоговые меры — в виде льгот (для затронутых отраслей) или полного освобождения; 2) субсидии для граждан — выплаты детям, работникам социальных учреждений и т. д.; 3) субсидии для разных отраслей экономики — льготы на предметы медицинского назначения, создание временных рабочих мест, ссуды и т. д. [7]. Все принимаемые меры помогли уменьшить финансовую нагрузку и поддержать экономическую стабильность, но в то же время способствовали увеличению государственного долга [6].

По данным нашего опроса, доступность и использование мер поддержки были умеренными и неоднородными. Среди занятых весной 2020 г. 52,4%



Рис. 2. Общий объем фискальной поддержки в процентах от валового внутреннего продукта в разных странах

не пользовались трудовыми антикризисными мерами, тогда как 24,4% получали зарплату при приостановке/ограничении деятельности, 10,25% получали субсидии на частичную компенсацию затрат, связанных с ведением карантина, 7,7% — выплаты сотрудникам социальных учреждений/медицинских организаций, а 7,3% — дополнительные выплаты в связи с увеличением объема работы (рис. 3).

Дополнительный анализ показал, что меры государственной поддержки, направленные непосредственно на семьи и здравоохранение, были широко востребованы: 54,5% респондентов воспользовались бесплатной вакцинацией, 29,3% — бесплатным обеспечением лекарствами при COVID-19, 17,8% — выплатами на детей. Кроме того, 10,75% респондентов сообщили, что дополнительные государственные выплаты способствовали увеличению их общего дохода, а 11,14% — сохранению дохода на прежнем уровне.

Помимо прочего, значительное влияние было оказано на избирательные процессы и состояние демократических институтов [8]. В кризисных условиях власти были вынуждены переносить запланированные выборы или изменять механизмы процедур, включая расширение голосования по почте и внедрение дистанционных технологий. В некоторых государствах эти меры сопровождались усилением авторитарных тенденций: введением чрезвычайных полномочий без четких временных ограничений, ограничением деятельности оппозиции и подавлением протестных движений. Например, в Венгрии премьер-министр Виктор Орбан добился предоставления ему чрезвычайных полномочий, позволивших обходить парламент и принимать решения, не подлежащие контролю со стороны законодательной власти, что способствовало ослаблению демократии в стране [9]. Подобные действия под предлогом борьбы с пандемией зачастую приводили к ограничению гражданских свобод, создавая серьезные вызовы для внутренней стабильности и верховенства закона [8].



Рис. 3. Доля респондентов, воспользовавшихся различными мерами государственной поддержки во время пандемии COVID-19 (n = 1768). Данные представлены в процентах от общего числа опрошенных

Права журналистов и свобода выражения мнений также претерпели значительные коррективы во многих странах. Под эгидой борьбы с дезинформацией и поддержания общественного порядка усилились цензура и контроль над средствами массовой информации: доходило до преследований, арестов и запугивания журналистов, критиковавших действия правительства или освещавших недостатки в борьбе с пандемией [10]. Например, в Китае, Иране и Венесуэле наблюдались случаи блокировки публикаций, закрытия независимых СМИ и уголовного преследования корреспондентов [11].

Внешняя государственная политика и международные отношения

Мир оказался совершенно не готов к катастрофе таких масштабов, а промедление с принятием своевременных мер стоило жизни сотням, тысячам и даже миллионам людей. Несмотря на совместные призывы Организации Объединенных Наций и попытки Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по координации действий государств, международные отношения лишь накалялись, особенно остро — между крупнейшими державами [12].

Фундаментальное значение в разработке любой вакцины имеет понимание природы вируса, против которого она направлена. Однако в этот раз она стала не только решением главной медицинской задачи, но и поводом для выдвижения политических обвинений и стигматизации.

В декабре 2019 г. в китайском городе Ухань была зафиксирована вспышка неизвестного вируса, вызвавшая пневмонию у нескольких пациентов, который позже был идентифицирован как SARS-CoV-2 [13]. 30 декабря 2019 г. ВОЗ получила первые сообщения о случаях пневмонии в Ухане, а 5 января 2020 г. выпустила предупреждение о возможной угрозе для здоровья. Первоначаль-

ные меры сводились преимущественно к проверкам и скринингу на границах, включая температурный контроль и опросы о симптомах [13].

Неблагоприятным стечением обстоятельств стало то, что Китайский (Лунный) Новый год, традиционно сопровождающийся массовыми перемещениями населения, в 2020 г. пришёлся на начало января, а локдаун в Ухане был введен лишь 23 января, и более того, существенные ограничения на международные поездки в других странах начали вводиться преимущественно в феврале, а в некоторых случаях — лишь в марте, после официального объявления ВОЗ о пандемии 11 марта 2020 г. [13]. Эти задержки в реагировании и недостаточные меры предосторожности способствовали быстрому и широкому распространению вируса, что в итоге привело к глобальному кризису [14].

Вместо скорейшего объединения усилий для международной борьбы, Китайская Народная Республика подверглась открытой критике со стороны ряда крупных государств, включая США, Австралию, Германию и Францию [15]. Некоторые политические лидеры и популярные новостные издания использовали термины с негативной коннотацией, такие как «китайский вирус» и «Уханьский вирус», что способствовало стигматизации и росту ксенофобии, усугубляя международные разногласия [15]. В ответ Китай стремился укрепить свою репутацию, подчеркивая в СМИ свои усилия по поддержке других стран ресурсами и медицинским оборудованием, акцентируя внимание на том, что его действия направлены на общее благо [16]. Более того, Китай выдвигал различные гипотезы и ответные обвинения, заключающиеся в том, что вирус не является результатом его действий и не имеет внутреннего происхождения, а мог быть завезен извне [16]. Взаимные конфронтации привели к углублению раскола и ослаблению влияния международных институ-

тов, что вызвало существенные затруднения в глобальной координации мер по борьбе с пандемией, а также усложнило обмен информацией и ресурсами между государствами.

Одним из ключевых последствий этого стало нарушение в глобальных цепочках поставок, особенно в области медицинского оборудования и фармацевтических препаратов, что усугубило и без того острый дефицит критически важных ресурсов [5]. В условиях ограниченного доступа к вакцинам страны, обладающие производственными мощностями, использовали поставки как инструмент внешней политики — так называемую «медицинскую дипломатию», укрепляя своё влияние на международной арене [17]. Эта конкуренция за вакцины усилила геополитические противоречия и неравенство в распределении жизненно важных препаратов.

Однако, несмотря на возникшие разногласия и дипломатические трения, мировое сообщество не оставалось бездействующим и прилагало значительные усилия в попытках налаживания совместной деятельности. Страны активно участвовали в организации международных рабочих групп и кампаний, направленных на обмен научными данными, совместное развитие вакцин и обеспечение справедливого доступа к медицинским ресурсам [18]. Инициативы, такие как программа COVAX, стали хоть и неоднозначно, но в любом случае важным инструментом глобального сотрудничества, способствуя распределению вакцин среди стран с разным уровнем дохода и укрепляя коллективную безопасность [19]. Эти действия,

несмотря на сложности, продемонстрировали потенциал международного взаимодействия в преодолении глобальных вызовов здравоохранения.

Здравоохранение и образование

Пандемия и её волнообразное течение вызвали наплыв пациентов, к которому медицинские службы оказались не готовы. Медицинский персонал работал в экстремальных условиях постоянных переработок, испытывая как физическое, так и психологическое истощение. На фоне недостаточной оснащённости, превышения коечного фонда и текучести кадров это выливалось в настоящую катастрофу [20].

Для разрешения сложившейся ситуации первоочередной задачей было мобилизовать дополнительные ресурсы: во-первых, открыть специализированные инфекционные отделения для разгрузки основных медицинских учреждений; во-вторых, проводить кампании по привлечению студентов-медиков, волонтеров и активизации неактивных медицинских работников. Также важной задачей был быстрый набор, переподготовка и распределение медперсонала для компенсации кадрового дефицита [21]. Совместно с этим, и далеко не менее важным, было увеличение финансирования, за счёт которого производилось расширение коечного фонда, закупка недостающего оборудования, стимулирующие выплаты и специальные доплаты медработникам [21].

Наше интервью также показало, что перераспределение ресурсов здравоохранения было осуществлено относительно эффективно (рис. 4).

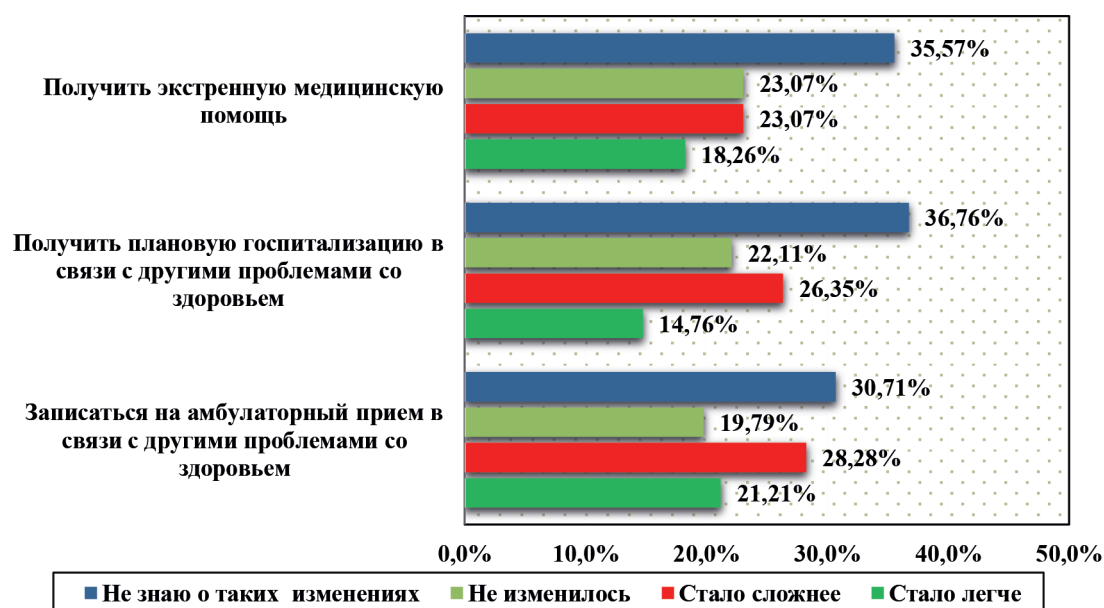


Рис. 4. Доступность медицинских услуг как эффект перераспределения ресурсов

Тем не менее, ситуация с образованием оказалась сложнее: миллионы молодых людей, находившихся на этапе получения образования (школьники и студенты), столкнулись с серьезными трудностями в результате полного перехода обучения в цифровое поле, что стало значительным вызовом как для самих обучающихся, так и для учителей и преподавателей [22]. По данным нашего интервью, среди школьников/студентов весной 2020 г. 86,87% сообщали о полном переходе на дистанционный формат, 34,63% — о дополнительных каникулах, а 20,60% — об ограничении практики, 6,57% не отметили изменений (рис. 5).

PEST-анализ. Экономические факторы

Предпринятые меры по сдерживанию вируса, несмотря на их жизненную необходимость, несли в себе комплекс взаимосвязанных экономических потрясений, ударивших сразу по всей экономической активности каждого государства: внутреннему валовому продукту (ВВП), государственному долгу и экономическому росту [6].

Согласно закономерной динамике преобразования экономической структуры развитых стран, доля третичного сектора (непроизводственной сферы), как правило, занимает доминирующее положение, превышая 50% от всего ВВП, что отражает рост потребностей населения и изменение их формы по мере повышения уровня жизни [23]. К данной сфере относится множество различных отраслей, продукция которых выражается целесообразной деятельностью, направленной на удовлетворение бытовых и духовных потребностей человека: образование, здравоохранение, культура и искусство, транспорт, торговые услуги и многое другое. Пандемия не обошла стороной ни одну из них, однако наибольшие последствия коснулись

2 из них, а именно — здравоохранения и туристических услуг [24].

Глобальный кризис, вызванный пандемией, привел к тотальной перегрузке системы здравоохранения, продемонстрировав срочную необходимость реформирования модели оказания медицинской помощи для повышения ее эффективности и достижения устойчивости в настоящих и будущих экстренных ситуациях. В результате во всех развитых странах произошло значительное перераспределение бюджета в пользу многократного увеличения финансирования медицинских служб. Но, несмотря на важность этих дополнительных расходов, они привели к росту финансовых дефицитов и государственного долга, что создает долгосрочные вызовы для устойчивости экономики [6]. Например, в США выросшие расходы привели к увеличению дефицита федерального бюджета на 2020 г. до рекордных 14,9% от ВВП, что стало самым большим показателем с 1945 г. [25], а общий мировой ВВП снизился на 3,0% по сравнению с ростом на 2,8%, наблюдавшимся в прошлом году [26].

В то время как финансовые потери, связанные с системой здравоохранения, были вынужденными тратами на её трансформацию, туристическая отрасль понесла прямые убытки [24]. Эта ситуация была особенно критичной для стран, где данный сектор занимает значительный объем в структуре ВВП. Ограничительные мероприятия, особенно закрытие границ, ограничение поездок и отмена массовых мероприятий, привели к резкому сокращению туристического потока и значительным финансовым убыткам. Это вызвало спад и в смежных отраслях: авиаперевозках, гостиничном бизнесе, общественном питании и розничной торговле [27]. Например, в Испании, одном из мировых лидеров по туризму, количество туристов в 2020 г.

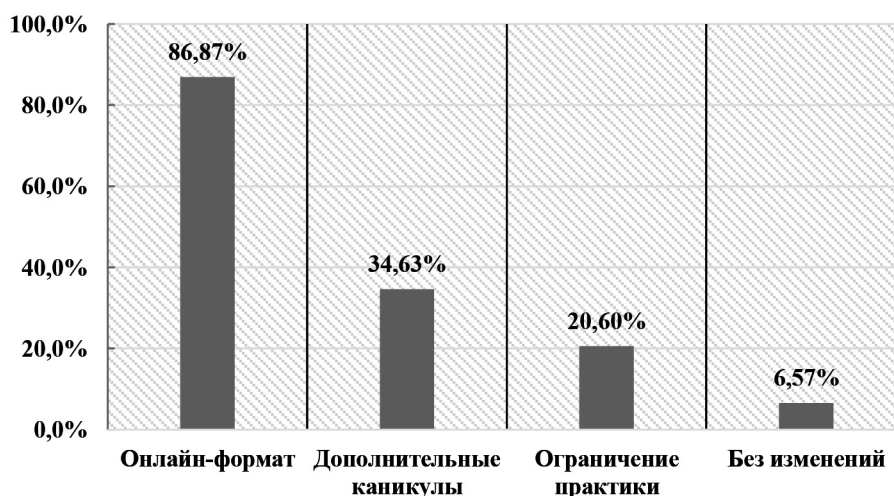


Рис. 5. Доля респондентов, столкнувшихся с различными изменениями в образовательном процессе (n = 1768). Данные представлены в процентах от общего числа опрошенных представителей данной группы

упало более чем на 80%. Аналогичная ситуация наблюдалась в Австралии и на Филиппинах, где туристическая биржа труда потеряла значительную долю рабочих мест и доходов. Согласно отчету Всемирного совета по путешествиям и туризму («World Travel & Tourism Council», 2021), до пандемии на международный туризм приходилось каждое четвертое новое рабочее место, или же 10,6% от всех рабочих мест в мире [27]. В 2020 г. в сфере туризма было сокращено почти 62 млн рабочих, что соответствует 18,5% от общего числа занятых в этой индустрии, а его вклад в мировой ВВП сократился на 49,1%, что эквивалентно убыткам в почти 4,5 трлн \$ [27].

Результаты по МСП в нашей выборке коррелируют с глобальными трендами: среди предпринимателей 69,49% сообщили об уменьшении выручки, 45,76% — о сокращении штата.

Вторичный сектор экономики (производственная сфера), составляющий до 1/3 ВВП каждой развитой державы [23], продемонстрировал большую устойчивость по сравнению с третичным. Влияние пандемии на промышленные отрасли оказалось весьма неравномерным, нанеся основной ущерб предприятиям, специализирующимся на изготовлении товаров длительного пользования, объем продаж которых зависит от благосостояния населения: мебель, бытовая техника, ювелирные изделия, изделия из кожи и машиностроение (в особенности нефтегазовая и автомобильная промышленность). Причинами такого исхода вновь стали введенные санитарно-эпидемиологические ограничения, влияние которых проявляется не только в прямом виде (например, приостановка работы заводов и нарушение отлаженных цепочек поставок), но и в косвенном, через изменение покупательского спроса, что, в свою очередь, приводит к резкому уменьшению объема заказов [28]. Так, согласно сравнительной оценке Европейской ассоциации автопроизводителей (European Automobile Manufacturers Association, 2021), в 2020 г. производство легковых автомобилей в странах Евросоюза сократилось на 23,3% по сравнению с предыдущим годом. Наибольший спад зафиксирован во Франции — рекордные 45,8%, что обусловлено более тяжелым течением пандемии [29]. В противовес этому уверенный рост демонстрировали фармацевтическая, химическая, пищевая и металлургическая промышленность [28].

Первичный сектор экономики, объединяющий отрасли по добыче и первичной переработке сырья, занимает важную долю в структуре ВВП каждой страны. Его относительный вклад, как правило, выше в менее развитых экономиках, что подчеркивает уязвимость развивающихся государств к шокам предложения [23]. В условиях пандемии ограничения на передвижение и локдауны привели

ли к нехватке рабочей силы и снижению производственной активности, а разрывы цепочек поставок — к дефициту и росту цен на средства агропроизводства (удобрения, пестициды и инсектициды), а также к затрудненному доступу к рынкам сбыта [30]. В результате многие фермеры столкнулись с резким снижением доходов, а продовольственная безопасность ухудшилась, что проявилось ростом недоедания и бедности.

Согласно отчету ООН, пандемия не просто замедлила прогресс в борьбе с бедностью, а привела к возврату значений двадцатилетней давности, сделав прогресс отрицательным и особенно сильно ударив по уязвимым группам населения (работники с низкими доходами, самозанятые, лица с инвалидностью и др.) [31]. Карантинные меры привели к резкому росту безработицы и неполной занятости, снижению доходов и потребительского доверия, что вызвало сокращение расходов домохозяйств и рост сбережений. Домохозяйства с инвалидностью статистически чаще сталкивались с трудностями доступа к базовым потребностям (питание, лекарства, медпомощь) даже при контроле дохода и состава семьи [32]. Уязвимость усиливалась тем, что именно товары первой необходимости дорожали быстрее всего; таким образом, шок занятости и доходов непосредственно перешел в инфляционное давление, особенно заметное в продовольственной корзине.

Результат нашего опроса согласуется с изложенной тенденцией. Каждый четвертый респондент (25,57%) сообщил о снижении доходов своей семьи. Более детальный анализ показал, что утрата основного источника дохода была компенсирована в некоторых домохозяйствах сохранением или неизменностью доходов других членов семьи. Так, 15,2% респондентов отметили утрату основного источника дохода, в то время как доходы других членов семьи остались неизменными у 39,5% домохозяйств (рис. 6). Это указывает на определенную степень диверсификации доходов внутри домохозяйств, которая помогла смягчить последствия пандемии для некоторых семей.

Инфляция после кратковременного снижения в начале пандемии, ускорила во второй половине 2020 г. и в 2021 г., главным образом за счет импортируемых факторов: подорожало продовольствие и торгуемые товары из-за сбоя в глобальных цепочках поставок, роста фрахтовых ставок и восстановления спроса при ограниченном предложении [33]. Затем проявились вторичные эффекты в секторе услуг: ускорился рост цен на жилье, общепит, транспорт и другие неторгуемые услуги [33].

Таким образом, падение валового внутреннего продукта (ВВП) и замедление экономического роста стали одними из наиболее значимых послед-

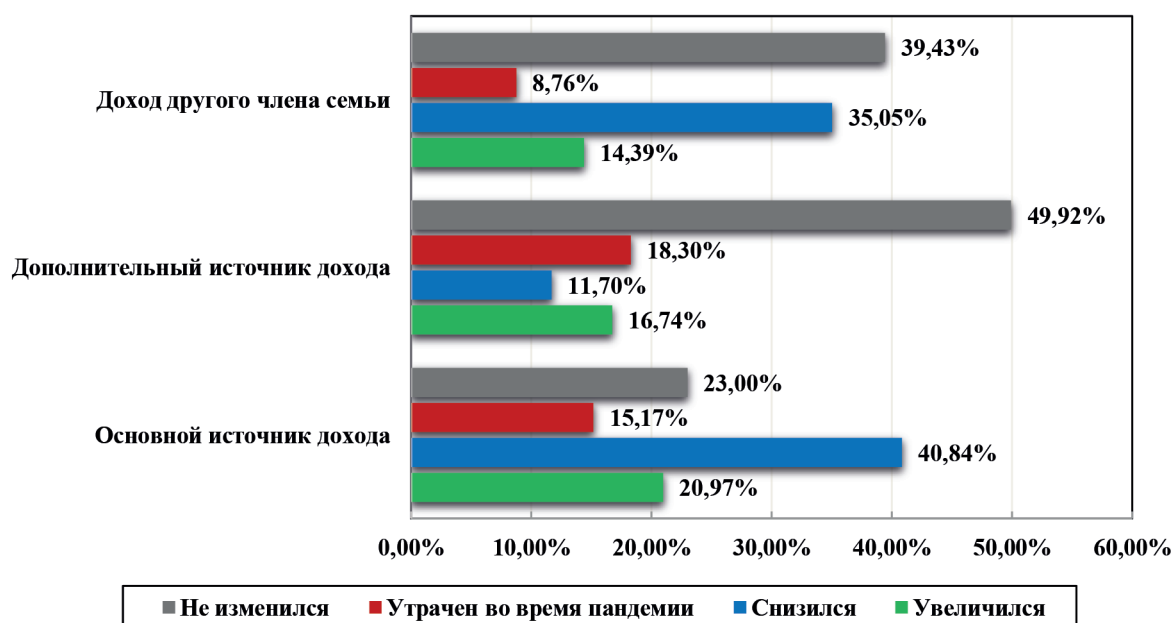


Рис. 6. Изменения в финансовом положении домохозяйств в период пандемии. Данные представлены в процентах от общего числа опрошенных респондентов ($n = 1768$), описывающих экономическую ситуацию в своей семье

ствий, затронувших как развитые, так и развивающиеся страны. При этом масштабы и скорость восстановления существенно варьировали в зависимости от эффективности мер реагирования и индивидуальной структуры экономики.

PEST-анализ. Социально-культурные факторы

Продолжая разговор о последствиях пандемии, наконец перейдем к социальному аспекту, начав с психологического состояния населения. Одной из мер сдерживания вируса стала самоизоляция, что на первый взгляд воспринимается как возможность укрепления внутрисемейных связей, однако такое вынужденное сожительство в некоторых случаях приводит к совершенно противоположному результату, способствуя возникновению конфликтов, росту напряжения и даже дохода до случаев домашнего насилия [34]. Статистические данные многих стран демонстрируют увеличение частоты таких обращений, особенно в первые месяцы пандемии [34]. По данным многостранового опроса женщин «UN Women», почти каждая вторая (54%) чувствовала себя менее безопасно в публичных местах ночью и каждая четвертая (23%) — дома [35].

Помимо этого, длительная изоляция и социальное дистанцирование в сочетании со страхом за свое и здоровье близких, экономическими трудностями и нарушением привычного уклада выступали триггерами ухудшения психического благополучия [36] (рис. 7).

Согласно результатам нашего опроса, 48,08% респондентов стали меньше видеться с друзьями и родственниками, а 35,24% стали избегать обще-

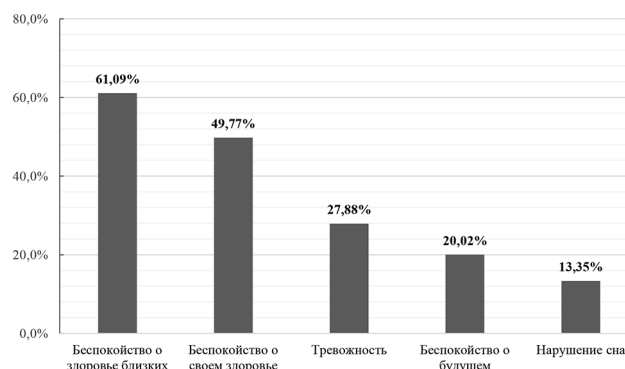


Рис. 7. Распределение эмоциональных состояний респондентов во время пандемии COVID-19 (в % от опрошенных)

ственных мест из-за опасений заразиться. Большинство респондентов также испытывали частое беспокойство по поводу здоровья своих близких (61,09%) и своего (49,77%), а также отмечали различные проявления нарушения психологического благополучия.

Существенное влияние на психологическое состояние оказал и рост стигматизации. Низкая осведомленность и страх усилили дискриминацию и социальную изоляцию групп, считающихся более уязвимыми к SARS-CoV-2: мигрантов и работников здравоохранения [37, 38]. Если в отношении мигрантов обострились прежние предрассудки, то медработники, одновременно неся колоссальную профессиональную нагрузку и риск заражения, столкнулись с неожиданными проявлениями избегания и общественной враждебностью, иногда

не только со стороны незнакомцев, но и даже друзей.

Данная проблема плавно подводит нас к следующей — социальное неравенство. В зависимости от региона, социального статуса, уровня дохода и образования разные группы населения имеют неодинаковый доступ к качественной медицинской помощи и вакцинам [39]. Это создает риски для общественного здоровья и замедляет процесс преодоления пандемии. Также важно отметить, что без следа не прошли изменения в образовательном процессе, вызвав необходимость быстрой адаптации к дистанционному обучению, что, в свою очередь, создало дополнительные стрессы и новые нагрузки как для работников образовательных учреждений, так и для самих обучающихся, негативно сказавшись на психологическом состоянии. Согласно нашему опросу, более половины респондентов (65,5%) не имели негативных последствий от перехода обучения в онлайн-формат, но практически треть (28,35%) пожаловались на ухудшение своих знаний, а 12,89% — на снижение успеваемости.

В довершение стоит затронуть такую сторону, как общественное здоровье. Активные кампании сделали своё дело, повысив осведомлённость общества и вместе с тем привнеся позитивное изменение, улучшив отношение к вакцинации [40]. Согласно нашему опросу, 35,07% респондентов добровольно вакцинировались, а 19% на это сподвигла работа. Кроме того, 31% опрошенных сообщили о росте доверия к врачам и вакцинации от COVID-19. В целом, многие люди стали более ответственно относиться к своему здоровью и здоровью окружающих, соблюдая рекомендации по ношению масок, социальной дистанции и гигиене.

PEST-анализ. Технологические факторы

Пандемия COVID-19 стала катализатором быстрого технологического прогресса, вызвав цифровизацию невиданных ранее масштабов, затронувшую каждую из сфер жизни общества [41]. Массовый переход на удаленную работу (телефработу), обучение в онлайн-формате, развитие онлайн-сервисов сферы услуг стали возможны благодаря стремительному улучшению облачных сервисов и инструментов для совместной дистанционной работы.

Особую важность цифровизация имела для сферы здравоохранения, где активное расширение использования телекоммуникаций, включая мониторинг пациентов и виртуальные консультации, позволило обеспечить качественный уход за пациентами со специализированными неострыми состояниями, одновременно снижая риск распространения инфекции и уменьшая нагрузку на медицинский персонал [42]. Кроме того, были

приложены значительные усилия для разработки новых методов диагностики и лечения COVID-19. Особенно заметный прогресс был достигнут в применении искусственного интеллекта (ИИ), который постоянно расширяет спектр своих возможностей. ИИ не только расширил возможности существующих методов визуализации, например, автоматизируя анализ КТ-изображений пациентов и тем самым снижая нагрузку на медицинский персонал [43], но и способствовал ускорению поиска и разработки новых лекарственных препаратов, включая виртуальный скрининг и перефилирование существующих медикаментов [44]. Помимо прочего, ИИ применялся для прогнозирования риска осложнений и смертности у пациентов, что помогало врачам принимать более обоснованные решения [44].

Одним из наиважнейших технологических достижений пандемии стала быстрая и успешная разработка вакцин против COVID-19. Благодаря международному сотрудничеству, новым методам генной инженерии (например, мРНК-вакцинам) и ускоренным клиническим испытаниям, первые вакцины были созданы и одобрены для массового применения менее чем за 1 год после выявления вируса [45]. Вакцины продемонстрировали высокую эффективность в предотвращении тяжелого течения COVID-19 и снижении смертности. В ходе пандемии было одобрено более 50 вакцин-кандидатов, а также разработаны вакцины нового поколения, способные обеспечивать защиту от различных вариантов вируса, включая мутации с повышенной трансмиссивностью и способностью ускользать от иммунного ответа [46]. Этот опыт стал важным уроком для борьбы с будущими пандемиями и стимулировал развитие новых платформ и технологий в области вакцинопрофилактики.

В большинстве исследований сообщается о положительном влиянии цифровых технологий, как на общее улучшение психического и эмоционального благополучия, так и на лечение конкретных состояний [47].

Обсуждение

Проведенное исследование было направлено на анализ влияния пандемии COVID-19 на различные аспекты жизни общества, включая политические, экономические, социальные и технологические факторы. Результаты исследования, подкрепленные данными, полученными в ходе проведенного нами интервью с респондентами ($n = 1768$), показали, что пандемия оказала значительное влияние на многие сферы жизни, приведя к изменениям в государственном управлении, экономике, социальном взаимодействии и технологическом развитии.

Политические факторы, связанные с пандемией COVID-19, были одним из основных объектов нашего исследования. Результаты показали, что правительства различных стран активно принимали меры для сдерживания распространения вируса, которые были весьма эффективны, но в то же время имели значительные экономические и социальные последствия.

Наши результаты показали, что 69,49% предпринимателей сообщили об уменьшении выручки, а 45,76% — о сокращении штата. Эти данные согласуются с результатами других исследований [6], которые также отмечают негативное влияние пандемии на малый и средний бизнес, особенно в секторах, связанных с туризмом и услугами. Несмотря на это, проводимая активная фискальная политика, которая хоть и создала дополнительную нагрузку на бюджет, все же помогла смягчить и предотвратить худшие последствия кризиса. По результатам нашего опроса, 10,75% респондентов сообщили, что дополнительные государственные выплаты способствовали увеличению их общего дохода, а 11,14% — сохранению дохода на прежнем уровне.

Одним из ключевых аспектов, выявленных в ходе нашего исследования, стало резкое снижение социального взаимодействия. Практически половина респондентов (48,08%) отметили, что в условиях самоизоляции и введенных ограничений они стали меньше общаться с друзьями и родственниками, что вместе с другими переживаниями оказало весомое влияние на психическое здоровье населения. В нашем исследовании 61,09% респондентов испытывали беспокойство о здоровье своих близких, 49,77% — о своём собственном здоровье, 27,88% отмечали тревожность, а 13,35% испытывали проблемы со сном. Несмотря на это, 65% участников исследования выразили мнение, что пандемия помогла им более глубоко оценить поддержку своих близких.

Также позитивным изменением стало то, что кризис помог осознать важность и сложность работы медицинского персонала, а 31% респондентов сообщили о росте доверия к врачам. Однако исследование [37] показало, что некоторые работники здравоохранения, наоборот, столкнулись со стигматизацией и избеганием, даже со стороны друзей, что лишь в очередной раз подтверждает всю неоднородность прошедшей пандемии.

Необходимо отметить, что наше исследование имеет определенные ограничения. Во-первых, выборка респондентов была ограничена 3 городами России, что может не быть репрезентативным для всей страны или других стран. Кроме того, некоторые вопросы могли быть интерпретированы респондентами по-разному, что могло повлиять на точность результатов.

В заключение наше исследование подчеркивает сложность и многогранность влияния пандемии COVID-19 на общество. Хотя пандемия создала значительные вызовы, она также привела к определенным позитивным изменениям. Будущие исследования должны продолжать изучать долгосрочные последствия пандемии, разрабатывать стратегии для смягчения ее негативных последствий и формировать более эффективные подходы к борьбе с будущими глобальными вызовами.

Заключение

Пандемия COVID-19 оказала значительное влияние как на каждое государство, так и на все сферы жизни общества, став исключительным случаем за последний век человеческой истории. Извлекая уроки из этого опыта, мы сможем укрепить нашу готовность к будущим кризисам и разработать более эффективные стратегии реагирования, что позволит минимизировать ущерб и обеспечить более стабильное будущее.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Благодарность

Авторы выражают благодарность интервьюерам за проведение интервью и стенографирование полученных данных.

Внешнее финансирование

Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского научного фонда, грант № 24-45-00060 от 19 декабря 2023 г.

Литература

1. UK Government. UK Government UK COVID-19 Inquiry Response — Module 1 Implementation Update. Updated July 8, 2025. Available at: <https://www.gov.uk/government/publications/uk-government-response-to-the-covid-19-inquiry-module-1-report/uk-government-uk-covid-19-inquiry-response-module-1-implementation-update> Accessed August 17, 2025.
2. Jefferson T, Dooley L, Ferroni E, et al. Physical interventions to interrupt or reduce the spread of respiratory viruses. *Cochrane Database Syst Rev.* 2023;1(1):CD006207. Published 2023 Jan 30. doi:10.1002/14651858.CD006207.pub6
3. Askitas, N., Tatsiramos, K., & Verheyden, B. (2021). Estimating worldwide effects of non-pharmaceutical interventions on COVID-19 incidence and population mobility patterns using a multiple-event study. *Scientific Reports*, 11(1), 1972. doi:10.1038/s41598-021-81442-x
4. Bown CP. How COVID-19 Medical Supply Shortages Led to Extraordinary Trade and Industrial Policy. *Asian Economic Policy Review.* 2022;17(1):114-135. doi:10.1111/aep.12359
5. Agca, S., Birge, J., & Wu, J. (2022). The Impact of the COVID-19 Pandemic on Global Sourcing of Medical Supplies. *Medical Research Archives*, 10(9). doi:10.18103/mra.v10i9.3068
6. World Bank. *World Development Report 2022: The economic impacts of the pandemic and emerging risks to the recovery.* Available from: <https://openknowledge.worldbank.org/>

bitstream/handle/10986/36883/9781464817304_Ch01.pdf Accessed 14/08/25

7. Vaseva GS, Muina IY. Vliyanie COVID-19 na ekonomiku Rossiyskoy Federatsii [In Russian]. *Umnaya tsifrovaya ekonomika*. 2022;2(2):54-63. Available from: <https://cyberleninka.ru/article/n/vliyanie-covid-19-na-ekonomiku-rossiyskoy-federatsii>. Accessed 15/08/2025.

8. Sorsa VP, Kivikoski K. COVID-19 and democracy: a scoping review. *BMC Public Health*. 2023;23(1):1668. Published 2023 Aug 30. doi:10.1186/s12889-023-16172-y

9. Aknur, M. (2023). The Impact of Covid-19 on the Move towards Authoritarianism: The Case of Hungary. *Marmara Üniversitesi Siyasal Bilimler Dergisi*, 11(2), 328-345. <https://doi.org/10.14782/marmarasbd.1292164>

10. Public Media Alliance. Impact of COVID-19 on media freedom, journalist safety and media viability in Southeast Asia. Editors: Bacalla T, Chandler J, Pant LD. Public Media Alliance; 2021. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0962629824001616>. Accessed 13.08.25

11. U.S. Embassy Tbilisi. Amid COVID-19, reporters still face persecution in China, Iran, and Venezuela. May 8, 2020. Available from: <https://ge.usembassy.gov/amid-covid-19-reporters-still-face-persecution-in-china-iran-and-venezuela-may-8/>. Accessed 14.08.25

12. Davies SE, Wenham C. Why the COVID-19 response needs International Relations. *Int Aff*. 2020;96(5):1227-1251. Published 2020 Sep 1. doi:10.1093/ia/iaa135

13. World Health Organization. (2025). Independent assessment of the origins of SARS-CoV-2 from the Scientific Advisory Group for the Origins of Novel Pathogens (SAGO). Geneva, Switzerland. Available at: <https://bit.ly/SAGO-SARS-CoV-2> Accessed 14.08.25

14. Giwangkancana G, Pradian E, Indriasari, Handayani SD. Lunar New Year and Eid al Fitr: the circle of COVID-19. *IJID Regions*. 2023;7:127-129. doi:10.1016/j.ijregi.2022.09.006.

15. Jia W, Lu F. US media's coverage of China's handling of COVID-19: playing the role of the fourth branch of government or the fourth estate? *Global Media and China*. 2021;6(1):8-23. doi:10.1177/2059436421994003.

16. Lemus-Delgado D. China and the battle to win the scientific narrative about the origin of COVID-19. *JCOM*. 2020;19(05):A06. doi:10.22323/2.19050206.

17. Hossain MF. Coronavirus (COVID-19) pandemic: Pros and cons of China's soft power projection. *Asian Politics & Policy*. 2021;13(4):597-620. doi:10.1111/aspp.12610

18. Momtazmanesh S, Ochs HD, Uddin LQ, et al. All together to Fight COVID-19. *Am J Trop Med Hyg*. 2020;102(6):1181-1183. doi:10.4269/ajtmh.20-0281

19. Eccleston-Turner M, Upton H. International Collaboration to Ensure Equitable Access to Vaccines for COVID-19: The ACT-Accelerator and the COVAX Facility. *Milbank Q*. 2021;99(2):426-449. doi:10.1111/1468-0009.12503

20. Burrowes SAB, Casey SM, Pierre-Joseph N, et al. COVID-19 pandemic impacts on mental health, burnout, and longevity in the workplace among healthcare workers: A mixed methods study. *J Interprof Educ Pract*. 2023;32:100661. doi:10.1016/j.xjep.2023.100661

21. Chimed-Ochir O, Amarsanaa J, Ghotbi N, Yumiya Y, Kayano R, Van Trimpont F, Murray V, Kubo T. Impact of COVID-19 on Health Emergency and Disaster Risk Management System: A Scoping Review of Healthcare Workforce Management in COVID-19. *Sustainability*. 2023; 15(15):11668. <https://doi.org/10.3390/su151511668>

22. Adedoyin OB, Soykan E. Covid-19 pandemic and online learning: The challenges and opportunities. *Interactive Learn-*

ing Environments. 2020;31(2):863-875. doi:10.1080/10494820.2020.1813180.

23. Iskandarov SB. Comparative analysis of primary, secondary, and tertiary sectors in economic development. *Journal of Marketing, Business and Management*. 2025;3(12):62-66. Available from: <https://cyberleninka.ru/article/n/comparative-analysis-of-primary-secondary-and-tertiary-sectors-in-economic-development>. Accessed 14.08.2025.

24. Mohammed Said Al-Mughairi H, Bhaskar P, Khalfan Hamood Alazri A. The economic and social impact of COVID-19 on tourism and hospitality industry: A case study from Oman. *J Public Aff*. Published online November 9, 2021. doi:10.1002/pa.2786

25. Congressional Budget Office. *The Budget and Economic Outlook: 2021 to 2031*. February 11, 2021. Available from: <https://www.cbo.gov/system/files/2021-02/56970-Outlook.pdf>. Accessed 15/08/25

26. Gagnon JE, Kamin SB, Kearns J. The impact of the COVID-19 pandemic on global GDP growth. *J Jpn Int Econ*. 2023;68:101258. doi:10.1016/j.jjie.2023.101258

27. World Travel & Tourism Council. WTTC research reveals global Travel & Tourism sector suffered a loss of almost US\$4.5 trillion in 2020 due to the impact of COVID-19. March 25, 2021. Available from: <https://wtcc.org/news/global-tand-t-sector-suffered-a-loss-of-almost-us4-trillion-in-2020>.

28. Abramov AE, Avksent'ev NA, Apevalova EA, Arlashkin IYu, Baeva MA, Balandina GV, et al. Russian Economy in 2020: Trends and Outlooks. Issue 42. Section 4: Real Sector of the Economy. Russian Economy: Trends and Perspectives. Published May 31, 2021. Available at: <http://www.iep.ru/files/text/trends/2020eng/04.pdf> Accessed August 17, 2025

29. European Automobile Manufacturers Association. Economic and market report: state of the EU auto industry – full-year 2020. Published March 5, 2021. Available at: http://www.acea.auto/files/Economic_and_Market_Report_full-year_2020.pdf. Accessed 16/08/2025.

30. Patil S. Sector wise impact of COVID-19 on the Indian economy and implementation of possible strategies for financial recovery. Published May 2021. doi:10.5281/zenodo.4762678.

31. United Nations Department of Economic and Social Affairs (2025). The Sustainable Development Goals Report 2025. New York. (revision August 2025) Available at: <https://unstats.un.org/sdgs/report/2025/The-Sustainable-Development-Goals-Report-2025.pdf> Accessed 16/08/25

32. Streuli S, Garfein RS, Gaines T, Fielding-Miller R. COVID-19 disproportionately impacts access to basic needs among households with disabled members. *Disabil Health J*. 2023;16(2):101443. doi:10.1016/j.dhjo.2023.101443

33. Andriantomanga Z, Bolhuis MA, Hakobyan S. Global Supply Chain Disruptions: Challenges for Inflation and Monetary Policy in Sub-Saharan Africa. IMF Working Paper. 2023;2023(039):1-41. doi:10.5089/9798400235436.001

34. Babeluk R, Maier B, Bach T, Hajdu S, Jandl M, Antoni A. The Hidden Pandemic: Impact of the COVID-19 Pandemic on Trauma Cases Due to Domestic Violence Admitted to the Biggest Level-One Trauma Center in Austria. *J Clin Med*. 2023;13(1):246. Published 2023 Dec 31. doi:10.3390/jcm13010246

35. UN Women. Measuring the Shadow Pandemic: Violence Against Women During COVID-19—A Multi-Country Rapid Gender Assessment. New York, NY: UN Women; 2021. Available at: <https://data.unwomen.org/publications/vaw-rga> Accessed 16/08/25

36. Jurblum M, Ng CH, Castle DJ. Psychological consequences of social isolation and quarantine: Issues related to COVID-19 restrictions. *Aust J Gen Pract*. 2020;49(12):778-783. doi:10.31128/AJGP-06-20-5481

37. Grover A, Venkatesh U, Kishore J, et al. Factors associated with stigma and manifestations experienced by Indian health care workers involved in COVID-19 management in India: A qualitative study. *Glob Ment Health (Camb)*. 2023;10:e46. Published 2023 Jul 28. doi:10.1017/gmh.2023.40
38. Regmi PR, Dhakal Adhikari S, Aryal N, Wasti SP, van Teijlingen E. Fear, Stigma and Othering: The Impact of COVID-19 Rumours on Returnee Migrants and Muslim Populations of Nepal. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(15):8986. Published 2022 Jul 23. doi:10.3390/ijerph19158986
39. Ali HA, Hartner AM, Echeverria-Londono S, et al. Vaccine equity in low and middle income countries: a systematic review and meta-analysis. *Int J Equity Health*. 2022;21(1):82. Published 2022 Jun 11. doi:10.1186/s12939-022-01678-5
40. Marron L, Mateo-Urdiales A, O'Donnell J, Robinson E, Domegan L. The impact of the COVID-19 vaccination programme on symptomatic and severe SARS-CoV-2 infection during a period of Omicron variant dominance in Ireland, December 2021 to March 2023. *Euro Surveill*. 2024;29(28):2300697. doi:10.2807/1560-7917.ES.2024.29.28.2300697
41. Battisti E, Alfiero S, Leonidou E. Remote working and digital transformation during the COVID-19 pandemic: Economic-financial impacts and psychological drivers for employees. *J Bus Res*. 2022;150:38-50. doi:10.1016/j.jbusres.2022.06.010
42. van Hattem NE, Silven AV, Bonten TN, Chavannes NH. COVID-19's impact on the future of digital health technology in primary care. *Fam Pract*. 2021;38(6):845-847. doi:10.1093/fampra/cmab081
43. Zheng C, Deng X, Fu Q, et al. Artificial intelligence-based detection of COVID-19 from chest CT images. medRxiv. Published online March 12, 2020. doi:10.1101/2020.03.12.20027185
44. Lv C, Guo W, Yin X, Liu L, Huang X, Li S, Zhang L. Innovative applications of artificial intelligence during the COVID-19 pandemic. *Infect Med*. 2024;3(1):100095. doi:10.1016/j.imj.2024.100095.
45. Fortner A, Schumacher D. First COVID-19 Vaccines Receiving the US FDA and EMA Emergency Use Authorization. *Discoveries (Craiova)*. 2021;9(1):e122. Published 2021 Mar 5. doi:10.15190/d.2021.1
46. Nagy A, Alhatlani B. An overview of current COVID-19 vaccine platforms. *Comput Struct Biotechnol J*. 2021;19:2508-2517. doi:10.1016/j.csbj.2021.04.061
47. Li J. Digital technologies for mental health improvements in the COVID-19 pandemic: a scoping review. *BMC Public Health*. 2023;23(1):413. Published 2023 Mar 1. doi:10.1186/s12889-023-15302-w
48. Peters M, Godfrey C, McInerney P, Trico A, Khalil H. Chapter 11: Scoping Reviews. In: *JBI Manual for Evidence Synthesis*. JBI; 2020. doi:10.46658/JBIMES-20-

Авторский коллектив:

Сахаутдинов Артур Римилевич — соискатель кафедры инфекционных болезней Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова; тел.: +7-963-137-72-99, e-mail: sahautdinov91@gmail.com

Рачина Светлана Александровна — заведующая кафедрой госпитальной терапии № 2 Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, д.м.н., профессор РАН; тел.: 8(495)434-53-00, e-mail: svetlana.ratchina@antibiotic.ru

Стрелкова Дарья Александровна — ассистент кафедры госпитальной терапии № 2 Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова; тел.: 8(495)609-14-00, e-mail: dashastrelkova@gmail.com

Пименов Николай Николаевич — начальник отдела оперативного взаимодействия, мониторинга и ранжирования рисков Координационно-аналитического центра по обеспечению химической и биологической безопасности Института медицинской паразитологии, тропических и трансмиссивных заболеваний им. Е.И. Марциновского Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, к.м.н.; тел.: 8(499)245-33-89, e-mail: n.pimenov@mail.ru

Фомичева Анастасия Александровна — главный специалист отдела оперативного взаимодействия, мониторинга и ранжирования рисков Координационно-аналитического центра по обеспечению химической и биологической безопасности Института паразитологии, тропических и трансмиссивных заболеваний им. Е.И. Марциновского Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова; тел.: +7-915-497-82-26, e-mail: anastasia.fomichova@yandex.ru

Де Силва Саттамбиге Хешан Рагуша — студент Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова; тел.: +7-926-402-33-39, e-mail: heshanradeeshadesilva@gmail.com

Власенко Анна Егоровна — ведущий специалист центра доказательной медицины и биостатистики Самарского государственного медицинского университета; тел.: +7-961-716-52-60, e-mail: vlasenkoanna@inbox.ru

Неклюдова Галина Васильевна — доцент кафедры пульмонологии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова; ведущий научный сотрудник лаборатории функциональных и ультразвуковых методов исследования Научно-исследовательского института пульмонологии, д.м.н.; тел.: 8(495)465-53-84, e-mail: nekludova_gala@mail.ru

Сахаутдинова Гюльнар Муратовна — профессор кафедры поликлинической терапии Башкирского государственного медицинского университета, д.м.н.; тел.: 8(347)284-00-46, e-mail: suhoy91@mail.ru

Сухова Елена Евгеньевна — декан социологического факультета Смоленского государственного университета, к.с.н.; тел.: 8(4812)700-252, e-mail: elena-suchova@mail.ru

Прошкина Анна Александровна — аспирант Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (Сеченовского университета); тел.: +7-915-469-27-71; e-mail: proshkina_a_a@staff.sechenov.ru

Авдеев Сергей Николаевич — заведующий кафедрой пульмонологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, д. м. н., профессор, академик Российской академии наук; тел.: 8(495)708-35-76; e-mail: serg_avdeev@list.ru



СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ ХАРАКТЕРА ЦЕРЕБРАЛЬНОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ И ИСХОДОВ ВЕТРЯНОЧНОГО ЭНЦЕФАЛИТА У ДЕТЕЙ

Л.А. Алексеева¹, Т.В. Бессонова¹, Е.Ю. Скрипченко^{1,2}, Н.В. Скрипченко², И.Б. Петров¹, Н.В. Марченко², А.А. Жирков¹

¹ Федеральный научно-клинический центр инфекционных болезней, Санкт-Петербург, Россия

² Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

Current possibilities of laboratory diagnostics of cerebral injury pattern and outcomes of Varicella encephalitis in children

L.A. Alekseeva¹, T.V. Bessonova¹, E.Yu. Skripchenko^{1,2}, N.V. Skripchenko², I.B. Petrov¹, N.V. Marchenko², A.A. Zhirkov¹

¹Federal Scientific and Clinical Center of Infectious Diseases, Saint-Petersburg, Russia

²Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Энцефалит, вызванный вирусом *Varicella zoster*, является одним из непредсказуемо протекающих заболеваний, осложняющих как течение ветряной оспы (ветряночный энцефалит), так и опоясывающего герпеса, развивающегося в результате реактивации вируса (зостерный энцефалит). В патогенезе энцефалита доказано значение поражения сосудов головного мозга, миелина, астроглии и нейронов. Биохимическими маркерами повреждения центральной нервной системы являются белок S-100B, специфичный для астроглии, и нейронспецифичная енолаза (NSE, neuron specific enolase).

Цель: определить прогностическое значение уровней NSE и белка S-100B в сыворотке крови и ликворе у детей с тяжелым и крайне тяжелым течением ветряночного энцефалита.

Материалы и методы: проведено клиничко-лабораторное обследование 35 детей в возрасте от 5 месяцев до 18 лет, находившихся в клинике Федерального научно-клинического центра инфекционных болезней с диагнозом «Энцефалит, вызванный вирусом *Varicella zoster*». Исследование проводили в группах больных, отличающихся по тяжести заболевания, длительности и характеру неврологического дефицита после выписки из стационара. Уровни белка S-100B и NSE в сыворотке крови и ликворе определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа.

Результаты: установлено достоверное увеличение уровня белка S-100B в ликворе при крайне тяжелой степени тяжести заболевания. Выявлена эффективность определения уровня NSE в ликворе для прогнозирования длительности неврологического дефицита. Сопоставление уровня нейроспецифических белков с параметрами магнитно-резонансной томографии позволило установить достоверное увеличение в сыворотке крови NSE и белка S-100B, а в ликворе белка S-100B у детей с более выраженными структурными и функциональными изменениями на магнитно-резонансной томограмме.

Заключение: определение уровней нейроспецифических белков в сыворотке крови и ликворе при ветря-

Abstract

Encephalitis caused by *Varicella zoster* virus is one of the unpredictable diseases that complicate both the course of chickenpox (*Varicella* (chickenpox) encephalitis) and herpes zoster (zoster-encephalitis) that develops as a result of viral reactivation. In the pathogenesis of encephalitis, the significance of the brain vessels, myelin, astroglia and neurons. Biochemical markers of central nervous system damage are astroglia-specific S-100B protein and neuron-specific enolase (NSE).

The aim is to determine the value of NSE and S-100B protein levels in blood serum and cerebrospinal fluid in the diagnosis of the severity of brain damage and the prognosis of neurological outcomes in chickenpox encephalitis in children.

Materials and methods. Clinical and laboratory examination of 35 children aged from 5 months to 18 years who were hospitalized to the clinic of Federal Scientific and Clinical Center of Infectious Diseases with the diagnosis of chickenpox encephalitis. The study was conducted in groups of patients differing in the severity of the disease, specific features of residual neurological deficit after discharge from the hospital. The levels of S-100B protein and NSE in the blood serum and cerebrospinal fluid were determined by enzyme-linked immunosorbent assay.

Results. A significant increase in the S-100B protein level in cerebrospinal fluid was found in extremely severe cases of the disease. The effectiveness of determining the level of NSE in cerebrospinal fluid for predicting the duration of neurological deficit was revealed. Comparison of neurospecific proteins level with MRI parameters allowed us to establish a reliable increase in the blood serum of NSE and S-100B protein in cerebrospinal fluid in children with more evident structural and functional changes according to MRI.

Conclusion. Identification of the levels of neurospecific proteins in the blood serum and cerebrospinal fluid in children with varicella encephalitis has diagnostic and prognostic significance, which allows to identify risk groups for unfavorable disease outcomes with long-term neurological

ночном энцефалите у детей обладает диагностической и прогностической значимостью, позволяет выявлять группы риска по неблагоприятным исходам заболевания с продолжительным сохранением неврологического дефицита, тем самым может являться основанием для своевременной коррекции терапии и ранней медицинской реабилитации.

Ключевые слова: ветряночный энцефалит, дети, нейронспецифичная енолаза, белок S-100B, сыворотка крови, ликвор.

Введение

Энцефалит, вызванный вирусом *Varicella zoster* (VZV), является одним из непредсказуемо протекающих заболеваний, осложняющих как течение ветряной оспы (ветряночный энцефалит, ВЭ), так и опоясывающего герпеса, развивающегося в результате реактивации вируса (зостерный энцефалит, VZV-энцефалит) [1]. По собственным наблюдениям, клинические проявления ВЭ и VZV-энцефалитов у детей одинаковые. В большинстве случаев исход энцефалита благоприятный с быстрым регрессом неврологической симптоматики к 21-му дню заболевания и сохранением легкого резидуального дефицита. Однако при наличии ряда факторов, отягощающих течение заболевания, возможно длительное сохранение выраженного неврологического дефицита, а в единичных случаях летальный исход [2–4].

Диагностика энцефалита, вызванного VZV, включает учет клинических проявлений, результатов инструментальных (МРТ, КТ) и лабораторных исследований. К лабораторным исследованиям, рутинно используемым в клинической практике, относят определение ДНК вируса методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) и специфических антител методом иммуноферментного анализа (ИФА). При наличии диссоциации клинко-лабораторных данных у пациентов, переносящих энцефалит/менингоэнцефалит/менингит, целесообразно использовать методы экспертной диагностики — определение интратекального синтеза иммуноглобулина G к спектру инфекционных агентов или к наиболее вероятному инфекционному агенту (в данном случае VZV), что позволяет подтвердить/уточнить этиологию воспалительного процесса в центральной нервной системе. Ликворологические показатели при энцефалитах, вызванных VZV, неспецифичны, характеризуются умеренным лимфоцитарным плеоцитозом и протеинурией.

В патогенезе энцефалитов доказано значение поражения сосудов головного мозга, миелина, астроглии и нейронов. Показано, что иммунные реакции, запускающие каскад нейровоспаления, обуславливают повреждение клеток центральной

нервной системы [5]. Биохимическими маркерами повреждения являются белок S-100B, специфичный для астроглии, и нейронспецифичная енолаза (NSE, neuron specific enolase) [6–10]. Установлено участие этих белков в регуляции воспаления, врожденных и адаптивных иммунных реакций. В то же время сведения об изменении их уровня в крови и ликворе при энцефалитах немногочисленны [11–15]. Анализ литературных данных показывает, что, несмотря на отдельные работы, значимость определения нейроспецифических белков (НСБ) для диагностики характера церебрального поражения и прогноза исходов ВЭ у детей не ясна.

Key words: varicella encephalitis, children, neuron-specific enolase, S-100B protein, blood serum, cerebrospinal fluid.

Цель исследования — определить прогностическое значение уровней NSE и белка S-100B в сыворотке крови и ликворе у детей с тяжелым и крайне тяжелым течением ветряночного энцефалита.

Материалы и методы исследования

Материалы и методы исследования

Проведено клинко-лабораторное обследование 35 детей в возрасте от 5 месяцев до 18 лет, находившихся в клинике Федерального научно-клинического центра инфекционных болезней (ФНКЦИБ) с диагнозом «Ветряночный энцефалит». У всех обследованных детей диагноз был подтвержден лабораторными методами с использованием ПЦР, ИФА, определения интратекального синтеза IgG к VZV. Помимо стандартных клинко-биохимических и ликворологических показателей (общий белок, цитоз), в сыворотке крови и ликворе определяли уровни белка S-100B и NSE методом твердофазного иммуноферментного анализа на анализаторе «INFINITI» (TECAN, Австрия). Для определения NSE использовали реагенты фирмы «Вектор-Бест» (Россия), для определения белка S-100B — фирмы FUJIREBIO Diagnostics (Швеция). Всем детям проводилась мультипараметрическая магнитно-резонансная томография (МРТ) с использованием магнитно-резонансного томографа PHILIPS Ingenia 1,5 Тл, оценивались характеристики измеряемого коэффициента диффузии (ИКД) в очагах поражения.

Исследование проводили в группах больных, отличающихся по тяжести заболевания, длитель-

ности и характеру неврологического дефицита после выписки из стационара. Балльная оценка клинико-лабораторных показателей отражала наличие и выраженность признака.

Тяжесть течения ВЭ оценивалась по наличию судорог в дебюте заболевания (0 — нет судорог, 1 — есть), необходимости проведения искусственной вентиляции легких (0 — не проводилась, 1 — проводилась), степени интратекального воспаления (увеличение общего белка в ликворе $>0,6$ г/л — 1 балл, менее 0,6 г/л — 0), выраженности системного воспаления (увеличение концентрации С-реактивного белка >20 мг/л — 1 балл, менее — 0).

Изменения на МР-томограммах головного мозга оценивались по наличию очаговых изменений (нет очагов — 0, имеется 1 очаг — 1, 2 и более очагов — 2); величине ИКД (ИКД $> 0,7 \times 10^{-3}$ мм²/с — 0, ИКД от $0,5 \times 10^{-3}$ мм²/с до $0,7 \times 10^{-3}$ мм²/с — 1 балл, ИКД $< 0,5 \times 10^{-3}$ мм²/с — 2 балла), изменения на трактографии (0 — нет, 1 — есть). Баллы, характеризующие изменения на томограммах, суммировались, и в зависимости от суммы баллов пациенты были разбиты на 2 группы: с незначительными церебральными повреждениями (сумма баллов составила от 0 до 1) и с выраженными повреждениями (сумма баллов от 2 до 4).

По длительности неврологического дефицита дети также были разделены на 2 группы: в 1-й длительность изменений в неврологическом статусе фиксировали в течение 3–6 месяцев, во 2-й — свыше 6 месяцев. У большинства больных 1-й группы выраженность неврологического дефицита была умеренной, заключалась в наличии динамической атаксии. Во 2-й группе неврологические отклонения были более выраженными и характеризовались наличием как динамической, так и статической атаксии с более поздним регрессом статической атаксии.

Статистическая обработка включала методы описательной статистики, проверку достоверности различий между группами с использованием параметрических и непараметрических методов в зависимости от нормальности выборки. Выбор

точек отсечения для оценки диагностической чувствительности и специфичности уровней НСБ в биологических жидкостях выполнен с помощью ROC-анализа.

Результаты исследования и обсуждение

При поступлении в стационар состояние 15 детей (42,8%) оценивалось как крайне тяжелое, потребовавшее интенсивной терапии и проведения искусственной вентиляции легких. У 14 детей (40%) в остром периоде развились генерализованные тонико-клонические судороги. В неврологическом статусе статическая атаксия наблюдалась у 18 детей (51,4%), динамическая атаксия — у 31 ребенка (88,6%), сочетанная — у 18 (51,4%). При ликворологическом исследовании лишь у 9 человек (25,7%) выявлено незначительное превышение общего содержания белка ($>0,6$ г/л). В биохимическом анализе крови отмечено увеличение С-реактивного белка >20 мг/л у 27 человек (77,1%). В клиническом анализе крови фиксировали незначительное повышение уровня лейкоцитов до 12×10^9 /л у 21 человека (56,3%). Все дети выписаны с выздоровлением, летальных исходов не было. После выписки из стационара длительность неврологической симптоматики сохранялась в течение 3–6 месяцев у 19 детей (54,3%), 6–12 месяцев — у 12 (34,3%), больше 1 года — у 4 (11,4%).

При анализе уровней НСБ в зависимости от тяжести ВЭ было выявлено, что в остром периоде в сыворотке крови достоверных различий не было, тогда как в ликворе уровень белка S-100B был достоверно выше при у больных с крайне тяжелой степенью тяжести заболевания по сравнению с больными, имеющими тяжелую степень (табл. 1, рис. 1а). В стадии реконвалесценции достоверных отличий не найдено, хотя нужно отметить, что образцы ликвора в стадии реконвалесценции были исследованы только у 2 больных с тяжелой и 2 с крайне тяжелой степенью тяжести.

Следует отметить, что объективная оценка степени тяжести патологического процесса зачастую является сложной задачей при нейроинфекционных заболеваниях у детей, что обуславливает необ-

Таблица 1

Уровень нейроспецифических белков в сыворотке крови и ликворе при ветряночном энцефалите у детей в зависимости от степени тяжести

Показатели	Уровень нейроспецифических белков Me [Q25 – Q75]			
	Сыворотка крови			
	Острый период		Реконвалесценция	
	Тяжелая (n = 12)	Крайне тяжелая (n = 17)	Тяжелая (n = 8)	Крайне тяжелая (n = 8)
NSE, нг/мл	6,2 [3,7 – 8,6]	5,2 [3,2 – 9,9]	4,05 [2,9 – 6,1]	2,95 [2,4 – 6,1]
Белок S-100B, нг/л	51,5 [29,5 – 87,8]	56,7 [23,2 – 241,5]	37,7 [14,9 – 172,7]	55,95 [47,7 – 87,6]

Показатели	Ликвор			
	Острый период		Реконвалесценция	
	Тяжелая (n = 10)	Крайне тяжелая (n = 16)	Тяжелая (n = 2)	Крайне тяжелая (n = 2)
NSE, нг/мл	10,6 [0,26 – 17,3]	8,45 [1,8 – 15,0]	6,9 [0,27 – 13,7]	10,9 [7,9 – 14,0]
Белок S-100B, нг/л	194,4 [147,6 – 327,8]	375,9 [184,1 – 577,4]	427,4 [194 – 661]	293,2 [267 – 319]
Общий белок, г/л	0,27 [0,16 – 0,41]	0,36 [0,16 – 0,93]	0,11 [0,04 – 0,18]	0,44 [0,19 – 0,69]
Цитоз, $\times 10^6/\text{л}$	6,95 [4,0 – 20,0]	8,0 [1,5 – 18,0]	19,5 [12,0 – 27,0]	46,0 [15,0 – 77,0]

* – достоверное отличие между группами.

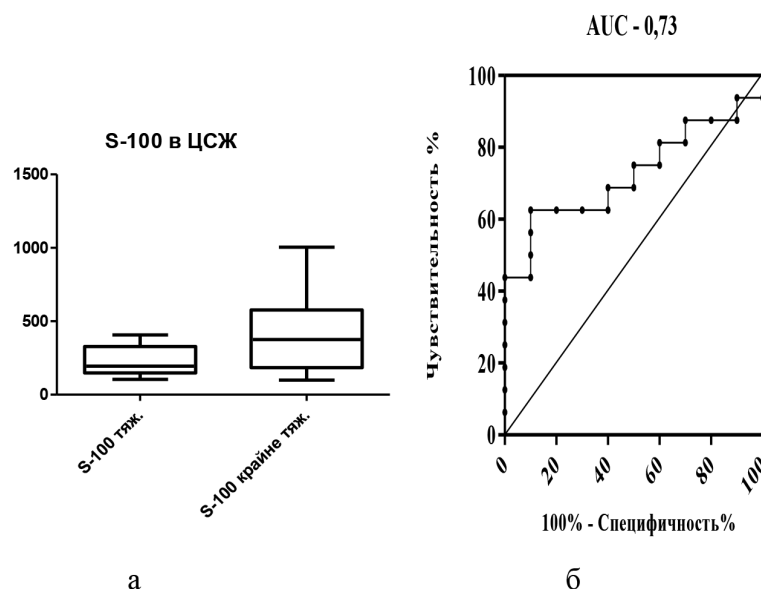


Рис. 1. Белок S-100B в ликворе в остром периоде ВЭ у детей: а – медиана, межквартильный размах, min – max при тяжелой и крайне тяжелой степени тяжести ВЭ; б – ROC-кривая, характеризующая диагностическую чувствительность и специфичность белка S-100B в ликворе для дифференциации тяжелой и крайне тяжелой степени тяжести с ВЭ

ходимость разработки и использования дополнительных критериев. Полученные результаты указывают на высокую диагностическую значимость исследования белка S-100B в ликворе для выбора тактики адресной этиопатогенетической терапии. При проведении ROC-анализа был определен уровень белка S-100B, обладающий оптимальной чувствительностью и специфичностью для дифференциации тяжелой или крайне тяжелой степени тяжести заболевания (рис. 1 б). Установлено, что точкой отсечения может быть уровень белка S-100B, равный 346,7 нг/л, с чувствительностью 62,5%, специфичностью 90%. Площадь под кривой составила 0,73, доверительный интервал в диапазоне 0,53 – 0,92, $P < 0,05$

При сопоставлении уровней НСБ в группах с различным характером церебральных повреждений обнаружено увеличение концентраций белка S-100B и NSE как в сыворотке крови, так и в ликворе у детей, имеющих более выраженные структурные изменения головного мозга по

сравнению с группой детей с незначительными изменениями на МР-томограммах (табл. 2). Достоверных различий стандартных показателей ликвора между группами не выявлено, что доказывает необходимость проведения дополнительных биохимических исследований, в частности, белка S-100B и NSE, для косвенной оценки характера церебрального повреждения и степени тяжести ВЭ уже в остром периоде заболевания. Это особенно важно при невозможности проведения МРТ исследований.

Анализ длительности сохранения неврологического дефицита в зависимости от уровней НСБ показал тенденцию к увеличению NSE в сыворотке крови и достоверное увеличение NSE в ликворе в остром периоде у детей с сохранением динамической и статической атаксии свыше 6 месяцев по сравнению с детьми с менее длительными сроками этих проявлений (табл. 3, рис. 2а).

Достоверное увеличение уровней NSE в ликворе при увеличении длительности неврологическо-

Таблица 2

Содержание нейроспецифических белков в сыворотке крови и ликворе в остром периоде ветряночного энцефалита у детей в зависимости от структурных повреждений головного мозга

Показатели	Содержание нейроспецифических белков: M±m; Me [Q25 – Q75]	
	Сыворотка крови	
	Сумма баллов 0 – 1 (n = 10)	Сумма баллов 2 – 4 (n = 19)
NSE, нг/мл	4,9±0,67 4,75 [3,0 – 6,3]	10,8±2,4 5,5 [3,7 – 14,1]
Белок S-100B, нг/л	55,8±9,6 49,7 [33,4 – 76,1]	128,2±31,0 64,0 [20,0 – 225,0]
Показатели	Цереброспинальная жидкость	
	Сумма баллов 0 – 1 (n = 9)	Сумма баллов 2 – 4 (n = 17)
NSE, нг/мл	5,9±2,2 2,4 [0,35 – 13,22]	10,9±2,0 10,1 [3,3 – 16,45]
Белок S-100B, нг/л	236,2±37,5 202,7 [127,7 – 346,7]	415,9±67,3 373,9 [179,5 – 570,9]
Общий белок, г/л	0,24±0,05 0,17 [0,1 – 0,42]	0,50±0,14 0,31 [0,21 – 0,61]
Цитоз, ×10 ⁶ /л	8,7±3,5 4,0 [2,3 – 14,75]	12,35±2,6 9,0 [4,5 – 20,0]

* — достоверное отличие между группами (p<0,05).

Таблица 3

Уровень нейроспецифических белков в сыворотке крови и ликворе при ветряночном энцефалите у детей в зависимости от длительности сохранения неврологического дефицита

Показатели	Содержание нейроспецифических белков: M±m; Me [Q25 – Q75]			
	Сыворотка крови			
	Острый период		Реконвалесценция	
	До 6 мес. (n = 13)	Больше 6 мес. (n = 15)	До 6 мес. (n = 5)	Больше 6 мес. (n = 11)
NSE, нг/мл	6,5±1,5 3,9 [3,1 – 8,45]	8,8±2,2 5,5 [3,7 – 8,6]	3,1±0,25 2,9 [2,6 – 3,6]	5,6±1,5 4,5 [2,4 – 6,9]
Белок S-100B, нг/л	92,1±28,7 53,3 [39,1 – 101,3]	99,7±23,2 65,5 [25,9 – 178,7]	67,4±28,2 47 [12,7 – 132,4]	79,1±22,3 54,4 [21 – 88,2]
Показатели	Ликвор			
	Острый период		Реконвалесценция	
	До 6 мес. (n = 18)	Больше 6 мес. (n = 8)	До 6 мес. (n = 3)	Больше 6 мес.
NSE, нг/мл	6,6±1,5 6,6 [0,29 – 12,7]	13,1±3,2 13,2 [3,9 – 20,6]	11,9±1,9 13,7 [7,9 – 14]	Нет данных
Белок S-100B, нг/л	320,7±59,5 213,9 [147,6 – 389,8]	427,6±82,1 365,7 [231,4 – 561,4]	260,1±36,4 267,3 [193,8 – 319,2]	Нет данных
Общий белок, г/л	0,27±2,0 0,25 [0,11 – 0,34]	0,65±0,2 0,43 [0,21 – 0,92]	0,43±0,25 0,43 [0,17 – 0,69]	Нет данных
Цитоз, ×10 ⁶ /л	7,6±2,0 4,0 [2,3 – 13,7]	15,4±3,7 17,0 [5,4 – 25,5]	52,0±25,0 52,0 [27,0 – 77,0]	Нет данных

* — достоверное отличие между группами (p<0,05).

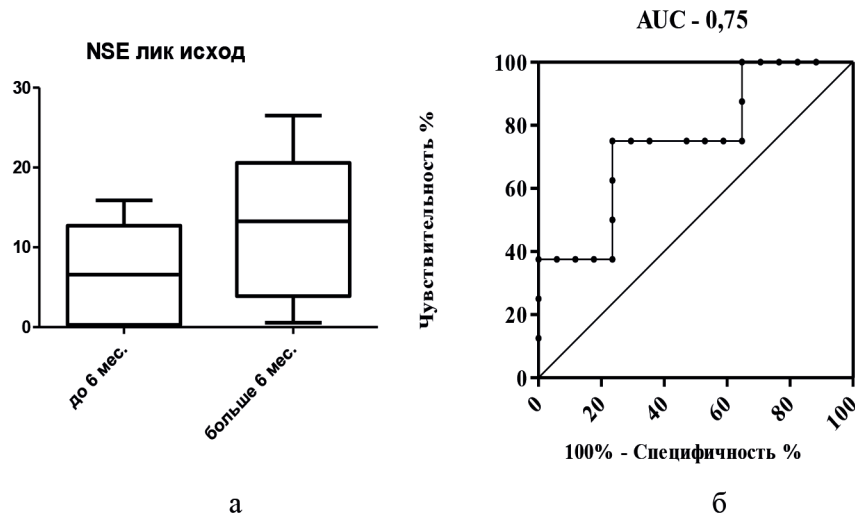


Рис. 2. Нейронспецифическая енолаза в ликворе в остром периоде ВЭ при различной длительности неврологического дефицита: а — медиана, межквартильный размах, min — max NSE в ликворе при различной длительности неврологического дефицита; б — ROC-кривая, характеризующая диагностическую чувствительность и специфичность определения уровня NSE в ликворе для прогнозирования длительности неврологического дефицита

го дефицита обосновало проведение ROC-анализа для определения точек отсечения, оптимальных для прогноза неврологического исхода энцефалита, вызванного VZV, у детей (рис. 2б). Установлено, что уровень NSE больше 10,4 нг/мл с чувствительностью 75% и специфичностью 76,47% (площадь под кривой 0,75; 95% доверительный интервал в диапазоне 0,54 — 0,96; $P < 0,05$) может прогнозировать длительное сохранение неврологического дефицита у детей, перенесших энцефалит, вызванный VZV. Сопоставление уровней NSE в сыворотке крови и белка S-100B в ликворе и сыворотке крови с длительностью сохранения неврологического дефицита после перенесенного энцефалита не выявило достоверных корреляций ($P > 0,05$).

Отсутствие достоверности в отношении уровней белка S-100B в ликворе, возможно, обусловлено достаточно широким диапазоном длительности неврологического дефицита в каждой группе: в одной — от 0 до 6 месяцев, в другой — от 6 месяцев вплоть до 1,5 лет. Более детальная разбивка в связи с ограниченным числом пациентов оказалась в настоящее время нецелесообразной, однако полученные данные доказывают перспективность дальнейших исследований в этом направлении с более четкой дифференциацией детей на группы в зависимости от характера, выраженности и длительности сохранения неврологических проявлений, включая когнитивные нарушения.

Особенно важно отметить, что полученные данные указывают на принципиальную возможность с помощью лабораторной диагностики уже на ранних стадиях заболевания не только объективно оценивать степень тяжести заболевания и характер церебрального поражения у детей с ВЭ,

но и прогнозировать продолжительность неврологического дефицита. В современных исследованиях, таких как работа Marie Eckerström et al., показано, что такой биомаркерный показатель, как легкая цепь нейрофиламентов, отражает уровень повреждения мозга [15]. В исследовании Anna Grahn et al. отмечено снижение уровня белка S-100B в ликворе, что, по их мнению, может указывать на инфекционно-опосредованный астроглиоз и более тяжелые повреждения при ВЭ [11]. В то же время в работе Qiong-Ling Peng et al. установлено, что повышенный уровень S-100B в ликворе является независимым предиктором неблагоприятных исходов [14]. Противоречия в данных, полученных разными авторами, обусловлены малым числом обследованных пациентов, использованием различных лабораторных технологий, а также, возможно, и особенностями течения инфекционных заболеваний в постпандемический период [16].

Заключение

Необходимость объективной диагностики степени тяжести и характера поражения центральной нервной системы у детей с ВЭ в остром периоде обусловлена высоким риском неврологического дефицита в периоде реконвалесценции, продолжительность сохранения которого сложно прогнозировать по клиническим проявлениям острого периода. Раннее прогнозирование пролонгированного неврологического дефицита — необходимое условие для персонифицированного подхода к своевременному назначению медикаментозной терапии и реабилитационных мероприятий реконвалесцентам ВЭ. При исследовании уровней НСБ в сыворотке крови и ликворе 35 детей, пере-

носящих ВЭ, установлена их связь со степенью тяжестью заболевания, характером церебрального поражения и длительностью сохранения неврологического дефицита. В остром периоде при крайне тяжелой степени тяжести больного с ВЭ по сравнению с тяжелой выявлено увеличение уровня белка S-100B в ликворе, при более выраженных структурных изменениях головного мозга — увеличение в сыворотке крови уровней NSE и белка S-100B, а в ликворе белка S-100B. Показана диагностическая эффективность определения уровня NSE в ликворе для прогнозирования длительности неврологического дефицита. Полученные данные позволяют выявлять группы риска по неблагоприятным исходам заболевания с продолжительным сохранением неврологического дефицита, тем самым могут являться основанием для своевременной коррекции терапии и ранней медицинской реабилитации, что, бесспорно, способствует улучшению исходов энцефалитов, вызванных вирусом *Varicella zoster* у детей.

Литература

1. Ветряная оспа у детей: руководство для врачей / под ред. Н.В. Скрипченко. — СПб.: Изд-во «Тактик-Студио», 2015. — 296 с.
2. Grahm A., Studahl M. Varicella-zoster virus infections of the central nervous system — Prognosis, diagnostics and treatment. *J Infect.* 2015 Sep; 71(3):281-93. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2015.06.004>.
3. Нейроинфекции у детей : руководство для врачей в 2 т. / Н.В. Скрипченко, А.А. Вильниц, Г.П. Иванова, Е.Ю. Скрипченко [и др.]. — Изд. 2-е, переработанное. — Гатчина: Издательство «Княгиня Ольга», 2025. — Т. I — 540 с. — Том II — 520 с.
4. Baldwin K.J., Cummings C.L. Herpesvirus Infections of the Nervous System. *Continuum (Minneapolis)*. 2018 Oct; 24(5, Neuroinfectious Disease):1349-1369. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000661>
5. Hakami M. A., Khan F. R., Abdulaziz O., Alshaghda K., Hazazi A., Aleissi A.F., Abalkhail A., Alotaibi B.S., et.al. Varicella-zoster virus-related neurological complications: From infection to immunomodulatory therapies *Rev Med Virol.* 2024 Jul; 34(4): e2554. <https://doi.org/10.1002/rmv.2554>
6. Траилин, А.В. Белок S100B: нейробиология, значение при неврологической и психиатрической патологии / А.В. Траилин, О.А. Левада // Международный неврологический журнал. — 2009. — № 1. — С. 166—175.
7. Studahl M., Günther G., Rosengren L. Serum S-100B protein levels in patients with herpes simplex encephalitis and tick-borne encephalitis—a marker of CNS damage during the initial stage of disease *J Neurol.* 2009 Apr; 256(4):586-90. <https://doi.org/10.1007/s00415-009-0124-y>
8. Алексеева, Л.А. Маркеры повреждения нейронов и глии в цереброспинальной жидкости при менингитах у детей / Л.А. Алексеева, Н.В. Скрипченко, Т.В. Бессонова, Н.Е. Монахова, С.Г. Григорьев // Клиническая лабораторная диагностика. — 2017. — № 62 (4). — С. 204—210.
9. Kozlyuk N, Monteith A. J, Garcia V, Damo S. M., Skaar E.P., Chazin W.J. S100 Proteins in the Innate Immune Response to Pathogens. *Methods Mol Biol.* 2019; 1929: 275-290.
10. Алексеева, Л.А. Диагностическое и прогностическое значение нейронспецифичной енолазы и белка S-100 при вирусных энцефалитах у детей / Л.А. Алексеева, Н.В. Скрипченко, Т.В. Бессонова, Е.Ю. Горелик, Е.Ю. Скрипченко, А.А. Жирков, Г.Ф. Железникова, Н.Е. Монахова // Журнал инфектологии. — 2023. Т. 15, № 2. — С. 105—113. — <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2023-15-2-105-113>.
11. Grahm A., Hagberg L., Nilsson S., Blennow K., Zetterberg H., Studahl M. Cerebrospinal fluid biomarkers in patients with varicella-zoster virus CNS infections. *J Neurol.* 2013 Jul; 260(7):1813-21. <https://doi.org/10.1007/s00415-013-6883-5>.
12. Gnann J.W., Whitley R.J. Neurologic manifestations of varicella and herpes zoster. In: Scheld WM, Whitley RJ, and Marra CM, editors. *Infections of the central nervous system*. 4th ed. Philadelphia, PA: Wolters Kluwer, 2014:137—156.
13. Pratamastuti D., Gunawan P.I., Saharso D. Serum neuron specific enolase is increased in pediatric acute encephalitis syndrome *Korean J Pediatr.* 2017 Sep; 60(9):302-306. <https://doi.org/10.3345/kjp.2017.60.9.302>.
14. Peng Q.-L., Tao S.-H., Yu N., Zhou X.-Z., Peng Y.-Z., Fu N. Elevated levels of cerebrospinal fluid S100B are associated with brain injury and unfavorable outcomes in children with central nervous system infections. *Int J Neurosci.* 2017 Jan; 127(1):1-9. <https://doi.org/10.3109/00207454.2015.1135334>.
15. Eckerström M., Nilsson S., Zetterberg H., Blennow K., Grahm A. Cognitive impairment without altered levels of cerebrospinal fluid biomarkers in patients with encephalitis caused by varicella-zoster virus: a pilot study. *Sci Rep.* 2020 Dec 28; 10(1):22400. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-79800-2>
16. Скрипченко, Е.Ю. Особенности течения актуальных инфекционных заболеваний в постпандемический период / Е.Ю. Скрипченко, В.Е. Карев, Н.В. Скрипченко [и др.] // Российский неврологический журнал. — 2024. — Т. 29, №3. — С. 66—70.

References

1. Chickenpox in children: manual for doctors / pod red. N.V. Skripchenko. — SPb.: Izd-vo «Taktik-Studio», 2015. -296s (in Russian).
2. Grahm A., Studahl M. Varicella-zoster virus infections of the central nervous system — Prognosis, diagnostics and treatment. *J Infect.* 2015 Sep; 71(3):281-93. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2015.06.004>.
3. Nejroinfekcii u detej: rukovodstvo dlya vrachej v 2 t. — / Izdanie 2-e, pererabotannoe / N. V. Skripchenko, A. A. Vil'nic, G. P. Ivanova, E. YU. Skripchenko [i dr.] — Gatchina: Izdatel'stvo «Knyaginya Ol'ga», 2025. — Tom I — 540 s., Tom II — 520 s. (in Russian).
4. Baldwin K.J., Cummings C.L. Herpesvirus Infections of the Nervous System. *Continuum (Minneapolis)*. 2018 Oct; 24(5, Neuroinfectious Disease):1349-1369. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000661>
5. Hakami M. A., Khan F. R., Abdulaziz O., Alshaghda K., Hazazi A., Aleissi A.F., Abalkhail A., Alotaibi B.S., et.al. Varicella-zoster virus-related neurological complications: From infection to immunomodulatory therapies *Rev Med Virol.* 2024 Jul; 34(4): e2554. <https://doi.org/10.1002/rmv.2554>
6. Trailin A.V. S100B protein: neurobiology and significance in neurological and psychiatric pathology / A.V. Trailin, O.A. Levada // Mezhdunarodnyj nevrologicheskij zhurnal. 2009; 1: 166-175 (in Russian).
7. Studahl M., Günther G., Rosengren L. Serum S-100B protein levels in patients with herpes simplex encephalitis and tick-borne encephalitis—a marker of CNS damage during the initial stage of disease *J Neurol.* 2009 Apr; 256(4):586-90. <https://doi.org/10.1007/s00415-009-0124-y>
8. Alekseeva L.A. The markers of damage of neurons and glia in cerebrospinal liquor under meningitis in children / L.A.

Alekseeva, N.V. Skripchenko, T.V. Bessonova, N.E. Monahova, S.G. Grigor'ev // *Klinicheskaja laboratornaja diagnostika*. 2017; 62 (4): 204-210 (in Russian).

9. Kozlyuk N, Monteith A. J, Garcia V, Damo S. M., Skaar E.P., Chazin W.J. S100 Proteins in the Innate Immune Response to Pathogens. *Methods Mol Biol*. 2019; 1929: 275-290.

10. Alekseeva L.A. Diagnostic and prognostic value of neuron-specific enolase and S-100 protein in pediatric viral encephalitis / L.A. Alekseeva, N.V. Skripchenko, T.V. Bessonova, E.Ju. Gorelik, E.Ju. Skripchenko, A.A. Zhirkov, G.F. Zheleznikova, N.E. Monahova // *Zhurnal Infektologii*. 2023; 15 (2): 105-113. <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2023-15-2-105-113> (in Russian).

11. Grahm A., Hagberg L., Nilsson S., Blennow K., Zetterberg H., Studahl M. Cerebrospinal fluid biomarkers in patients with varicella-zoster virus CNS infections. *J Neurol*. 2013 Jul; 260(7):1813-21. <https://doi.org/10.1007/s00415-013-6883-5>.

12. Gnann J.W, Whitley R.J. Neurologic manifestations of varicella and herpes zoster. In: Scheld WM, Whitley RJ, and

Marra CM, editors. *Infections of the central nervous system*. 4th ed. Philadelphia, PA: Wolters Kluwer, 2014:137 – 156.

13. Pratamastuti D., Gunawan P.I., Saharso D. Serum neuron specific enolase is increased in pediatric acute encephalitis syndrome Korean J Pediatr. 2017 Sep; 60(9):302-306. <https://doi.org/10.3345/kjp.2017.60.9.302>.

14. Peng Q.-L., Tao S.-H., Yu N., Zhou X.-Z., Peng Y.-Z., Fu N. Elevated levels of cerebrospinal fluid S100B are associated with brain injury and unfavorable outcomes in children with central nervous system infections. *Int J Neurosci*. 2017 Jan; 127(1):1-9. <https://doi.org/10.3109/00207454.2015.1135334>.

15. Eckerström M., Nilsson S., Zetterberg H., Blennow K., Grahm A. Cognitive impairment without altered levels of cerebrospinal fluid biomarkers in patients with encephalitis caused by varicella-zoster virus: a pilot study. *Sci Rep*. 2020 Dec 28; 10(1):22400. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-79800-2>

16. Skripchenko E.Yu., Karev V.E., Skripchenko N.V., i dr. Osobennosti techeniya aktual'nyh infekcionnyh zabolevanij v postpandemicheskij period // *Rossijskij nevrologicheskij zhurnal*.- 2024.- T. 29, № 3.- S. 66-70.

Авторский коллектив:

Алексеева Лидия Аркадьевна — заведующий научно-исследовательским отделом клинической лабораторной диагностики Федерального научно-клинического центра инфекционных болезней, д.б.н.; тел.: 8(812)234-34-18, e-mail: kldidi@mail.ru

Бессонова Татьяна Валерьевна — научный сотрудник научно-исследовательского отдела клинической лабораторной диагностики Федерального научно-клинического центра инфекционных болезней; тел.: 8(812)234-34-18, e-mail: bioximiya@mail.ru

Скрипченко Елена Юрьевна — заместитель директора по научной работе, заведующий научно-исследовательским отделом нейроинфекций и органической патологии нервной системы Федерального научно-клинического центра инфекционных болезней; доцент кафедры неонатологии с курсами неврологии и акушерства-гинекологии ФП и ДПО Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, д.м.н., доцент; тел.: 8(812)234-19-01, e-mail: wwave@yandex.ru

Скрипченко Наталья Викторовна — заведующий кафедрой инфекционных заболеваний у детей ФП и ДПО Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ; тел.: +7-921-435-53-91, e-mail: rmtc@mail.ru

Петров Игорь Борисович — врач-невролог детского нейрореабилитационного отделения Федерального научно-клинического центра инфекционных болезней; тел.: +7-981-121-57-59, e-mail: ibp.pro@mail.ru

Марченко Наталья Викторовна — профессор кафедры современных методов диагностики и радиолучевой терапии им. профессора С.А. Рейнберга Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета; тел.: +7-921-962-08-71, e-mail: gmv2006@mail.ru

Жирков Антон Анатольевич — младший научный сотрудник научно-исследовательского отдела клинической лабораторной диагностики Федерального научно-клинического центра инфекционных болезней, к.б.н.; тел.: 8(812)234-90-06, e-mail: ant-zhirkov@yandex.ru



КЛИНИКО–ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МОЛОДЫХ ЛЮДЕЙ С ПЕРИНАТАЛЬНЫМ ИНФИЦИРОВАНИЕМ ВИЧ

А.В. Самарина^{1,2}, Э.Ж. Середа^{1,3}, И.А. Абрамова¹, Н.С. Дылдина¹, Е.К. Фертых¹, Т.Н. Виноградова¹

¹ Санкт-Петербургский центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, Санкт-Петербург, Россия

² Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

³ Федеральный научно-клинический центр инфекционных болезней, Санкт-Петербург, Россия

Clinical and epidemiological characteristics of young people with perinatal HIV infection

A.V. Samarina^{1,2}, E.Zh. Sereda^{1,3}, I.A. Abramova¹, N.S. Dyldina¹, E.K. Fertikh¹, T.N. Vinogradova¹

¹ Saint-Petersburg Center for the Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases, Saint-Petersburg, Russia

² The First Saint-Petersburg State Medical University named after academician I.P. Pavlov, Saint-Petersburg, Russia

³ Federal Scientific and Clinical Center of Infectious Diseases, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Все больше молодых людей с перинатальным путем инфицирования ВИЧ достигают возраста совершеннолетия и переходят во взрослую сеть наблюдения для продолжения лечения. Данные по течению заболевания у взрослых пациентов с перинатальным путем инфицирования ВИЧ в динамике от момента установления диагноза ограничены.

Цель: провести клиничко-лабораторный анализ течения ВИЧ-инфекции у молодых людей с перинатальным путем инфицирования.

Материалы и методы: в ретроспективно-проспективное исследование были включены 105 пациентов с перинатальным путем инфицирования ВИЧ в возрасте 18–25 лет (из них 50,4 % мужчин и 49,6 % женщин). Проведено изучение эпидемиологических, клинических и лабораторных показателей пациентов в динамике от рождения до взрослого возраста на основании данных медицинских карт и электронной базы данных. Статистический анализ проводился с использованием программы STATISTICA 10 с уровнем статистической значимости при $p < 0,05$.

Результаты: средний возраст установления диагноза ВИЧ-инфекции составил $2,6 \pm 4,3$ года, при этом 70 % детей старше 6 лет уже имели продвинутые стадии заболевания. Средний возраст начала антиретровирусной терапии – $7,2 \pm 4,5$ лет. Выявлена обратная корреляционная зависимость между поздним стартом начала антиретровирусной терапии и тяжестью иммунодефицита ($r = -0,42$, $p < 0,001$). В первой схеме антиретровирусной терапии 95,2 % детей получали ингибиторы протеазы, среднее количество схем антиретровирусной терапии у 1 ребенка за время наблюдения составило $3,4 \pm 1,08$. При переходе во взрослую сеть у 22 % пациентов был зафиксирован иммунодефицит различной степени тяжести, через 3 года наблюдения его частота возросла до 25,6 %. После перевода 22 % пациентов прервали диспансерное наблюдение, а использование фиксированных комбина-

Abstract

An increasing number of young adults with perinatal HIV infection (PHIV) are reaching adulthood and transitioning to adult care networks for continued treatment. Data on the disease course in adult PHIV patients tracked longitudinally from diagnosis is limited.

Objective. To perform a clinical and laboratory analysis of the course of HIV infection in young adults infected perinatally.

Materials and Methods. This retrospective-prospective study included 105 PHIV patients aged 18-25 years (50.4 % male, 49.6 % female) registered at the St. Petersburg AIDS Center. The study employed epidemiological (duration of infection, timing of diagnosis and ART initiation), clinical (assessment of HIV disease stage using CDC-1994 and Russian Federation-2006 classifications), and laboratory (analysis of CD4+ lymphocyte counts, HIV RNA levels, detection of antiretroviral drug (ARV) resistance over time) research methods. Statistical analysis was performed using STATISTICA 10, with statistical significance set at $p < 0.05$.

Results. The mean age at HIV diagnosis was 2.6 ± 4.3 years. By age 6, 70 % of children already had advanced disease stages (CDC-1994 stages B3 and C). The mean age at ART initiation was 7.2 ± 4.5 years. An inverse correlation was found between delayed ART initiation and the severity of immunodeficiency ($r = -0.42$, $p < 0.001$). In the first ART regimen, 95.2 % of children received protease inhibitors (PIs). The mean number of ART regimens per child during follow-up was 3.4 ± 1.08 (min=2, max=7). At transition to adult care, 22 % of patients had immunodeficiency of varying severity; this prevalence increased to 25.6 % after 3 years of observation. Post-transition, 22 % of patients were lost to follow-up (LTFU). The use of fixed-dose combinations (FDCs) significantly improved treatment adherence ($p < 0.05$). High adherence was associated with female gender (increased odds by 3.8 times, $p < 0.01$), while low adherence was associated with an HIV infection duration exceeding 20 years (risk of low adherence increased by 2.8 times, $p < 0.05$).

ций гоз при этом достоверно повышало приверженность лечению ($p < 0,05$). Женский пол пациентов повышает приверженность к приему антиретровирусной терапии в 3,8 раза ($p < 0,01$), длительность ВИЧ-инфицирования более 20 лет — снижает в 2,8 раза ($p < 0,05$).

Заключение: большинству детей диагноз ВИЧ-инфекция был установлен поздно, что обусловило поздний старт антиретровирусной терапии у значительной части детей на фоне прогрессирующего иммунодефицита. В состав стартовых схем антиретровирусной терапии у большинства детей входили ингибиторы протеазы, что обусловило высокую частоту побочных эффектов и частые смены схем лечения. 3/4 пациентов с перинатальным путем инфицирования ВИЧ характеризуются приемом назначенных антиретровирусных препаратов с хорошей приверженностью после перехода во взрослую сеть наблюдения, остальные пациенты утеряны для наблюдения.

Ключевые слова: перинатальный путь инфицирования ВИЧ, причины перинатального инфицирования ВИЧ, взрослые с перинатальным заражением ВИЧ, антиретровирусная терапия у детей и подростков, приверженность лечению у детей и подростков.

Введение

В нашей стране за весь период наблюдения ВИЧ-инфицированными матерями рождено более 255 000 детей, у 12 598 из них была подтверждена ВИЧ-инфекция (4,9%). 9 из 10 детей, живущих с ВИЧ, были инфицированы перинатально [1].

Санкт-Петербург в период с 1996 по 2006 г. занимал третье место среди 10 регионов Российской Федерации (РФ) с наибольшим числом детей, рожденных ВИЧ-инфицированными матерями. Доля рожденных в городе детей с перинатальным контактом по ВИЧ-инфекции составляла 7% от общего числа рожденных в стране, в Санкт-Петербурге за указанный период времени женщинами, живущими с ВИЧ, было рождено 1819 детей [2].

К 2024 г. в РФ кумулятивное количество молодых пациентов, инфицированных ВИЧ перинатально или во время грудного вскармливания и достигших 18-летия, превысило 2700 человек [3, 4]. При этом количество молодых людей с перинатальным заражением ВИЧ, перешедших во взрослую сеть наблюдения, ежегодно увеличивается. В Санкт-Петербургском Центре по профилактике и борьбе со СПИД (Центре СПИД) с 2017 по 2024 г. из отделения материнства и детства во взрослое инфекционно-поликлиническое отделение были переведены 209 подростков с перинатальным путем инфицирования ВИЧ (ППИ ВИЧ), достигших 18 лет. Пациенты данной группы были рождены в начале 2000-х гг., когда профилактические мероприятия по предотвращению перинатальной передачи ВИЧ были недостаточно эффективны, в связи с чем частота перинатального инфицирования достигала 10–20% [5].

Conclusion. Perinatal HIV infection in this cohort resulted from: low coverage of preventive measures, high rates of substance use and HCV co-infection among the mothers, and low adherence to antenatal monitoring and treatment during pregnancy. The absence of clear, regulated timelines for early HIV testing in children led to late diagnosis. Treatment initiation criteria followed a watchful waiting approach, resulting in delayed ART initiation for a significant proportion of children, often amidst progressive immunodeficiency. Most children started ART late, against a background of advanced HIV stages and varying degrees of immunodeficiency. Three-quarters of PHIV patients demonstrated good adherence to prescribed ART after transitioning to adult care, while one-quarter were lost to follow-up.

Key words: Perinatal HIV infection, Causes of perinatal HIV infection, Adults with perinatal HIV infection, Antiretroviral therapy in children and adolescents, Treatment adherence in children and adolescents.

Поздняя диагностика и отсроченное начало терапии у детей с перинатальной ВИЧ-инфекцией в начале 2000-х гг. имели катастрофические последствия. Как показали данные исследования, проведенного ранее, у 70% пациентов диагноз устанавливался на продвинутых стадиях заболевания (4Б/4В по классификации ВИЧ-инфекции у детей), при этом у 26,3% детей на момент старта антиретровирусной терапии регистрировался тяжелый иммунодефицит (CD4-лимфоцитов < 200 кл/мкл) [6].

Можно выделить ключевые особенности данной группы пациентов, которые лежат в основе нашего повышенного научного и клинического интереса:

- молодые люди с ППИ ВИЧ имеют длительность заболевания, равную их возрасту (> 18 лет), с отсроченным или поздним началом АРТ, в большинстве случаев на фоне продвинутых стадий ВИЧ-инфекции [6];

- в начале 2000-х гг. для лечения детей применялись антиретровирусные препараты (АРВП) с небезразличным профилем токсичности, их прием нередко сопровождался высокой частотой побочных эффектов, нежелательных явлений и смены схем АРТ;

- после перехода во взрослое отделение из-под наблюдения пропадает 30–50% молодых людей [7]. Отказ от лечения или низкая приверженность к АРТ ведут к прогрессированию ВИЧ-инфекции, увеличению частоты госпитализаций, распространению ВИЧ половым путем среди сверстников.

Цель исследования — провести клинко-лабораторный анализ течения ВИЧ-инфекции у взрос-

лых молодых людей с перинатальным путем инфицирования.

Материалы и методы исследования

Проведено ретроспективно-проспективное исследование, направленное на изучение причин заражения ВИЧ, особенностей диспансерного наблюдения 105 молодых пациентов с перинатальным путем инфицирования ВИЧ (ППИ ВИЧ), которые находились под динамическим наблюдением в специализированном центре Санкт-Петербурга в период с 1997 по 2024 г. Критерии включения в исследование: подтвержденный диагноз ВИЧ-инфекции, перинатальный путь инфицирования ВИЧ, возраст 18–25 лет на момент включения в исследование, диспансерное наблюдение в специализированном центре в детском, подростковом возрасте и после перехода во взрослую сеть наблюдения, подписанное информированное согласие для участия в исследовании, отсутствие хронического вирусного гепатита С (ХВГС) / хронического вирусного гепатита В (ХВГВ) на момент проведения исследования. Критерии невключения в исследование: возраст <18 и >25 лет, половой или парентеральный путь инфицирования ВИЧ, отсутствие диспансерного наблюдения в специализированном центре в детском и подростковом возрасте, наличие ХВГС и ХВГВ, отказ от участия в исследовании. Данные для анализа были получены из медицинских карт пациентов, включенных в исследование, а также медицинских карт их матерей (архив) и электронной базы данных Центра СПИД.

Для решения поставленных задач применялись следующие методы исследования:

1. Эпидемиологический: путь и причины инфицирования ВИЧ, возраст детей на момент установления диагноза и начала АРТ.

2. Клинико-анамнестический: длительность заболевания, количество РНК ВИЧ и CD4-лимфоцитов в крови в динамике (при установлении диагноза ВИЧ-инфекция, при начале АРТ, перед переводом во взрослую сеть наблюдения (18 лет), в момент проведения исследования), стадии заболевания (в соответствии с Российской клинической классификацией ВИЧ-инфекции, 2006 г. и классификацией CDC, 1994 г.), физикальное обследование (осмотр врача-инфекциониста), возраст начала АРТ, среднее количество схем АРТ за время наблюдения, приверженность к наблюдению и лечению.

3. Лабораторный: определение абсолютного и относительного количества CD4-лимфоцитов в крови, выполненное методом проточной цитометрии по одноплатформенной технологии на анализаторе BD FACS Canto II («Becton Dickinson and Company», США) с использованием флуоресцент-

но-меченных моноклональных антител к соответствующим CD-рецепторам на поверхности клеток; определение уровня РНК ВИЧ в крови, выполненное методом ПЦР в режиме реального времени на автоматической платформе Abbott m2000 RealTime System («Abbott Laboratories», США), с использованием набора реагентов Abbot RealTime HIV-1 («Abbott Laboratories», США) с аналитической чувствительностью 40 копий РНК ВИЧ в 1 мл плазмы крови. Определение поверхностного антигена вируса гепатита В (HBsAg) в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием коммерческих тест-систем Architect HBsAg («Abbott Laboratories, США»). Скрининговое определение суммарных антител к вирусу гепатита С (анти-HCV IgG) в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием коммерческих тест-систем: Architect anti-HCV («Abbott Laboratories, США»). Анализ данных проводился на основании информации, полученной из медицинских карт пациентов и электронной базы данных Центра СПИД.

4. Статистический с использованием системы STATISTICA for Windows (версия 10) при уровне значимости, соответствующем величине $p < 0,05$.

Результаты исследования

Молодые люди с ППИ ВИЧ ($n = 105$) были равномерно распределены по полу — 50,4% мужчин и 49,6% женщин, средний возраст пациентов на момент проведения исследования составил $20,8 \pm 1,5$ лет (min 18,3, max 24,2). В момент проведения исследования среднее время после перехода во взрослое отделение составило $3,0 \pm 3$ года (min 0,2, max 6).

При анализе амбулаторных карт пациентов в большинстве случаев не удалось установить объем и сроки начала профилактики перинатального инфицирования ВИЧ. У 9 из 10 матерей, заразивших своих детей, уровень РНК ВИЧ перед родами был неизвестен (91,4%), у остальных — высокий, что позволяет предположить отсутствие профилактики в период беременности у большинства матерей или низкую приверженность к наблюдению и лечению. Матери пациентов, получавшие АРТ при беременности, в большинстве случаев принимали 1 АРВП — зидовудин (AZT) с целью профилактики перинатальной передачи ВИЧ. Более 1/3 матерей (37%) являлись активными потребителями инъекционных наркотиков, преимущественно героина, что обусловило высокую частоту их коинфицирования ВИЧ и вирусными гепатитами С (ВГС) — 32% и В (ВГВ) — 9,4%. Количество матерей, коинфицированных ВИЧ, ВГС и ВГВ одновременно, составило 6,6%.

Средний возраст пациентов исследуемой группы при установлении диагноза «ВИЧ-инфекция» составил $2,6 \pm 4,3$ года (первые дни

жизни — 17,4 лет). В первые 2 месяца жизни диагноз «ВИЧ-инфекция» был установлен 43 (41%) детям, в возрасте от 2 месяцев до 1 года — 18 (17,2%), от 1 года до 2 лет — 19 (18%), 3–8 лет — 14 (13,4%), 9–17 лет — 11 (10,4%) детям (рис. 1).

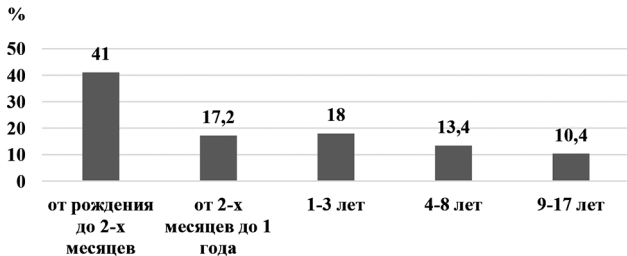


Рис. 1. Возраст установления диагноза «ВИЧ-инфекция» у молодых людей с ППИ ВИЧ, n = 105

Данные по стадиям заболевания на момент диагностики ВИЧ-инфекции, уровне РНК ВИЧ и количеству CD4-лимфоцитов в крови у детей перед началом АРТ были доступны и проанализированы у 91 из 105 пациентов, включенных в исследование, что объясняется отсутствием информации в первичной медицинской документации, в основном в связи с переездом детей в Санкт-Петербург из другого региона уже после начала лечения. При этом у каждого пятого ребенка (n = 19, 20,9%) был выявлен иммунодефицит той или иной степени тяжести, выраженное снижение количества CD4-лимфоцитов — у каждого 10-го ребенка в возрасте до 1 года (<750 клеток/мкл), у 3% детей в возрасте от 1 года до 5 лет (<500 клеток/мкл), каждого 5-го ребенка старше 6 лет (< 200 клеток/мкл).

Примечательно, что при установлении стадии заболевания до 2006 г. в РФ применялась классификация CDC 1994 г. [8], и только с 2006 г. начала использоваться российская клиническая классификация ВИЧ-инфекции, применяющаяся по настоящее время [9,10]. Учитывая, что дети, включенные в исследование, были рождены до 2006 г., стадии заболевания при установлении диагноза определялись согласно классификации CDC [11] и распределялись следующим образом: A1 — у 30 детей (33%), A2 — у 27 (29,6%), A3 — у 13 (14,3%), B1 — у 7 (7,7%), B2 — у 8 (8,8%), B3 — у 4 (4,4%), C1 — у 2 (2,2%). Установлено, что поздняя диагностика ВИЧ-инфекции у пациентов исследуемой группы сопровождалась большой долей продвинутых стадий заболевания — 23,1% (n = 21). Около 70% детей, у которых ВИЧ-инфекция была впервые выявлена в возрасте 6–10 лет, имели продвинутые стадии заболевания и все дети в возрасте старше 10 лет.

Средний возраст детей при назначении первой схемы АРТ в группе исследования составил $7,2 \pm 4,5$ лет (первые дни жизни — 17,4). Распределение детей по возрасту на момент начала АРТ представлено на рисунке 2.

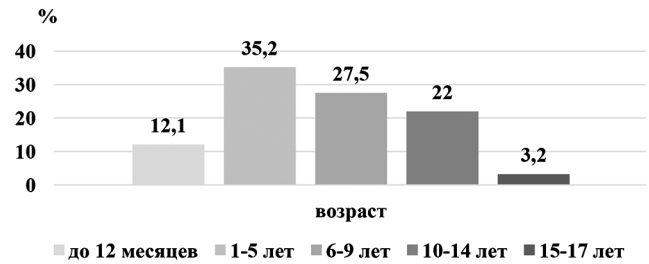


Рис. 2. Распределение пациентов по возрасту на момент начала АРТ, n = 91

В первый год жизни начали лечение ВИЧ-инфекции 11 (12,1%) детей, в возрасте 1–5 лет — 32 (35,2%), 6–9 лет — 25 (27,5%), 10–14 лет — 20 (22%), 15–17 лет — 3 (3,2%).

Средний уровень ВН ВИЧ перед началом АРТ составлял $518\,438 \pm 163\,4350$ копий/мл (min 258, max >15 млн), среднее количество CD4-лимфоцитов в крови — $1091,3 \pm 540$ клеток/мкл (min 4, max 3146). Распределение пациентов с ППИ ВИЧ перед началом АРТ согласно иммунным категориям представлено в таблице.

У 2/3 детей (70,1%) лечение ВИЧ-инфекции было начато на фоне иммунодефицита различной степени тяжести. Каждый 4-й ребенок в момент начала АРТ имел тяжелый иммунодефицит. Связь между возрастом ребенка на момент старта АРТ и степенью иммунодефицита была оценена с использованием методов корреляционного анализа с применением ключевых статистических подходов (коэффициенты ранговой корреляции Спирмена и линейной корреляции Пирсона). Установлена обратная корреляционная зависимость между возрастом начала АРТ у ВИЧ-инфицированных детей и количеством CD4-лимфоцитов ($k = -0,42$, $p < 0,001$).

При назначении 1-й линии АРТ пациентам группы исследования в нуклеозидной основе преобладали следующие сочетания АРВП: ABC + 3ТС (43,1%), AZT + 3ТС (18%), ddi + 3ТС (15,2%), а третьим компонентом в 95,2% случаев был препарат из группы ИП (LPV/r — 76%, NFV + r — 20%, AZV + r и FPV + r — по 2%). За время наблюдения среднее количество схем АРТ у одного ребенка составило $3,4 \pm 1,08$ (min 2, max 7). Основными причинами замены схем АРТ были такие нежелательные явления, как нарушения липидного обмена (14,2%), гематологические (13,3%) и диспептические (7,6%) проявления, аллергические реакции (1,9%), поражение периферической (5,7%) и центральной (1%) нервной систем. Также замена схем АРТ у ряда детей (5,1%) была связана с развитием лекарственной устойчивости к АРВП на фоне низкой приверженности к лечению.

В возрасте 18 лет молодые люди с ППИ ВИЧ для продолжения лечения были переведены из

Таблица

Распределение пациентов с ППИ ВИЧ перед началом АРТ согласно иммунным категориям

Иммунная категория*	Возраст, лет			Всего, n (%)
	0–1	1–5	6–17	
Категория 1 — без иммуносупрессии, n (%)	4 (4,4)	7 (7,7)	16 (17,6)	27 (29,7)
Категория 2 — умеренная иммуносупрессия, n (%)	2 (2,2)	6 (6,6)	14 (15,4)	22 (24,2)
Категория 3 — выраженная иммуносупрессия, n (%)	1 (1,1)	8 (8,8)	9 (9,9)	18 (19,8)
Категория 4 — тяжелая иммуносупрессия, n (%)	7 (7,65)	7 (7,65)	10 (11)	24 (26,3)
Всего, n (%)	14 (15,35)	28 (30,75)	49 (53,9)	91 (100)

*Клинические рекомендации МЗ РФ «ВИЧ-инфекция у детей», 2024 г. [11].

детского отделения Центра СПИД во взрослое инфекционное отделение. Важно отметить, что при переходе во взрослое отделение и в момент проведения исследования большинство пациентов получали АРТ в виде фиксированных комбинаций доз (ФКД) препаратов с однократным режимом приема в сутки — 85,7 и 82,8% соответственно. Остальные пациенты получали АРТ в виде нескольких таблеток с различной кратностью приема в сутки. Доля таких пациентов на момент перехода составляла 19,1%, на момент проведения исследования — 17,2%. Третий компонент схем АРТ у подростков с ППИ ВИЧ на момент перехода на взрослое отделение представлен на рисунке 3.

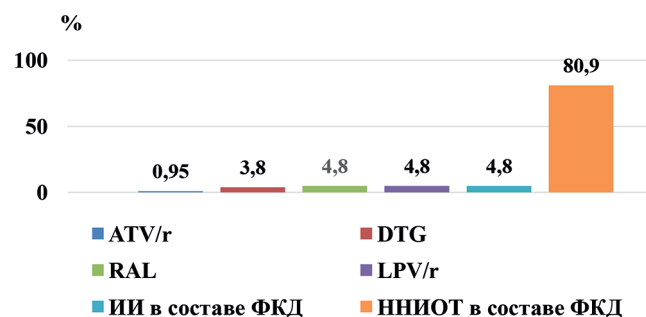


Рис. 3. Третий компонент схем АРТ у подростков с ППИ ВИЧ на момент перехода на взрослое отделение (n=105)

Анализ зависимости приверженности к АРТ от схемы лечения и кратности приема препаратов показал, что подростки, получавшие препараты в виде ФКД в подростковом возрасте, при переходе во взрослое отделение и до настоящего времени демонстрируют достоверно лучшую приверженность в сравнении с пациентами, у которых схемы лечения были представлены комбинацией препаратов с большей кратностью приема и количеством таблеток в сутки ($p < 0,05$). Напротив, изначально пациентам с низкой приверженностью к лечению были назначены схемы АРТ с ИП, обладающими высоким барьером резистентности, т.к. единственным препаратом с ФКД на момент

перевода молодых людей во взрослую сеть наблюдения в то время был АРВП FTC/TDF/RPV, требовавший хорошей приверженности в течение всего времени терапии. Установлено, что высокая приверженность к лечению ассоциируется с женским полом пациентов — повышает в 3,8 раза ($p < 0,01$), низкая — с длительностью ВИЧ-инфекции ≥ 20 лет (риск низкой приверженности возрастает в 2,8 раза, $p < 0,05$).

При переходе во взрослое отделение Центра СПИД иммунодефицит наблюдался у 23 пациентов (22%), из них: легкой степени — у 17 человек (CD4-лимфоциты — 300–499 кл/мкл), умеренный — у 4 (CD4-лимфоциты — 200–349 кл/мкл), тяжелый — у 2 (CD4-лимфоциты < 200 кл/мкл).

К сожалению, ежегодно увеличивается группа пациентов с ППИ ВИЧ, которые перестают быть доступными для диспансерного наблюдения после перехода из детского во взрослое отделение. В настоящее время продолжают наблюдение и лечение в Центре СПИД 82 человека из 105 (78%), включенных в исследование. Причинами прерванного наблюдения стали переезд на постоянное место жительства в другой регион ($n=6$), пребывание в местах лишения свободы ($n=1$), а также отказ от посещения врача и получения АРТ при сохраненном контакте по телефону / в социальных сетях со специалистами Центра СПИД ($n=16$).

В настоящее время среднее количество CD4-лимфоцитов в группе пациентов, продолжающих наблюдение ($n=82$), составляет $739,9 \pm 263,7$ клеток/мкл (192–1498), РНК ВИЧ — $718,0 \pm 6363,2$ копий/мл (0–56559). Через 3 года после перехода во взрослую сеть наблюдения иммунодефицит отмечался у 21 пациента из числа доступных для наблюдения (25,6%), т.е. на 3,6% чаще, чем в момент перехода (22%). Распределение иммунодефицита по степени тяжести было следующим: легкий — у 9 пациентов, умеренный — у 6, тяжелый — также у 6 молодых людей. ВН ВИЧ в настоящее время определяется у 13 пациентов из 82 (15,9%) на фоне низкой приверженности к АРТ. В данной группе пациентов у 7 (53,8%) молодых людей от-

мечено нормальное количество CD4-лимфоцитов (>500 клеток/мкл), у 3 (23,1%) — умеренный иммунодефицит (CD4 — 350–499 клеток/мкл), у 2 (15,4%) — выраженное снижение иммунитета (CD4 — 200–329 клеток/мкл), а у 1 (7,7%) — тяжелый иммунодефицит (CD4- лимфоциты <200 клеток/мкл).

Обсуждение

Основными причинами заражения ВИЧ пациентов группы исследования явились отсутствие или позднее начало АРТ у матерей в период беременности, применение однокомпонентной схемы химиопрофилактики при беременности и низкая приверженность к лечению. Полученные нами данные совпадают с результатами исследований, проведенных ранее [12–15]. Высокая частота коинфицирования вирусными гепатитами С и В матерей явилась дополнительным фактором перинатальной передачи ВИЧ детям [16].

Критически важным является выявление заболевания в первые недели жизни ребенка для назначения специфической терапии с целью предотвращения глубокого поражения незрелых органов и систем ребенка. Очевидно, что диагноз «ВИЧ-инфекция» большинству пациентов группы исследования был установлен поздно, что связано с нормативными актами начала 2000-х гг., в которых не регламентировались четкие сроки обследования детей с перинатальным контактом по ВИЧ-инфекции, включая детей с высоким риском заражения [17]. В Санкт-Петербурге только с 2011 г. все дети, рожденные ВИЧ-инфицированными матерями, независимо от степени риска инфицирования ВИЧ, стали проходить тестирование на ВИЧ в 1-е сутки после рождения. В настоящее время современные диагностические подходы позволяют выявить ВИЧ-инфекцию у детей, заразившихся во время беременности и родов, уже в первые дни и недели жизни: у 55–76% — при рождении и у всех детей в возрасте от 6 недель до 3 месяцев [18]. В нашем исследовании при установлении диагноза ВИЧ-инфекции у каждого 2-го ребенка уже выявлялись тяжелые нарушения иммунного статуса, а состояние 20% детей расценивалось как тяжелое. В Российской Федерации у каждого 5-го ребенка в 2017 г. ВИЧ-инфекция выявлялась на поздних стадиях, а продвинутые стадии ВИЧ-инфекции при установлении диагноза составляют 55% [18]. Согласно нашим данным, в группе исследования доля детей, у которых ВИЧ-инфекция была выявлена на продвинутых стадиях заболевания, в 2 раза ниже, несмотря на то, что они были рождены значительно раньше. Это можно объяснить, с одной стороны, активной тактикой Центра СПИД раннего скрининга контактных детей с привлечением социальных служб, органов опеки

и попечительства города, помощи некоммерческих организаций, с другой стороны — увеличением объема обследования детей в 2017 г. по сравнению с началом 2000-х гг., что позволяет выявить дополнительные проблемы со здоровьем.

Ранее опубликованные данные по срокам начала АРТ у детей, рожденных в конце прошлого столетия в РФ, отсутствуют. Известно, что детям, рожденным в более поздний период в различных регионах РФ, АРТ назначалась в возрасте 25,5 месяцев — 5 лет, что также было позднее возраста установления диагноза детям группы исследования на 3 года и более [19]. У пациентов с ППИ ВИЧ в нашем исследовании в первый год жизни лечение ВИЧ-инфекции начал получать только 1 ребенок из 10, а каждый 5-й — только в подростковом возрасте. В многочисленных исследованиях было показано, что начало АРТ в первые дни и недели жизни определяет течение ВИЧ-инфекции у детей в дальнейшей перспективе в связи со значительным снижением размера вирусных резервуаров [20], улучшением вирусологического контроля [20], функции иммунной системы и, в первую очередь, — CD4- и CD-8 лимфоцитов [21]. Отсутствие иммунологического опыта у детей приводит к формированию резервуаров ВИЧ в различных органах и тканях растущего организма, определяя нарушения его роста и развития [22]. Иммунная система в раннем возрасте поддерживает сниженную выработку цитокинов, что приводит к гиповоспалительному врожденному иммунному ответу [23]. Кроме того, реакция антител у младенцев, как правило, вначале запаздывает, имеет более низкий пик и сохраняется в течение более коротких периодов времени [24]. Это объясняет быстрое прогрессирование иммунодефицита на фоне отсутствия лечения ВИЧ-инфекции у детей, включенных в исследование. Ранее было установлено, что в период времени, предшествовавший АРТ, существовала связь между ВН ВИЧ у матери в родах и неонатальной вирусной нагрузкой до начала АРТ, когда у младенцев ВН ВИЧ в плазме была сопоставима с таковой у взрослых, не получавших лечения [25]. Динамика иммунитета матери во время беременности, передаваемый вариант гено типа ВИЧ, АРВП матери, сроки начала АРТ у младенцев и уникальная иммунная среда в раннем возрасте — все это оказывает влияние на формирование резервуара ВИЧ у детей с перинатально приобретенным ВИЧ [25].

В начале 2000-х гг. у значительной части пациентов группы исследования даже поздняя диагностика ВИЧ-инфекции не явилась показанием к началу АРТ [12]. Дети продолжали наблюдение в ЦС, в большинстве случаев не получая лечения, что стало причиной прогрессирования заболевания с развитием иммунодефицита. У некоторых

детей диагностика ВИЧ-инфекции уже на стадии серьезного поражения иммунной системы сопровождалась выжидательной тактикой: в первый год жизни лечение ВИЧ-инфекции начал получать только 1 ребенок из 10, а каждый 5-й — только в подростковом возрасте. Согласно данным международных исследований, при отсутствии АРТ 50% детей, рожденных с ВИЧ, умирают в возрасте до 2 лет. Напротив, взрослые, заразившиеся ВИЧ, обычно проживают 3 года и более без лечения. Это различие свидетельствует о том, что возраст инфицирования ВИЧ и старта АРТ является клинически значимым [26]. Высокая смертность среди детей, родившихся с ВИЧ и начинающих АРТ только после появления симптомов, свидетельствует о том, что для предотвращения прогрессирования заболевания требуется раннее начало лечения [27].

Таким образом, можно предположить, что поздняя диагностика ВИЧ-инфекции и отсроченное начало АРТ у детей и подростков с ППИ ВИЧ сопровождалось формированием резервуаров ВИЧ в различных органах и системах органов, включая нервную, сердечно-сосудистую, костно-мышечную и др. Данное обстоятельство, наряду с длительной персистенцией и репликацией ВИЧ, высокой ВН ВИЧ, хроническим ВИЧ-индуцированным воспалением, оказало неблагоприятное влияние на течение заболевания, рост и развитие детей, определило неблагоприятный прогноз заболевания в данной группе пациентов. Это подтверждают лабораторные показатели детей в динамике от момента диагностики заболевания до настоящего времени.

Нами установлена обратная корреляционная зависимость между возрастом начала АРТ у ВИЧ-инфицированных детей и степенью тяжести иммунодефицита: чем позднее начато лечение ВИЧ-инфекции, тем более тяжелое поражение иммунной системы, выражающееся в низком уровне CD4-лимфоцитов, наблюдается ($k = -0,42$, $p < 0,001$). Результаты нашего исследования совпадают с данными ранее опубликованных работ [28, 29]. Линейный характер этой взаимосвязи подтверждает важность раннего назначения АРТ для сохранения иммунологического ресурса у детей и благоприятного прогноза течения заболевания в долгосрочной перспективе. Сходство коэффициентов корреляции Спирмена и Пирсона позволяет предположить, что влияние возраста начала терапии на иммунный статус носит прогрессивный и однонаправленный характер. Полученные данные обосновывают необходимость незамедлительного начала лечения ВИЧ-инфекции у детей сразу после установления диагноза, чего не случилось в группе исследования. Старт лечения ВИЧ-инфекции у большинства детей проходил на фоне высокой вирусной нагрузки ВИЧ и прогрессиру-

ющего иммунодефицита: если при установлении диагноза иммунодефицит наблюдался у каждого 5-го ребенка, то на момент начала АРТ — уже у 2/3 пациентов. Таким образом, за время, прошедшее с установления диагноза до начала АРТ (в среднем 4 года), у большинства детей произошло прогрессирование заболевания при отсутствии лечения, а старт АРТ был поздним.

К моменту перевода пациентов во взрослую сеть наблюдения ИП в схеме АРТ получали менее 6% подростков, в основном, в связи с низкой приверженностью к АРТ и необходимостью назначения АРТ с высоким генетическим барьером, которыми отличаются препараты данной группы [30].

Наличие иммунодефицита на момент перехода во взрослую сеть наблюдения и на момент проведения исследования объясняется такими причинами, как позднее установление диагноза в подростковом возрасте и начало терапии уже на фоне существующего дефицита CD4-лимфоцитов, низкая приверженность к лечению и/или сформировавшаяся резистентность к АРВП. Похожие результаты были получены в ранее опубликованных работах [31, 32].

Скорее всего, с учетом 23 пациентов, прервавших наблюдение и лечение в Центре СПИД, количество молодых людей с иммунодефицитом и определяемой ВН ВИЧ может быть больше, что создает не только высокие риски прогрессирования ВИЧ-инфекции в отсутствие АРТ, но и распространение ВИЧ половым путем в группе сверстников.

Заключение

Причиной перинатального инфицирования ВИЧ пациентов данной группы явился низкий охват профилактическими мероприятиями в конце XX в. — начале XXI в., поведенческие и клинические особенности матерей, обусловившие значимые риски заражения детей (высокая частота потребления ПАВ и ко-инфицирования ВГС, низкая приверженность к наблюдению и лечению при беременности). Отсутствие четких регламентированных сроков раннего тестирования на ВИЧ у детей обусловило позднюю диагностику заболевания, а тактика в отношении показаний к началу лечения носила выжидательный характер, что обусловило поздний старт АРТ у значительной части детей уже на фоне прогрессирующего иммунодефицита. Отсроченное начало АРТ у многих пациентов группы исследования сочетается с длительным применением метаболически небезразличных препаратов, которые они получают с детства. Последнее обстоятельство оказало влияние на приверженность к наблюдению и лечению в подростковом возрасте, а также обусловило низкую приверженность к лечению после

перехода во взрослую сеть наблюдения. Несмотря на большую длительность заболевания, усталость от приема АРВП, сложности подросткового и молодого возраста, 3/4 пациентов с ППИ ВИЧ характеризуются приемом назначенных антиретровирусных препаратов с хорошей приверженностью. Тем не менее, при пожизненном их приеме существует высокий риск появления группы молодых людей с субоптимальным уровнем приверженности и неполным клиническим, вирусологическим, иммунологическим эффектом, что и показали результаты проведенного анализа. Таким образом, молодых людей с ППИ ВИЧ можно выделить в особую группу пациентов, так как длительность заболевания равна их возрасту, рост и развитие детей происходили на фоне хронического ВИЧ-индуцированного воспаления, у многих — высокой вирусной нагрузки ВИЧ в крови, иммунодефицита, формирования вирусных резервуаров в связи с отсроченным назначением АРВП, а также наличием неустойчивой приверженности к наблюдению и лечению у части совершеннолетних пациентов. В связи с этим молодые люди с ППИ ВИЧ нуждаются в дополнительных мерах медицинской и психологической поддержки, социального сопровождения, выборе эффективных и безопасных АРВП и помощи для поддержания приверженности к лечению.

Литература

1. Ладная Н.Н., Покровский В.В., Соколова Е.В. Распространенность ВИЧ-инфекции среди детей и подростков в Российской Федерации в 2023 г. // Актуальные вопросы ВИЧ-инфекции у детей: материалы международной научно-практической конференции. — Санкт-Петербург: Человек и его здоровье, 2024. — С. 23–31.
2. Тереньтева Ж.В., Воронин Е.Е., Садовникова В.Н. Дети, рожденные ВИЧ-инфицированными матерями на территориях Российской Федерации (1996–2006 годы). Проведение перинатальной профилактики ВИЧ-инфекции: информационный бюллетень. — 2007. — 32 с.
3. Латышева И.Б., Воронин Е.Е. Дети и ВИЧ-инфекция в Российской Федерации // Актуальные вопросы ВИЧ-инфекции у детей: сборник материалов Международной научно-практической конференции. — Санкт-Петербург: Человек и его здоровье, 2024. — С. 3–7.
4. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS). Global HIV statistics. — 2023. — URL: <https://www.unaids.org> (дата обращения: 29.06.2025). — Текст: электронный.
5. Самарина А.В., Беляков Н.А. Реализация подходов по снижению перинатальной передачи ВИЧ // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. — 2014. — Т. 6, № 2. — С. 7–12.
6. Global temporal changes in the proportion of children with advanced disease at the start of combination antiretroviral therapy / K. Panayidou [et al.] // Journal of the International AIDS Society. — 2018. — Vol. 21, № 11. — Art. e25200.
7. Performance of HIV-1 DNA or HIV-1 RNA tests for early diagnosis of perinatal HIV-1 infection during anti-retroviral prophylaxis / M. Burgard [et al.] // The Journal of Pediatrics. — 2012. — Vol. 160, № 1. — P. 60–66.
8. 1993 Revised Classification System for HIV Infection and Expanded Surveillance Case Definition for AIDS Among Adolescents and Adults // MMWR Recomm. Rep. 1992. Vol. 41, RR-17. P. 1–19.
9. Покровский В.И., Ермак Т.Н., Беляева В.В. ВИЧ-инфекция: клиника, диагностика и лечение. — Москва: ГЭОТАР-МЕД, 2003. — 488 с.
10. Афонина Л.Ю. ВИЧ-ассоциированные состояния у детей: актуальные вопросы в клинической практике / Л.Ю. Афонина [и др.] // Актуальные вопросы ВИЧ-инфекции. Охрана здоровья матери и ребенка: материалы международной научно-практической конференции. — Санкт-Петербург: Человек и его здоровье, 2021. — С. 15–39.
11. ВИЧ-инфекция у детей. Клинические рекомендации МЗ РФ / Национальная ассоциация специалистов по профилактике, диагностике и лечению ВИЧ-инфекции. 2024, 176с.
12. Рахманова А.Г. ВИЧ-инфекция у детей / А.Г. Рахманова, Е.Е. Воронин, Ю.А. Фомин. — Санкт-Петербург: Питер, 2003. — С. 14–25.
13. Женщина, ребенок и ВИЧ / под ред. Н.А. Белякова, Н.Ю. Рахманиной, А.Г. Рахмановой. — Санкт-Петербург: Балтийский медицинский образовательный центр, 2012. — 599 с. — (Библиотека журнала «ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии»).
14. Хоффман К. Лечение ВИЧ-инфекции 2011 / К. Хоффман, Ю.К. Рокштро. — Москва: Р. Валент, 2012. — 150 с.
15. Paediatric European Network for Treatment of AIDS (PENTA) guidelines for treatment of paediatric HIV-1 infection 2015 / A. Bamford [et al.] // HIV Medicine. — 2015. — Vol. 16, Suppl. 1. — P. 1–77.
16. Гутова Л.В., Ястребова Е.Б. Клинико-иммунологическая характеристика женщин репродуктивного возраста, инфицированных ВИЧ и ВИЧ/ВГС // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. — 2016. — Т. 8, № 4. — С. 86.
17. Латышева И.Б., Воронин Е.Е. ВИЧ-инфекция у детей в Российской Федерации // Актуальные вопросы ВИЧ-инфекции. Охрана здоровья детей с ВИЧ-инфекцией: материалы Международной научно-практической конференции. — Санкт-Петербург, 2018. — С. 10–15.
18. Афонина Л. Ю., Воронин Е. Е. Совершенствование ранней диагностики ВИЧ-инфекции у детей // Международная научно-практическая конференция «Актуальные вопросы ВИЧ-инфекции. Охрана здоровья детей с ВИЧ-инфекцией в рамках реализации программы "Десятилетие детства в России"»: материалы. — Санкт-Петербург, 2018. — С. 12–15.
19. Додонов К. Н. Современная лабораторная диагностика и мониторинг антиретровирусной терапии у детей с перинатальной ВИЧ-инфекцией в России // Детские инфекции. 2011. №2. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennaya-laboratornaya-diagnostika-i-monitoring-antiretrovirusnoy-terapii-u-detey-s-perinatalnoy-vich-infektsiy-v-rossii> (дата обращения: 18.09.2025).
20. Shearer W.T. Viral load and disease progression in infants infected with human immunodeficiency virus type 1 / W.T. Shearer [et al.] // New England Journal of Medicine. — 1997. — Vol. 336. — P. 1337–1342.
21. Reactivity of routine HIV antibody tests in children who initiated antiretroviral therapy in early infancy / H. Payne [et al.] // Lancet Infectious Diseases. — 2015. — Vol. 15. — P. 803–809.
22. Katusiime M.G. HIV-persistence in children during suppressive ART / M.G. Katusiime [et al.] // Viruses. — 2021. — Vol. 13, № 6. — Art. 1134.
23. Aristizábal B, González Á. Innate immune system. In: Anaya JM, Shoenfeld Y, Rojas-Villarraga A, et al., editors. Autoimmunity: From Bench to Bedside [Internet]. Bogota (Colom-

bia): El Rosario University Press; 2013 Jul 18. Chapter 2. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459455/>

24. Tobin NH, Aldrovandi GM. Immunology of pediatric HIV infection. *Immunol Rev.* 2013 Jul;254(1):143-69. doi: 10.1111/imr.12074. PMID: 23772619; PMCID: PMC3737605.

25. Gilleece, D.Y., Tariq, D.S., Bamford, D.A., Bhagani, D.S., Byrne, D.L., Clarke, D.E., Clayden, M.P., Lyall, D.H., Metcalfe, D.R., Palfreeman, D.A., Rubinstein, D.L., Sonecha, M.S., Thorley, D.L., Tookey, D.P., Tosswill, M.J., Utting, M.D., Welch, D.S. and Wright, M.A. (2019), British HIV Association guidelines for the management of HIV in pregnancy and postpartum 2018. *HIV Med.* 20: s2-s85. <https://doi.org/10.1111/hiv.12720>

26. Shiao S, Strehlau R, Technau KG, Patel F, Arpadi SM, Coovadia A, Abrams EJ, Kuhn L. Early age at start of antiretroviral therapy associated with better virologic control after initial suppression in HIV-infected infants. *AIDS.* 2017 Jan 28;31(3):355-364. doi: 10.1097/QAD.0000000000001312. PMID: 27828785; PMCID: PMC5233647.

27. Consolidated Guidelines on HIV Prevention, Testing, Treatment, Service Delivery and Monitoring: Recommendations for a Public Health Approach [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2021 Jul. 4. ANTIRETROVIRAL THERAPY. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK572730/>

28. Roeder JM, Muenchhoff M, Goulder PJ. Immune activation and paediatric HIV-1 disease outcome. *Curr Opin HIV AIDS.* 2016 Mar;11(2):146-55. doi: 10.1097/COH.0000000000000231. PMID: 26679413; PMCID: PMC4745133.

29. Rate of decline in CD4 count in HIV patients not on antiretroviral therapy / S. Patrikar [et al.] // Medical Journal of Armed Forces India. — 2014. — Vol. 70. — P. 134–138.

30. van Maarseveen N, Boucher C. Resistance to protease inhibitors. In: Geretti AM, editor. *Antiretroviral Resistance in Clinical Practice.* London: Mediscript; 2006. Chapter 3. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK2250/>

31. Global temporal changes in the proportion of children with advanced disease at the start of combination antiretroviral therapy / K. Panayidou [et al.] // Journal of the International AIDS Society. — 2018. — Vol. 21, № 11. — Art. e25200.

32. Воронин Е.Е. Современные подходы к антиретровирусной терапии у детей с перинатальной ВИЧ-инфекцией / Е.Е. Воронин, И.Б. Латышева // Детские инфекции. — 2021. — Т. 20, № 4. — С. 5–10.

References

1. Ladnaya N.N., Pokrovskij V.V., Sokolova E.V. Rasprostranennost' VICH-infekcii sredi detej i podrostkov v Rossijskoj Federacii v 2023 g. // Aktual'nye voprosy VICH-infekcii u detej: materialy mezhdunarodnoj nauchno-prakticheskoy konferencii. — Sankt-Peterburg: CHelovek i ego zdorov'e, 2024. — S. 23–31.

2. Teren'teva ZH.V., Voronin E.E., Sadovnikova V.N. Deti, rozhdennye VICH-inficirovannymi materyami na territoriyah Rossijskoj Federacii (1996–2006 gody). Provedenie perinatal'noj profilaktiki VICH-infekcii: informacionnyj byulleten'. — 2007. — 32 s.

3. Latysheva I.B., Voronin E.E. Deti i VICH-infekciya v Rossijskoj Federacii // Aktual'nye voprosy VICH-infekcii u detej: sbornik materialov Mezhdunarodnoj nauchno-prakticheskoy konferencii. — Sankt-Peterburg: CHelovek i ego zdorov'e, 2024. — S. 3–7.

4. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS). Global HIV statistics. — 2023. — URL: <https://www.unaids.org> (дата обращения: 29.06.2025). — Текст: электронный.

5. Samarina A.V., Belyakov N.A. Realizaciya podhodov po snizheniyu perinatal'noj peredachi VICH // VICH-infekciya i immunosupressii. — 2014. — Т. 6, № 2. — С. 7–12

6. Global temporal changes in the proportion of children with advanced disease at the start of combination antiretroviral therapy / K. Panayidou [et al.] // Journal of the International AIDS Society. — 2018. — Vol. 21, № 11. — Art. e25200.

7. Performance of HIV-1 DNA or HIV-1 RNA tests for early diagnosis of perinatal HIV-1 infection during anti-retroviral prophylaxis / M. Burgard [et al.] // The Journal of Pediatrics. — 2012. — Vol. 160, № 1. — P. 60–66.

8. 1993 Revised Classification System for HIV Infection and Expanded Surveillance Case Definition for AIDS Among Adolescents and Adults // MMWR Recomm. Rep. 1992. Vol. 41, RR-17. P. 1–19.

9. Pokrovskij V.I., Ermak T.N., Belyaeva V.V. VICH-infekciya: klinika, diagnostika i lechenie. — Moskva: GEOTAR-MED, 2003. — 488 s.

10. Afonina L.YU. VICH-associirovannye sostoyaniya u detej: aktual'nye voprosy v klinicheskoy praktike / L.YU. Afonina [i dr.] // Aktual'nye voprosy VICH-infekcii. Ohrana zdorov'ya materi i rebenka: materialy mezhdunarodnoj nauchno-prakticheskoy konferencii. — Sankt-Peterburg: CHelovek i ego zdorov'e, 2021. — S. 15–39.

11. VICH-infekciya u detej. Klinicheskie rekomendacii MZ RF / Nacional'naya associaciya specialistov po profilaktike, diagnostike i lecheniyu VICH-infekcii. 2024, 176s.

12. Rahmanova A.G. VICH-infekciya u detej / A.G. Rahmanova, E.E. Voronin, YU.A. Fomin. — Sankt-Peterburg: Piter, 2003. — S. 14–25.

13. Zhenshchina, rebenok i VICH / pod red. N.A. Belyakova, N.YU. Rahmaninoy, A.G. Rahmanovoj. — Sankt-Peterburg: Baltijskij medicinskij obrazovatel'nyj centr, 2012. — 599 s. — (Biblioteka zhurnala «VICH-infekciya i immunosupressii»).

14. Hoffman K. Lechenie VICH-infekcii 2011 / K. Hoffman, YU.K. Rokshtro. — Moskva: R. Valent, 2012. — 150 s.

15. Paediatric European Network for Treatment of AIDS (PENTA) guidelines for treatment of paediatric HIV-1 infection 2015 / A. Bamford [et al.] // HIV Medicine. — 2015. — Vol. 16, Suppl. 1. — P. 1–77.

16. Gutova L.V., Yastrebova E.B. Kliniko-immunologicheskaya harakteristika zhenshchin reproduktivnogo vozrasta, inficirovannyh VICH i VICH/VGS // VICH-infekciya i immunosupressii. — 2016. — Т. 8, № 4. — С. 86.

17. Latysheva I.B., Voronin E.E. VICH-infekciya u detej v Rossijskoj Federacii // Aktual'nye voprosy VICH-infekcii. Ohrana zdorov'ya detej s VICH-infekciy: materialy Mezhdunarodnoj nauchno-prakticheskoy konferencii. — Sankt-Peterburg, 2018. — S. 10–15.

18. Afonina L. YU., Voronin E. E. Sovershenstvovanie rannej diagnostiki VICH-infekcii u detej // Mezhdunarodnaya nauchno-prakticheskaya konferenciya «Aktual'nye voprosy VICH-infekcii. Ohrana zdorov'ya detej s VICH-infekciy v ramkah realizacii programmy "Desyatiletie detstva v Rossii"»: materialy. — Sankt-Peterburg, 2018. — S. 12–15.

19. Dodonov K. N. Sovremennaya laboratornaya diagnostika i monitoring antiretrovirusnoj terapii u detej s perinatal'noj VICH-infekciy v Rossii // Detskie infekcii. 2011. №2. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennaya-laboratornaya-diagnostika-i-monitoring-antiretrovirusnoj-terapii-u-detey-s-perinatalnoy-vich-infektsiyei-v-rossii> (data obrashcheniya: 18.09.2025).

20. Shearer W.T. Viral load and disease progression in infants infected with human immunodeficiency virus type 1 / W.T. Shearer [et al.] // New England Journal of Medicine. — 1997. — Vol. 336. — P. 1337–1342.

21. Reactivity of routine HIV antibody tests in children who initiated antiretroviral therapy in early infancy / H. Payne [et al.] // Lancet Infectious Diseases. — 2015. — Vol. 15. — P. 803–809.

22. Katusiime M.G. HIV-persistence in children during suppressive ART / M.G. Katusiime [et al.] // *Viruses*. — 2021. — Vol. 13, № 6. — Art. 1134.
23. Aristizábal B, González Á. Innate immune system. In: Anaya JM, Shoenfeld Y, Rojas-Villarraga A, et al., editors. *Autoimmunity: From Bench to Bedside* [Internet]. Bogota (Colombia): El Rosario University Press; 2013 Jul 18. Chapter 2. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459455/>
24. Tobin NH, Aldrovandi GM. Immunology of pediatric HIV infection. *Immunol Rev*. 2013 Jul;254(1):143-69. doi: 10.1111/imr.12074. PMID: 23772619; PMCID: PMC3737605.
25. Gilleece, D.Y., Tariq, D.S., Bamford, D.A., Bhagani, D.S., Byrne, D.L., Clarke, D.E., Clayden, M.P., Lyall, D.H., Metcalfe, D.R., Palfreeman, D.A., Rubinstein, D.L., Sonecha, M.S., Thorley, D.L., Tookey, D.P., Tosswill, M.J., Utting, M.D., Welch, D.S. and Wright, M.A. (2019), British HIV Association guidelines for the management of HIV in pregnancy and postpartum 2018. *HIV Med*, 20: s2-s85. <https://doi.org/10.1111/hiv.12720>
26. Shiao S, Strehlau R, Technau KG, Patel F, Arpadi SM, Coovadia A, Abrams EJ, Kuhn L. Early age at start of antiretroviral therapy associated with better virologic control after initial suppression in HIV-infected infants. *AIDS*. 2017 Jan 28;31(3):355-364. doi: 10.1097/QAD.0000000000001312. PMID: 27828785; PMCID: PMC5233647.
27. Consolidated Guidelines on HIV Prevention, Testing, Treatment, Service Delivery and Monitoring: Recommendations for a Public Health Approach [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2021 Jul. 4, Antiretroviral therapy. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK572730/>
28. Roeder JM, Muenchhoff M, Goulder PJ. Immune activation and paediatric HIV-1 disease outcome. *Curr Opin HIV AIDS*. 2016 Mar;11(2):146-55. doi: 10.1097/COH.0000000000000231. PMID: 26679413; PMCID: PMC4745133.
29. Rate of decline in CD4 count in HIV patients not on antiretroviral therapy / S. Patrikar [et al.] // *Medical Journal of Armed Forces India*. — 2014. — Vol. 70. — P. 134–138.
30. van Maarseveen N, Boucher C. Resistance to protease inhibitors. In: Geretti AM, editor. *Antiretroviral Resistance in Clinical Practice*. London: Mediscript; 2006. Chapter 3. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK2250/>
31. Global temporal changes in the proportion of children with advanced disease at the start of combination antiretroviral therapy / K. Panayidou [et al.] // *Journal of the International AIDS Society*. — 2018. — Vol. 21, № 11. — Art. e25200.
32. Voronin E.E. Sovremennye podhody k antiretrovirusnoj terapii u detej s perinatal'noj VICH-infekciej / E.E. Voronin, I.B. Latysheva // *Detskie infekcii*. — 2021. — Т. 20, № 4. — S. 5–10.

Авторский коллектив:

Самарина Анна Валентиновна — заведующая отделением материнства и детства Центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями; профессор кафедры социально значимых инфекций и фтизиопульмонологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова, д.м.н., доцент; e-mail: avsamarina@mail.ru

Сергеа Эмануэль Жозевич — врач-инфекционист Центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями; врач-терапевт 9-го дифференциально-диагностического отделения для взрослых Федерального научно-клинического центра инфекционных болезней; e-mail: do-one@yandex.ru

Абрамова Ирина Алексеевна — врач-инфекционист Санкт-Петербургского центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями; тел.: 8(812)407-83-14, e-mail: irina.abramova.76@mail.ru

Дылдина Наталия Сергеевна — врач-педиатр Санкт-Петербургского центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями; тел.: 8(812)407-83-14, e-mail: dyldina.natali@mail.ru

Фертих Елена Киямилевна — врач-инфекционист Санкт-Петербургского центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями; тел.: 8(812)407-83-14, e-mail: voropaevaen@bk.ru

Виноградова Татьяна Николаевна — главный врач Санкт-Петербургского центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, к.м.н.; e-mail: vino75@mail.ru



ОПЫТ ЭКСПРЕСС-ДИАГНОСТИКИ ОСТРОГО СТРЕПТОКОККОВОГО ТОНЗИЛЛОФАРИНГИТА В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

С.А. Гордеева¹, Н.С. Изякова¹, Д.А. Гусев^{1,2}

¹ Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина, Санкт-Петербург, Россия

² Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия

The experience of rapid diagnostics for acute Streptococcal tonsillopharyngitis in clinical practice

S.A. Gordееva¹, N.S. Izyakova¹, D.A. Gusev^{1,2}

¹ Clinical Infectious Hospital named after S.P. Botkin, Saint Petersburg, Russia

² National Medical Research Centre named after V.A. Almazov, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Бета-гемолитический стрептококк группы А является возбудителем острых тонзиллофарингитов, а также инфекций иной локализации, среди которых наиболее часто встречаются кожные инфекции, флегмоны, рожа и сепсис. Рост числа случаев инфекций, в том числе инвазивных форм, вызванных бета-гемолитическим стрептококком группы А, подчеркивает важность рутинной этиологической диагностики на ранних этапах, что позволяет своевременно и обоснованно начать лечение антибактериальными препаратами и избежать возможных осложнений.

Иммунохроматографические экспресс-тесты, обладая высокими показателями чувствительности и специфичности (95–97 %), способствуют быстрому и качественному выявлению антигена бета-гемолитического стрептококка группы А в мазке из ротоглотки.

Цель: валидация экспресс-тест-системы для выявления бета-гемолитического стрептококка группы А (*Streptococcus pyogenes*) в мазках из ротоглотки у пациентов с подозрением на стрептококковый тонзиллофарингит методом иммунохроматографического анализа «РАПИД-Стрептококк-А-ИХА» с определением ее диагностических характеристик (чувствительность, специфичность, перекрестная реактивность с *Streptococcus agalactiae*).

Материалы и методы: исследование проводилось на биообразцах — мазках из ротоглотки, полученных от пациентов с клиническими признаками бактериального острого тонзиллофарингита. Было апробировано 34 экспресс-тест-систем для выявления бета-гемолитического стрептококка группы А «РАПИД-Стрептококк-А-ИХА» на 28 образцах с разными значениями колониеобразующих единиц бета-гемолитического стрептококка группы А и 6 образцах сравнения. Исследование проводилось в 2 этапа. На первом этапе проводилось формирование выборки образцов согласно плану исследования и определение значения КОЕ в образцах. На втором этапе выполнялось тестирование биообразцов с использованием апробируемых экспресс-тестов и регистрировались полученные результаты.

Abstract

Group A streptococcus (GAS) is the leading bacterial cause of acute tonsillopharyngitis, as well as infections in other locations, most commonly skin infections, phlegmon, and erysipelas. It is important to start early specific antibacterial therapy in a timely manner especially to prevent possible complications.

Rapid antigen tests have high sensitivity and specificity (95–97 %), facilitate the rapid and accurate detection of GAS antigen in throat swabs.

Objective: validation of the rapid test "RAPID-Streptococcus-A-LF" for detecting GAS (*Streptococcus pyogenes*) antigen in throat swabs from patients with suspected Streptococcal tonsillopharyngitis using the RAPID-Streptococcus-A-LF immunochromatographic assay and to determine its diagnostic characteristics (sensitivity, specificity, and cross-reactivity with *Streptococcus agalactiae*).

Materials and Methods: sample type — throat swabs from patients with acute tonsillopharyngitis. 34 rapid antigen tests "RAPID-Streptococcus-A-LF" were tested on 28 samples with different colony-forming unit (CFU) counts of GAS and 6 comparison samples. The study was performed in two phases: the first phase involved sample selection according to the study plan and determination of CFU values in the samples, while the second phase included testing biological samples on the antigen tests and recording the results.

Results: the "RAPID-Streptococcus-A-LF" antigen test showed high diagnostic sensitivity (93–100 %) and specificity (100 %) similar to the leading imported tests on Russian market.

Conclusion: rapid testing, as an auxiliary method for detecting GAS, can significantly optimize the diagnostic algorithm for acute tonsillopharyngitis, ensuring timely etiotropic treatment of GAS infection and reducing the incidence of unnecessary antibiotic therapy.

Результаты: по результатам проведенных испытаний набор реагентов «РАПИД-Стрептококк-А-ИХА» показал высокие показатели диагностической чувствительности (93–100 %) и специфичности (100 %), сопоставимые с показателями ведущих международных аналогов.

Заключение: проведение экспресс-тестирования как вспомогательного метода выявления бета-гемолитического стрептококка группы А способно существенно оптимизировать диагностический алгоритм при острых тонзиллофарингитах, обеспечивая своевременную этиотропную терапию инфекции и снизить частоту необоснованной антибиотикотерапии.

Ключевые слова: бета-гемолитический стрептококк группы А, *Streptococcus pyogenes*, острый тонзиллофарингит, экспресс-тест, иммунохроматографический анализ.

Введение

Острый тонзиллофарингит (ОТФ) — это инфекционное воспаление слизистой оболочки и лимфатических структур ротоглотки (небные миндалины, лимфоидные фолликулы задней стенки глотки), которое является одним из наиболее распространенных типов инфекций дыхательных путей [1]. В большинстве случаев ОТФ имеет вирусную этиологию, бактериальный возбудитель выявляется в 5–17% случаев, при этом доминирующим по частоте является бета-гемолитический стрептококк группы А (БГСА) [2].

БГСА относится к числу наиболее клинически значимых представителей рода *Streptococcus*. Ассоциированные с БГСА инфекции характеризуются широким спектром клинических проявлений и варьируют по степени тяжести: это локальные инфекции с более предсказуемым течением, наиболее распространенные в амбулаторной практике, и генерализованные инвазивные инфекции, вызванные стрептококком группы А (*invasive group A streptococcus*, iGAS) [3]. Стрептококковые инфекции могут иметь ограниченный характер с манифестацией в виде поверхностных воспалительных поражений кожи и слизистых оболочек или приводить к развитию воспалительной реакции глубоких тканей с угрозой бактериемии и тяжелых осложнений в виде гематогенного распространения инфекции в различные органы. Среди БГСА-ассоциированных инфекций часто встречаются кожные поражения, флегмоны и рожа, воспалительные заболевания ротоглотки, а также скарлатина. При этом своевременная диагностика и оперативно подобранная терапия БГСА-ассоциированных инфекций имеют высокое значение для состояния пациента [4–13]. Помимо этого, БГСА способен вызывать тяжелые вторичные заболевания, такие как септицемия, эндокардит, пневмония, угрожающие летальным исходом [14, 15].

Key words: group A beta-hemolytic streptococcus, *Streptococcus pyogenes*, acute tonsillopharyngitis, rapid antigen test, immunochromatographic analysis

ОТФ, ассоциированный с БГСА, чаще встречается в зимний и ранний весенний периоды в детской популяции от 3 до 15 лет, составляя 15–37% случаев. У взрослых данный показатель варьирует от 5 до 15% случаев [16–22]. Тенденция к увеличению распространения ассоциированных с БГСА инфекций подчеркивает важность ранней рутинной этиологической диагностики, что позволяет своевременно начать лечение с обоснованным назначением антибактериальной терапии (АБТ) и, соответственно, снизить риск распространения заболевания, сократить продолжительность инфекции и уменьшить частоту гнойных осложнений, таких как перитонзиллярный абсцесс [23–25].

Согласно клиническим рекомендациям Министерства здравоохранения Российской Федерации, пациентам с клинической картиной ОТФ в возрасте старше 3 лет до начала лечения рекомендуется определение антигена стрептококка группы А (*S. pyogenes*) путем иммунохроматографического экспресс-исследования мазка из зева (уровень убедительности рекомендаций А, уровень достоверности доказательств — 1) и/или проведение бактериологического исследования отделяемого из зева (уровень убедительности рекомендаций С, уровень достоверности доказательств — 5) [16].

Выполнение классического бактериологического исследования экономически затратно, требует до 72 ч ожидания результата, тогда как экспресс-тестирование на антиген стрептококка группы А (*S. pyogenes*) предполагает получение ответа в течение 5–15 мин, не требует дополнительного оборудования и проводится в непосредственной близости к пациенту. Таким образом, раннее экспресс-тестирование с последующим проведением культурального исследования для некоторых категорий пациентов является современной тенденцией в диагностике ОТФ [16].

Наличие необнаруженного патогена при тонзиллите значительно повышает риск развития жизнеугрожающих осложнений, в том числе iGAS-инфекций, увеличивает вероятность постинфекционных иммуноопосредованных осложнений, а также усложняет своевременный подбор эффективного лечения; это обуславливает важность быстрой и точной диагностики с помощью экспресс-тестирования. В то же время, учитывая проблему антибиотикорезистентности, проведение экспресс-тестирования на наличие БГСА оправдано для обоснованного назначения антибиотиков и предотвращения их нежелательного использования при вирусных тонзиллитах и фарингитах [23].

Таким образом, экспресс-тестирование на стрептококковую инфекцию является важным компонентом комплексной лабораторной диагностики ОТФ. Одним из доступных в рутинной практике диагностических решений является отечественная разработка — экспресс-тест для качественного выявления БГСА в мазке из ротоглотки у пациентов с подозрением на ОТФ методом иммунохроматографического анализа «РАПИД-Стрептококк-А-ИХА», диагностические характеристики которого требуют проверки в условиях реальной клинической практики.

Цель исследования — валидация прототипа экспресс-тест-системы «РАПИД-Стрептококк-А-ИХА» для выявления БГСА (*S. pyogenes*) с определением его диагностических характеристик (чувствительность, специфичность, перекрестная реактивность с *S. agalactiae*).

Задачи исследования — определить диагностические характеристики и предел детекции (минимальную концентрацию БГСА) валидируемого прототипа экспресс-теста с использованием единиц измерения КОЕ (колониеобразующие единицы) как концентрации БГСА в анализируемом образце.

Материалы и методы исследования

В период с 23.10.2023 по 15.12.2023 на базе Централизованной бактериологической лаборатории Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина были проведены испытания набора реагентов «Экспресс-тест для качественного выявления антигена БГСА в мазке из ротоглотки человека методом иммунохроматографического анализа «РАПИД-Стрептококк-А-ИХА» производства ООО «Рапид Био» (Россия).

Исследование проводилось для пациентов с клиническими признаками бактериального ОТФ. Перед взятием биологического образца с каждым пациентом была подписана Форма до-

бровольного информированного согласия. Все идентификационные данные поступивших образцов были скрыты.

В исследовании было апробировано 34 экспресс-тест-систем «РАПИД-Стрептококк-А-ИХА» на 28 образцах с разными значениями КОЕ БГСА и 6 образцах сравнения (табл. 1). Образцы мазков из ротоглотки, полученные от пациентов с клиническими признаками бактериального ОТФ, были предварительно подтверждены на наличие БГСА (*S. pyogenes*) культуральным (бактериологическим) методом с использованием колумбийского агара с налidikсовой кислотой и бараньей кровью. Идентификация микроорганизмов проводилась методом масс-спектрометрии «Vitek-MS» производства Biomerieux (Франция).

Таблица 1

Методология выявления БГСА с помощью экспресс-тест-систем

Группы образцов	Значения КОЕ в образцах	Количество образцов
Основная 1 (БГСА)	10 ⁷	10
Основная 2 (БГСА)	10 ⁶	10
Основная 3 (БГСА)	10 ⁵	10
Основная 4 (БГСА)	10 ⁴	10
Основная 5 (БГСА)	10 ³	4
Сравнения 6 (<i>S. Agalactiae</i>)	—	3
Сравнения 7 (отрицательный)	—	3

В ходе проведения испытаний определены диагностическая чувствительность (истинно положительные результаты / всего больных × 100%), диагностическая специфичность (истинно отрицательные результаты / всего здоровых × 100%), перекрестная реактивность апробируемого прототипа медицинского изделия с применением единиц измерения КОЕ как концентрации БГСА в анализируемом образце.

Исследование проводилось в 2 этапа. На первом этапе исследования осуществлялось формирование выборки образцов согласно плану исследования и определение значения КОЕ в образцах. На втором этапе проводилось тестирование биологических образцов на апробируемых экспресс-тестах с последующей регистрацией результатов.

У каждого пациента забиралось по 2 образца — мазка со слизистой оболочки миндалин и ротоглотки разными зонд-тампонами. В Централизованной бактериологической лаборатории осуществлялся посев одного из образцов на чашке с кровяным агаром согласно принятым локальным процедурам. После посева на чашку первого образца зонд-тампон утилизировался. Второй образец не высе-

вался и хранился в холодильнике при +4°C до момента получения результатов посева (около 24 ч).

После получения результатов посева (бактериальный рост с определенным значением КОЕ) второй образец, хранившийся при +4°C, использовался для проведения валидации прототипа экспресс-теста согласно групповому разделению, приведенному в таблице 1.

Согласно инструкции по применению набора реагентов «РАПИД-Стрептококк-А-ИХА», интерпретация полученных данных включала положительный, отрицательный и недействительный результаты.

Отрицательный результат регистрировался при появлении в тестовом окне только контрольной полосы С, при этом окрашивание тестовой полосы Т не происходило.

Положительный результат регистрировался при появлении в тестовом окне 2 окрашенных полос: контрольной полосы С и тестовой полосы Т. При этом любую степень интенсивности окраски

тестовой полосы расценивали как положительный результат.

Недействительный результат регистрировался при отсутствии в тестовом окне контрольной полосы С независимо от наличия тестовой полосы Т.

Результаты исследования

В соответствии с поставленными задачами в рамках данного исследования была проведена постановка подобранных биообразцов на прототипах экспресс-тест-системы для определения БГСА (*S. Pyogenes*).

Данные о биообразцах, количественных значениях КОЕ, а также результаты постановок на наборе «РАПИД-Стрептококк-А-ИХА» представлены в таблице 2 и на рисунке.

Диагностические характеристики набора реагентов «РАПИД-Стрептококк-А-ИХА», полученные по результатам проведенных испытаний, представлены в таблице 3.

Таблица 2

Результаты сравнения бактериологических исследований на *S. pyogenes* в биообразцах с учетом количественных значений КОЕ и выявления антигена БГСА на экспресс-тесте «РАПИД-Стрептококк-А-ИХА»

№	Группа	Характеристики образца (КОЕ)	Результаты «РАПИД-Стрептококк-А-ИХА»
1	5	<i>S. pyogenes</i> 10 ³	Положительно
2	6	<i>S. agalactiae</i>	Отрицательно
3	3	<i>S. pyogenes</i> 10 ⁵	Положительно
4	4	<i>S. pyogenes</i> 10 ⁴	Положительно
5	3	<i>S. pyogenes</i> 10 ⁵	Положительно
6	4	<i>S. pyogenes</i> 10 ⁴	Положительно
7	4	<i>S. pyogenes</i> 10 ⁴	Положительно
8	3	<i>S. pyogenes</i> 10 ⁵	Положительно
9	3	<i>S. pyogenes</i> 10 ⁵	Положительно
10	5	<i>S. pyogenes</i> 10 ³	Отрицательно
11	3	<i>S. pyogenes</i> 10 ⁵	Положительно
12	3	<i>S. pyogenes</i> 10 ⁵	Положительно
13	4	<i>S. pyogenes</i> 10 ⁴	Положительно
14	2	<i>S. pyogenes</i> 10 ⁶	Положительно
15	1	<i>S. pyogenes</i> 10 ⁷	Положительно
16	3	<i>S. pyogenes</i> 10 ⁵	Положительно
17	1	<i>S. pyogenes</i> 10 ⁷	Положительно
18	5	<i>S. pyogenes</i> 10 ³	Положительно
19	2	<i>S. pyogenes</i> 10 ⁶	Положительно
20	2	<i>S. pyogenes</i> 10 ⁶	Положительно
21	4	<i>S. pyogenes</i> 10 ⁴	Отрицательно
22	1	<i>S. pyogenes</i> 10 ⁷	Положительно
23	1	<i>S. pyogenes</i> 10 ⁷	Положительно
24	1	<i>S. pyogenes</i> 10 ⁷	Положительно

№	Группа	Характеристики образца (КОЕ)	Результаты «РАПИД-Стрептококк-А-ИХА»
25	2	<i>S. pyogenes</i> 10 ⁶	Положительно
26	4	<i>S. pyogenes</i> 10 ⁴	Положительно
27	1	<i>S. pyogenes</i> 10 ⁷	Положительно
28	2	<i>S. pyogenes</i> 10 ⁶	Положительно
29	2	<i>S. pyogenes</i> 10 ⁶	Положительно
30	6	<i>S. agalactiae</i>	Отрицательно
31	6	<i>S. agalactiae</i>	Отрицательно
32	7	Здоровый доброволец	Отрицательно
33	7	Здоровый доброволец	Отрицательно
34	7	Здоровый доброволец	Отрицательно



Рис. Результаты выявления антигена БГСА с использованием экспресс-теста «РАПИД-Стрептококк-А-ИХА»: С — контрольная полоса, Т — тестовая полоса; окрашивание только контрольной полосы С — отрицательный результат, окрашивание контрольной полосы С и тестовой полосы Т — положительный результат

Таблица 3

**Диагностические характеристики
экспресс-теста «РАПИД-Стрептококк-А-ИХА»**

Диагностическая чувствительность	10 ³ КОЕ (93,3%), 10 ⁴ КОЕ (96,2%), 10 ⁵ КОЕ (100,0%), 10 ⁶ КОЕ (100,0%), 10 ⁷ КОЕ (100,0%)
Диагностическая специфичность	100%
Перекрестная реактивность	Стрептококк группы В (<i>S. agalactiae</i>) не обнаружен

Полученные результаты продемонстрировали высокую диагностическую чувствительность и специфичность экспресс-теста «РАПИД-Стрептококк-А-ИХА», сопоставимые с показателями ведущих международных аналогов.

Обсуждение

ОТФ является одним из наиболее распространенных типов инфекций дыхательных путей [1, 2]. Несмотря на доминирование в структуре заболевания случаев вирусной этиологии, бактериальные острые тонзиллиты имеют высокую распространенность, в особенности у детей 3–15 лет. Одним из наиболее часто встречающихся возбудителей бактериальных тонзиллофарингитов является БГСА. Своевременная диагностика позволяет повысить эффективность терапии, избежать ухудшения состояния пациента и тяжелых осложнений [22, 23]. Согласно клиническим рекомендациям Министерства здравоохранения Российской Федерации, современным методом диагностики ОТФ является экспресс-тестирование и/или проведение бактериологического исследования [16].

В рамках решения задач по развитию отечественных диагностических технологий компанией ООО «Рапид Био» разработан экспресс-тест для качественного выявления антигена БГСА в мазке из ротоглотки человека методом иммунохроматографического анализа «РАПИД-Стрептококк-А-ИХА». Полученные в нашем исследовании результаты демонстрируют, что оцениваемый экспресс-тест является высокоэффективным диагностическим инструментом в условиях реальной клинической практики. Показатели диагностической чувствительности и специфичности, сопоставимые с характеристиками международных аналогов, доказывают его надежность для быстрого подтверждения или исключения БГСА-тонзиллофарингита.

Ключевым практическим преимуществом представленного теста является скорость получения результата — 5 мин, что соответствует концепции диагностики у постели больного (Point-of-Care Testing, ПОСТ). Это позволяет врачу в рамках первичного приема, особенно в условиях приемного

отделения или инфекционного кабинета, незамедлительно принять обоснованное решение о необходимости назначения системной антибактериальной терапии. Таким образом, внедрение подобных экспресс-методов напрямую способствует решению одной из актуальнейших проблем современной медицины — сокращению нерационального использования антибиотиков при вирусных фарингитах, что является важнейшим компонентом борьбы с антимикробной резистентностью [1–6, 23].

Важно отметить, что высокая специфичность теста минимизирует риск гипердиагностики и необоснованного назначения антибиотиков. В то же время для минимизации ложноотрицательных результатов клинически оправданным остается рекомендация проводить бактериологический посев у пациентов с высокой вероятностью стрептококковой инфекции, но отрицательным результатом экспресс-теста [5].

Проведенное исследование имеет ряд ограничений: относительно небольшой размер выборки и одноцентровой дизайн требуют подтверждения данных в более масштабных многоцентровых исследованиях. Кроме того, в рамках данной работы не оценивалась эффективность теста у пациентов, уже получивших стартовую антибактериальную терапию, что является важным направлением для дальнейших исследований.

Заключение

Результаты проведенной валидации свидетельствуют о том, что данный отечественный экспресс-тест представляет собой точный, быстрый и удобный диагностический инструмент. Его использование в клинической практике первичного звена и стационаров способно существенно оптимизировать диагностический алгоритм при острых тонзиллофарингитах, обеспечивая своевременную терапию БГСА-инфекции и сокращая необоснованную антибиотикотерапию.

Литература

1. Карпищенко С.А., Рябова М.А., Колесникова О.М., Улунов М.Ю. Антибактериальная терапия острого стрептококкового тонзиллофарингита: результаты рандомизированного сравнительного клинического исследования по применению препарата Амоксициллин + Клавулановая кислота ЭКСПРЕСС. Терапевтический архив. 2024;96(3):273–279. DOI: 10.26442/00403660.2024.03.202653.
2. Furuncuoglu Y, Saglam F, Kutluhan A. Acute exudative tonsillitis in adults: The use of the Centor score and some laboratory tests. Turk J Med Sci. 2016;46(6):1755-9. DOI:10.3906/sag-1510-93.
3. Mohapatra R.K., Kutikuppala L.V.S., Mishra S. et al. Rising global incidence of invasive group A streptococcus infection and scarlet fever in the COVID-19 era — our knowledge thus far. Int J Surg. 2023;109(3):639–640. DOI: 10.1097/JS9.000000000000232.

4. Dall C. CDC study finds substantial US increase in invasive group A strep infections. (Electronic resource.) URL: <https://www.cidrap.umn.edu>. April 9, 2025 (access date: 10.06.2025).
5. Aboulhosn A., Sanson M.A., Vega L.A. et al. Increases in group A streptococcal infections in the pediatric population in Houston, TX, 2022. *Clin Infect Dis*. 2023;77(3):351–354. DOI: 10.1093/cid/ciad19.
6. Gregory C.J., Okaro J.O., Reingold A. et al. Invasive Group A Streptococcal Infections in 10 US States. *JAMA*. 2025;333(17):1498–1507. DOI: 10.1001/jama.2025.0910.
7. Nygaard U., Hartling U.B., Munkstrup C. et al. Invasive group A streptococcal infections in children and adolescents in Denmark during 2022–23 compared with 2016–17 to 2021–22: a nationwide, multicentre, population-based cohort study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2024;8(2):112–121. DOI: 10.1016/S2352-4642(23)00295-X.
8. Ammar S., Anglemeyer A., Bennett J. et al. Post-pandemic increase in invasive group A strep infections in New Zealand. *J Infect Public Health*. 2024;17(11):102545. DOI: 10.1016/j.jiph.2024.102545.
9. Dabaja-Younis H., Kandel C., Green K. et al. Toronto Invasive Bacterial Diseases Network. Invasive Group A Streptococcal Infection in Children, 1992–2023. *JAMA Netw Open*. 2025;8(4):e252861. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2025.2861.
10. Abo Y.N., Oliver J., McMinn A. et al. Increase in invasive group A streptococcal disease among Australian children coinciding with northern hemisphere surges. *Lancet Reg Health West Pac*. 2023;41:100873. DOI: 10.1016/j.lanwpc.2023.100873.
11. Urbina T., Fauchoux L., Lavillegrand J.R. et al. Invasive group A streptococcus infections in the intensive care unit: an unsupervised cluster analysis of a multicentric retrospective cohort. *Crit Care*. 2025;29(1):239. DOI: 10.1186/s13054-025-05469-6.
12. Rümke L.W., Davies M.A., Vestjens S.M.T. et al. Nationwide upsurge in invasive disease in the context of longitudinal surveillance of carriage and invasive *Streptococcus pyogenes* 2009–2023, the Netherlands: a molecular epidemiological study. *J Clin Microbiol*. 2024;62(10):e0076624. DOI: 10.1128/jcm.00766-2.
13. Ramirez De Arellano E., Saavedra-Lozano J., Villalón P. et al. Clinical, microbiological, and molecular characterization of pediatric invasive infections by *Streptococcus pyogenes* in Spain in a context of global outbreak. *mSphere*. 2024;9(3):e0072923. DOI: 10.1128/msphere.00729-23.
14. Stevens D.L. Group A beta-hemolytic streptococci: virulence factors, pathogenesis and spectrum of clinical infections. *Streptococcal infections*. Stevens D.L. & Kaplan E.L. (eds.), Oxford, England: Oxford University Press. 2000: 19-36.
15. Cunningham M.W. Pathogenesis of group A streptococcal infections. M.W. Cunningham. *Clin Microbiol Rev*. 2000. 13. 470-511.
16. Клинические рекомендации. Острый тонзиллит и фарингит (Острый тонзиллофарингит) – 2024-2025-2026 (31.10.2024). Утверждены Минздравом РФ. (Электронный ресурс.) URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/306_3 (дата обращения: 19.11.2025).
17. Shulman S.T., Bisno A.L., Clegg H.W., Gerber M.A., Kaplan E.L., Grace L., Martin J.M., Beneden C.V. Clinical practice guideline for the diagnosis and management of group A Streptococcal pharyngitis: 2012 update by the Infectious Diseases Society of America. 2012: 1-17.
18. McIsaac W.J., Goel V., To T., Low D.E. The validity of sore throat score in family practice. *CMAJ*. 2000; 163(7): 811-815.
19. Oliver J., Malliya Wadu E, Pierse N, Moreland NJ, Williamson DA, Baker MG. Group A *Streptococcus* pharyngitis and pharyngeal carriage: A meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2018;12(3):e0006335. Published 2018 Mar 19. doi:10.1371/journal.pntd.0006335.
20. Яковлев С.В. Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике. *Вестник практического врача*. 2016; №1: 23-28.
21. Choby B.A. Diagnosis and treatment of streptococcal pharyngitis [published correction appears in *Am Fam Physician*. 2013 Aug 15;88(4):222. Dosage error in article text]. *Am Fam Physician*. 2009;79(5):383-390.
22. Low D.E. Non Pneumococcal streptococcal infections, rheumatic fever. In: Goldman L, Schafer AI, editors. *Goldman's Cecil Medicine*. 24th edition. Philadelphia: Elsevier Saunders. Volume 2, 2012. p. 1823-1829.
23. Захарова И.Н., Бережная И.В., Майкова И.Д. и др. Острый тонзиллофарингит стрептококковой этиологии у детей: важность быстрой диагностики. *РМЖ*. 2023;2:67–70.
24. Ahmed M.I., Saunders R.V., Bandi S. Group A Streptococcal Infections in Children. *Curr Pediatr Rev*. 2021;17(1):70–73. DOI: 10.2174/1573396316666200704152246.
25. UKHSA update on scarlet fever and invasive group A strep. (Electronic resource.) URL: <https://www.gov.uk/government/news/ukhsa-update-on-scarlet-fever-and-invasive-group-a-strep-1> (access date: 19.11.2025).

References

1. Karpishchenko S.A., Ryabova M.A., Kolesnikova O.M., Ulupov M.Y. Antibacterial therapy for acute streptococcal tonsillopharyngitis: results of a randomized comparative clinical trial with amoxicillin + clavulanic acid EXPRESS. *Terapevticheskii arkhiv*. 2024;96(3):273–279 (In Russ). DOI: 10.26442/00403660.2024.03.202653.
2. Furuncuoglu Y, Saglam F, Kutluhan A. Acute exudative tonsillitis in adults: The use of the Centor score and some laboratory tests. *Turk J Med Sci*. 2016;46(6):1755-9. DOI:10.3906/sag-1510-93.
3. Mohapatra R.K., Kutikuppala L.V.S., Mishra S. et al. Rising global incidence of invasive group A streptococcus infection and scarlet fever in the COVID-19 era — our knowledge thus far. *Int J Surg*. 2023;109(3):639–640. DOI: 10.1097/JS9.0000000000000232.
4. Dall C. CDC study finds substantial US increase in invasive group A strep infections. (Electronic resource.) URL: <https://www.cidrap.umn.edu>. April 9, 2025 (access date: 10.06.2025).
5. Aboulhosn A., Sanson M.A., Vega L.A. et al. Increases in group A streptococcal infections in the pediatric population in Houston, TX, 2022. *Clin Infect Dis*. 2023;77(3):351–354. DOI: 10.1093/cid/ciad19.
6. Gregory C.J., Okaro J.O., Reingold A. et al. Invasive Group A Streptococcal Infections in 10 US States. *JAMA*. 2025;333(17):1498–1507. DOI: 10.1001/jama.2025.0910.
7. Nygaard U., Hartling U.B., Munkstrup C. et al. Invasive group A streptococcal infections in children and adolescents in Denmark during 2022–23 compared with 2016–17 to 2021–22: a nationwide, multicentre, population-based cohort study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2024;8(2):112–121. DOI: 10.1016/S2352-4642(23)00295-X.
8. Ammar S., Anglemeyer A., Bennett J. et al. Post-pandemic increase in invasive group A strep infections in New Zealand. *J Infect Public Health*. 2024;17(11):102545. DOI: 10.1016/j.jiph.2024.102545.
9. Dabaja-Younis H., Kandel C., Green K. et al. Toronto Invasive Bacterial Diseases Network. Invasive Group A Streptococcal Infection in Children, 1992–2023. *JAMA Netw Open*. 2025;8(4):e252861. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2025.2861.
10. Abo Y.N., Oliver J., McMinn A. et al. Increase in invasive group A streptococcal disease among Australian children coinciding with northern hemisphere surges. *Lancet Reg Health West Pac*. 2023;41:100873. DOI: 10.1016/j.lanwpc.2023.100873.

11. Urbina T., Fauchaux L., Lavillegrand J.R. et al. Invasive group A streptococcus infections in the intensive care unit: an unsupervised cluster analysis of a multicentric retrospective cohort. *Crit Care*. 2025;29(1):239. DOI: 10.1186/s13054-025-05469-6.
12. Rümke L.W., Davies M.A., Vestjens S.M.T. et al. Nationwide upsurge in invasive disease in the context of longitudinal surveillance of carriage and invasive *Streptococcus pyogenes* 2009–2023, the Netherlands: a molecular epidemiological study. *J Clin Microbiol*. 2024;62(10):e0076624. DOI: 10.1128/jcm.00766-2.
13. Ramírez De Arellano E., Saavedra-Lozano J., Vilalón P. et al. Clinical, microbiological, and molecular characterization of pediatric invasive infections by *Streptococcus pyogenes* in Spain in a context of global outbreak. *mSphere*. 2024;9(3):e0072923. DOI: 10.1128/msphere.00729-23.
14. Stevens D.L. Group A beta-hemolytic streptococci: virulence factors, pathogenesis and spectrum of clinical infections. *Streptococcal infections*. Stevens D.L. & Kaplan E.L. (eds.), Oxford, England: Oxford University Press. 2000: 19-36.
15. Cunningham M.W. Pathogenesis of group A streptococcal infections. M.W. Cunningham. *Clin Microbiol Rev*. 2000. 13. 470-511.
16. Clinical guidelines. Acute tonsillitis and pharyngitis (Acute tonsillopharyngitis) – 2024-2025-2026 (31.10.2024). Approved by the Ministry of Health of the Russian Federation. (Electronic resource.) URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/306_3 (access date: 19.11.2025) (In Russ).
17. Shulman S.T., Bisno A.L., Clegg H.W., Gerber M.A., Kaplan E.L., Grace L., Martin J.M., Beneden C.V. Clinical practice guideline for the diagnosis and management of group A Streptococcal pharyngitis: 2012 update by the Infectious Diseases Society of America. 2012: 1-17.
18. McIsaac W.J., Goel V., To T., Low D.E. The validity of sore throat score in family practice. *CMAJ*. 2000; 163(7): 811-815.
19. Oliver J, Malliya Wadu E, Pierse N, Moreland NJ, Williamson DA, Baker MG. Group A *Streptococcus* pharyngitis and pharyngeal carriage: A meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2018;12(3):e0006335. Published 2018 Mar 19. doi:10.1371/journal.pntd.0006335.
20. Yakovlev S.V. Strategy and tactics for the rational use of antimicrobial agents in outpatient practice. *Bulletin of the practical physician*. 2016; №1: 23-28 (In Russ).
21. Choby B.A. Diagnosis and treatment of streptococcal pharyngitis [published correction appears in *Am Fam Physician*. 2013 Aug 15;88(4):222. Dosage error in article text]. *Am Fam Physician*. 2009;79(5):383-390.
22. Low D.E. Non Pneumococcal streptococcal infections, rheumatic fever. In: Goldman L, Schafer AI, editors. *Goldman's Cecil Medicine*. 24th edition. Philadelphia: Elsevier Saunders. Volume 2, 2012. p. 1823-1829.
23. Zakharova I.N., Berezhnaya I.V., Maykova I.D. et al. Acute tonsillopharyngitis of streptococcal etiology in children: the importance of rapid diagnosis. *RMJ*. 2023;2:67–70 (In Russ).
24. Ahmed M.I., Saunders R.V., Bandi S. Group A Streptococcal Infections in Children. *Curr Pediatr Rev*. 2021;17(1):70–73. DOI: 10.2174/1573396316666200704152246.
25. UKHSA update on scarlet fever and invasive group A strep. (Electronic resource.) URL: <https://www.gov.uk/government/news/ukhsa-update-on-scarlet-fever-and-invasive-group-a-strep-1> (access date: 19.11.2025).

Авторский коллектив:

Гордеева Светлана Александровна — заведующий Централизованной бактериологической лабораторией Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина; тел.: 8(812)660-63-58, e-mail: zavbak.botkin@yandex.ru

Изякова Наталья Сергеевна — врач-бактериолог Централизованной бактериологической лаборатории Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина; тел.: +7- 963-344-77-16, e-mail: natali.izyakova0802@mail.ru

Гусев Денис Александрович — главный врач Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина, заведующий кафедрой инфекционных болезней Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова, д.м.н., профессор; тел.: +7-921-950-80-25, e-mail: gusevden-70@mail.ru



РОЛЬ РАСШИРЕНИЯ СПЕКТРА СКРИНИНГА ДОНОРСКОЙ КРОВИ В ПРОФИЛАКТИКЕ ПОСТТРАНСФУЗИОННОГО ГЕПАТИТА В

Л.Р. Юзлибаева^{1,2}, М.А. Патяшина^{1,2}, Н.В. Ильина³, Р.И. Хакимова³, К.К. Кюрегян⁴, М.И. Михайлов⁴

¹ Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Республике Татарстан, Казань, Россия

² Казанская государственная медицинская академия — филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, Казань, Россия

³ Республиканский центр крови, Казань, Россия

⁴ Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии, Москва, Россия

The role of expanding the range of donor blood screening in the prevention of posttransfusion hepatitis B

L.R. Yuzlibaeva^{1,2}, M.A. Patyashina^{1,2}, N.V. Ilina³, R.I. Khakimova³, K.K. Kyuregyan⁴, M.I. Mikhailov⁴

¹ Department of the Federal service for supervision of consumer protection and human welfare in the Republic of Tatarstan, Kazan, Russia

² Kazan State Medical Academy — Branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Kazan, Russia

³ Republican Blood Center, Kazan, Russia

⁴ Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia

Резюме

Законодательной базой Российской Федерации не ограничивается спектр исследований на наличие гемотрансмиссивных инфекций. Определение антител к капсидному белку вируса гепатита В (анти-НВс) в крови доноров позволяет выявлять лиц, потенциально инфицированных вирусом гепатита В, и предупреждать посттрансфузионную инфекцию.

Цель: изучение частоты выявления суммарных анти-НВс и анти-НВс IgM среди доноров для оценки эффективности внедрения тестирования на дополнительные маркеры гепатита В в Республике Татарстан.

Материалы и методы: изучена выявляемость HBsAg, анти-НВс суммарных, anti-НВс IgM среди доноров по результатам скрининга в период 2006–2023 г. среди 490 497 доноров.

Результаты: в начале 1990-х гг. в Республике Татарстан регистрировался высокий уровень заболеваемости гепатитом В, достигая 235,4 на 100 тысяч населения, что в 6 раз выше уровня заболеваемости гепатитом С. При этом доля стертых форм гепатита В составила 81,3 %, что определило внедрение дополнительного скрининга доноров крови на анти-НВс. В период с 1994 по 2005 г. среди доноров было выявлено 0,67 ± 0,01 % носителей HBsAg с уменьшением в период 2006–2023 гг. до 0,32 ± 0,01 %. В 2006–2023 гг. анти-НВс суммарные выявлены у 2,73 ± 0,02 % доноров, их доля среди маркеров гепатита В была наибольшей и составила 79 %. Анти-НВс IgM выявлены у 0,4 % ± 0,01 % доноров (11,6 % в структуре маркеров гепатита В). Доля доноров с маркерами гепатита В в период 2006–2023 гг. в связи с тестированием на дополнительные маркеры увеличилась в 5,1 раза.

Заключение: массовая вакцинация населения против гепатита В позволила снизить заболеваемость гепатитом В, что значимо коррелирует со снижением вы-

Abstract

Introduction. The legislative framework of the Russian Federation does not limit the range of tests used for detection of blood-borne infections. Screening blood donors for anti-HBc antibodies makes it possible to identify donors with potential HBV infection and prevent the transmission of the virus.

The purpose of the study: to assess the prevalence of total anti-HBc and anti-HBc IgM among donors to evaluate the effectiveness of testing for additional hepatitis B markers in the Republic of Tatarstan.

Materials and methods. The prevalence of HBsAg, total anti-HBc, and anti-HBc IgM among donors was analyzed based on screening results among 490,497 blood donors in 2006–2023.

The results of the study. In the early 1990s, the Republic of Tatarstan had a high incidence of hepatitis B, reaching 235.4 per 100,000 population, which is 6 times higher than the incidence of hepatitis C. At the same time, the subclinical forms of hepatitis B amounted to 81.3 %, which determined the introduction of additional screening of blood donors for anti-HBc antibodies. In 1994–2005, HBsAg detection rate in donors was 0.67 ± 0.01 %, with a decrease in 2006–2023 to 0.32 ± 0.01 %. In 2006–2023, total anti-HBc antibodies were detected in 2.73 ± 0.02 % of donors, their share among hepatitis B markers identified in donors was the largest and amounted to 79 %. Anti-HBc IgM antibodies were detected in 0.4 % ± 0.01 % of donors (11.6 % among all hepatitis B markers). The proportion of donors with HBV markers increased 5.1 times in 2006–2023 due to testing for additional HBV markers.

Conclusion: Universal vaccination against HBV has reduced the incidence of hepatitis B, which had a significant correlation with decrease in detection rates of HBV markers among donors ($r = -0.8677$, $p < 0.05$). However, taking into

являемости маркеров гепатита В среди доноров крови ($r = -0,8677$, $p < 0,05$). Однако, с учетом наличия большой доли лиц со стертыми и/или скрытыми формами гепатита В, внедрение рутинного скрининга на анти-НВс в службе крови Республики Татарстан является обоснованным решением, направленным на профилактику посттрансфузионного гепатита В.

Ключевые слова: гепатит, тестирование, донорская кровь, анти-НВс.

Введение

Обеспечение безопасности крови и ее компонентов является приоритетным профилактическим направлением. Вирусный гепатит В, наряду с гепатитом С, относится к опасным заболеваниям с повышенным риском передачи через кровь и ее компоненты.

При этом, по оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), по состоянию на конец 2022 г. по всему миру диагноз был поставлен только у 13% людей, живущих с хронической инфекцией гепатита В, и у 36% процентов инфицированных гепатитом С [1]. Острый гепатит В характеризуется симптомами острого поражения печени и интоксикации, может протекать с желтухой или без нее, отличается многообразием клинических проявлений и исходов заболевания [2]. Хроническая инфекция, вызываемая вирусом гепатита В (ВГВ), также отличается широким спектром форм. Одной из них является скрытая, или латентная ВГВ-инфекция, для которой характерен отрицательный результат в рутинных серологических тестах для выявления поверхностного антигена ВГВ (HBsAg), однако наличие инфекции подтверждается присутствием вирусной ДНК в крови или только в гепатоцитах [3]. Впервые латентная ВГВ-инфекция описана в 1978 г., когда у реципиента после переливания крови, содержащей антитела к соге-антигену ВГВ (анти-НВс) в отсутствие HBsAg и антител к нему (анти-НВс), развился острый гепатит В [4].

В отличие от ВИЧ-инфекции и гепатита С, при обследовании доноров на маркеры гепатита В определяют HBsAg и вирусную ДНК, но не определяют антитела, которые являются долгосрочным, а в некоторых случаях — пожизненным свидетельством контакта организма с вирусом в прошлом. Очевидно, что такая схема обследования донора является неполной. Согласно нормативной документации, вирусный гепатит в анамнезе является абсолютным противопоказанием к донорству крови и ее компонентов, независимо от давности заболевания и результатов лечения [5]. Таким образом, тестирование на анamnестические антитела как на однозначный факт перенесенного вирусного гепатита В является очевидной необходимостью, требующей пересмотра порядка обследования доноров крови и ее компонентов. Из всего спектра антител к ВГВ наиболее

account the presence of a large cohort of persons with sub-clinical or occult forms of HBV infection, the introduction of routine screening for HBc antibodies in the blood service of the Republic of Tatarstan is a reasonable decision aimed at preventing posttransfusion HBV infection.

Key words: hepatitis; testing; donated blood; anti-HBc antibodies.

перспективными в отношении детекции перенесенного ВГВ являются анти-НВс. Эти антитела вырабатываются в организме в течение 2–3 месяцев после инфицирования и присутствуют в крови пожизненно [6]. Анти-НВс класса IgM являются маркером острого гепатита В, но также могут выявляться при активации хронического гепатита В [7]. Часто при латентной инфекции в крови могут выявляться анти-НВс класса IgG, а уровень виремии (если вирусная ДНК обнаруживается в крови), как правило, низкий (менее 200 МЕ/мл) [8]. Поэтому введение в стандарты диагностики определения анти-НВс в крови доноров позволяет выявить наличие ВГВ-инфекции у инфицированного человека и предупредить передачу вируса [9]. Тестирование доноров на суммарные анти-НВс, наряду с определением ДНК ВГВ, проводится в США, Канаде, Японии, Великобритании, Франции, Германии, Нидерландах, Бельгии [10].

В Российской Федерации в рамках тестирования донорской крови на маркеры гепатита В проводится определение HBsAg и с 2021 г. — определение ДНК ВГВ. Однако наличие «серологического окна» (т.е. периода, когда серологические маркеры ВГВ-инфекции не выявляются в сыворотке крови), вероятность крайне низкой концентрации ДНК ВГВ в крови (ниже предела детекции применяемого ПЦР-теста) или динамические колебания уровня вирусной нагрузки могут привести к пропускам в диагностике ВГВ-инфекции. Более того, в практике, в том числе в службе крови Республики Татарстан, проводится тестирование ДНК ВГВ в минипулах, что снижает чувствительность детекции ДНК ВГВ. В этом контексте внедрение тестирования донорской крови на дополнительный маркер гепатита В, такой как анти-НВс, является важным звеном в профилактике посттрансфузионного гепатита В. Наличие любых маркеров гепатитов В, С и D является препятствием для использования донорской крови с целью ее переливания, поэтому определение лишь HBsAg и антител к вирусу гепатита С (ВГС) на сегодня не исключает риск передачи ВГВ и ВГС через инфицированную донорскую кровь или ее компоненты.

Цель исследования — изучение частоты выявления суммарных анти-НВс и анти-НВс IgM среди доноров и оценка эффективности внедрения те-

стирования донорской крови на дополнительные маркеры гепатита В в Республике Татарстан.

Материалы и методы исследования

Изучена частота выявления HBsAg, суммарных анти-HBc, анти-HBc IgM и ДНК ВГВ среди доноров по результатам скрининга в период 2006 – 2023 г. в Республике Татарстан. В качестве материалов использованы формы статистического наблюдения № 2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях» в Республике Татарстан за период с 2006 по 2023 г., ф. 6 «Сведения о контингентах детей и взрослых, привитых против инфекционных заболеваний», разработанные авторами отчетные формы, представляемые Республиканским центром крови Министерства здравоохранения Республики Татарстан в Управление Роспотребнадзора по Республике Татарстан. Исследования донорской крови от 490 497 доноров на HBsAg, суммарные анти-HBc, анти-HBc IgM, ДНК ВГВ, анти-ВГС и РНК ВГС проведены в Республиканском центре крови Министерства здравоохранения Республики Татарстан и филиалах методами иммуноферментного анализа с использованием тест-систем HBsAg Qualitative II (Abbott), HBsAg-ИФА-БЕСТ (АО «Вектор-Бест»), HBcoreAg-антитела (Инвитролоджик), ВектоHBcAg-IgM (АО «Вектор-Бест»), anti-HCV (ARCHITECT SYSTEM), ДС-ИФА-АНТИ-HCV-СПЕКТР-GM (Диагностические системы НПО ООО) и полимеразной цепной реакции с использованием Cobas TaqScreen MPX Test v2.0 и TaqScreen Cadaveris Specimen Diluent Kit (Roche). Тестирование проводилось при добровольном информированном согласии доноров.

Применены эпидемиологический и статистический методы исследования. Статистическая обработка результатов исследований проводилась с помощью программ Microsoft Office Excel путем определения стандартных ошибок показателей, доверительных интервалов [11]. Определения наличия статистической зависимости между явлениями проводилось путем вычисления коэффициента корреляции Пирсона [12].

Результаты исследования

В соответствии с законодательством¹ в Российской Федерации, кроме общепринятых исследований, предусмотрено проведение дополнительных исследований донорской крови, исходя из эпидемиологической ситуации в регионе. Также не ограничивается спектр исследований на наличие гемотрансмиссивных инфекций, в том числе ВГВ и ВГС, с использованием иммунохимических и молекулярно-биологических методов, допускается одновременное проведение иммунохимических и молекулярно-биологических исследований образцов крови. Таким образом, определение политики безопасности крови также находится в компетенции регуляторных органов субъектов. В Республике Татарстан в донорской службе молекулярно-биологические методы тестирования серонегативных доноров внедрены с 2009 г., с 2021 г. ПЦР-исследования проходят все образцы донорской крови.

Решение о внедрении тестирования донорской крови на дополнительные маркеры гепатита В (анти-HBc суммарные и анти-HBc IgM) в Республике Татарстан было принято еще в 1996 г.²

Вопросы безопасности донорской крови отражены в постановлениях Главного государственного санитарного врача по Республике Татарстан³, включая учет и регистрацию при выявлении маркеров вирусных гепатитов среди доноров и реципиентов, в том числе анти-HBc суммарных и анти-HBc IgM, а также углубленное комплексное клинико-лабораторное обследование лиц с хроническими и бессимптомными формами вирусных гепатитов В и С до постановки диагноза.

В начале 1990-х гг. в Республике Татарстан регистрировался высокий уровень заболеваемости гепатитом В, превышая заболеваемость гепатитом С. К примеру, в 1994 г. уровень заболеваемости всеми формами гепатита В составил 235,4‰₀₀₀, что в 6 раз выше уровня гепатита С (39,1‰₀₀₀). В основной массе гепатит В (81,3% суммарно 1994 – 2023) протекает в стертой форме. В 1994 – 2002 гг. заболеваемость острым гепатитом В (ОГВ) (от

¹ Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 06.06.2008 № 261н «О внесении изменений в приказ МЗ РФ от 14 сентября 2001 г. № 364 «Об утверждении порядка медицинского обследования донора крови и ее компонентов», Постановление Правительства РФ от 22 июня 2019 г. № 797 «Об утверждении правил заготовки, хранения, транспортировки и клинического использования донорской крови и ее компонентов и о признании утратившими силу некоторых актов Правительства Российской Федерации», санитарные нормы и правила СанПиН 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней».

² Приказ Министерства здравоохранения Республики Татарстан и Государственного комитета санитарно-эпидемиологического надзора Республики Татарстан от 23, 11 июля 1996 г. № 515, 88-О «Об усилении мероприятий по профилактике вирусных гепатитов с парентеральными путями передачи».

³ Постановления Главного государственного санитарного врача по Республике Татарстан № 9 от 24.11.2010 «О совершенствовании мероприятий по снижению заболеваемости вирусными гепатитами и обеспечению безопасности иммунизации в Республике Татарстан», № 4 от 04.06.2014 «О мероприятиях, направленных на снижение заболеваемости парентеральными вирусными гепатитами в Республике Татарстан», от 17.01.2017 № 3 «Об усилении мер по профилактике посттрансфузионных гепатитов на территории Республики Татарстан».

16,3‰ до 48,9‰) превышала заболеваемость хроническим гепатитом В (ХГВ), наиболее высокий уровень ХГВ наблюдался в 2006 г. (20,2‰) с превышением ОГВ в 3,45 раза. Таким образом, высокий уровень распространенности гепатита В среди населения республики с весомой долей стертого течения болезни определили высокую эпидемиологическую значимость и внедрение дополнительных профилактических мер, в том числе в профилактике посттрансфузионного гепатита В.

В период с 1994 по 2005 г. среди доноров выявлено $0,67 \pm 0,01\%$ носителей HBsAg, наибольшая доля случаев выявления наблюдалась в 2001–2002 гг. ($1,27 \pm 0,05\%$ и $1,07 \pm 0,05\%$ соответственно). За период 2006–2023 гг. частота выявления HBsAg среди доноров снизилась в среднем до $0,32 \pm 0,01\%$. При этом отмечена четкая тенденция снижения частоты выявления HBsAg с $0,99 \pm 0,05\%$ в 2006 г. до $0,03 \pm 0,01\%$ в 2023 г. За весь период наблюдения количество доноров с наличием HBsAg в абсолютных показателях снизилось с 1053 в 1994 г. до 8 в 2023 г. В период с 1994 по 2005 г. HBsAg был единственным маркером гепатита В, определявшимся у доноров. Таким образом, доля позитивных по HBsAg доноров составила 100% среди всех доноров с маркерами ВГВ-инфекции. В период с 2006 по 2023 г., после внедрения тестирования на другие маркеры ВГВ-инфекции, доля доноров с HBsAg составила всего 9,4% от доноров с маркерами гепатита В.

В 2006–2023 гг. суммарные анти-НВс выявлены у $2,73 \pm 0,02\%$ доноров. При этом суммарные анти-НВс оставались наиболее часто встречающимся маркером в структуре выявленных маркеров гепатита В среди доноров (79%) за весь период наблюдения, варьируя от 62,1% (2011 г.) до 90,8% (2018 г.).

Наиболее высокие показатели частоты выявления анти-НВс отмечались в первые годы внедрения тестирования на дополнительные маркеры гепатита В, т.е. в 2006, 2007, 2008 и 2009 гг. ($6,16 \pm 0,13\%$, $6,0 \pm 0,13\%$, $5,24 \pm 0,12\%$, $5,95 \pm 0,16\%$ соответственно). Аналогично HBsAg, в последние годы также отмечается снижение частоты выявления суммарных анти-НВс среди доноров, в 2023 г. этот показатель составил $0,23 \pm 0,03\%$ (рис.1). Таким образом, в 2023 г. выявляемость суммарных анти-НВс сравнительно с первым годом тестирования ниже в 26,8 раза.

Анти-НВс IgM выявлены в среднем за годы тестирования у $0,4\% \pm 0,01\%$ доноров, что незначительно выше частоты обнаружения HBsAg ($0,32 \pm 0,01\%$). Однако в определенные годы частота выявления анти-НВс IgM среди доноров была весомой: в 2008 г. — $1,31 \pm 0,06\%$, в 2013 г. — $1,13 \pm 0,06\%$. С 2017 г. частота выявления анти-НВс IgM среди доноров не превышает 0,1%. С 2014 г. наблюдается снижение частоты выявления анти-НВс IgM у доноров в 90 раз (в 2014 г. — $0,36 \pm 0,04\%$, в 2023 г. — $0,004 \pm 0,004\%$). В абсолютных значениях в 2008 г. анти-НВс IgM были выявлены у 493 доноров, а в 2023 г. данный маркер обнаружен только у 1 донора. В структуре положительных находок среди маркеров гепатита В за 2006–2023 гг. анти-НВс IgM незначительно превысили долю HBsAg, составляя 11,6%.

В структуре маркеров гепатита В доля доноров с суммарными анти-НВс и анти-НВс IgM в период с 2006 по 2023 г. составила 90,6%. Данный показатель оставался всегда весомым с незначительными колебаниями в отдельные годы, к примеру, в 2015 г. составил 99%, в 2016 и 2018 гг. — по 98,9%.

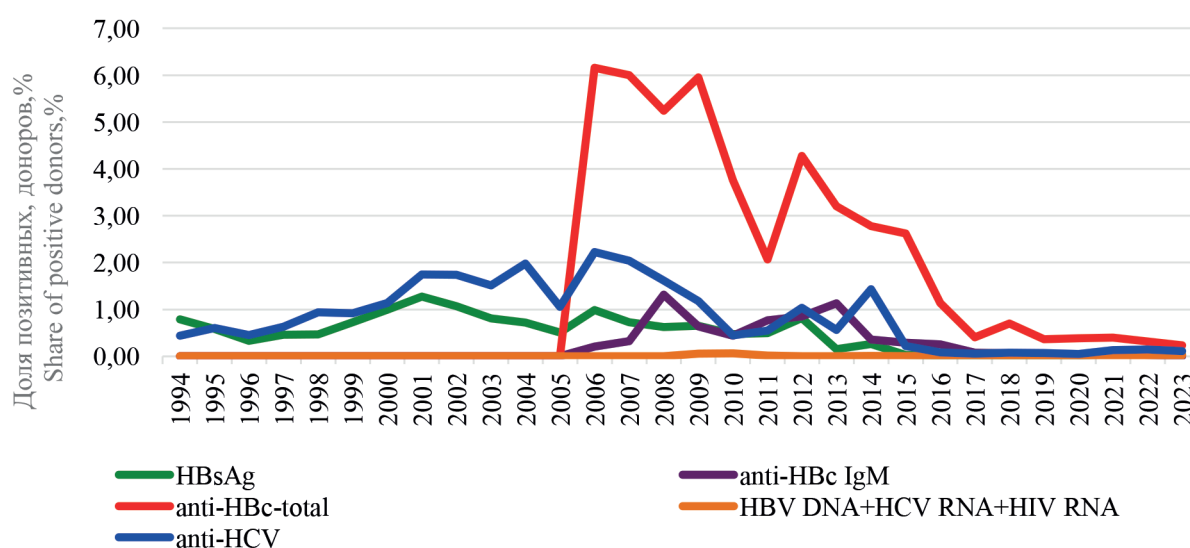


Рис. 1. Частота выявления маркеров вирусных гепатитов среди доноров Республики Татарстан в динамике (1994–2023 гг.).

При этом имеет место снижение в 26,5 раза положительных находок дополнительных маркеров гепатита В среди доноров: с $6,37 \pm 0,13\%$ в 2006 г. до $0,24 \pm 0,03\%$ в 2023 г.

В целом, в 2006 – 2023 гг. маркеры гепатита В выявлены у $3,45 \pm 0,03\%$ доноров, с 2013 г. наблюдается снижение частоты их выявления, которая в 2023 г. составила всего $0,26 \pm 0,03\%$. В сравнении с 1994 – 2005 гг., в 2006 г., в первый год внедрения дополнительного тестирования, частота выявления маркеров гепатита В среди доноров возросла в 10,9 раза ($0,67 \pm 0,01\%$ и $7,35 \pm 0,14\%$ соответственно). Наиболее высокая частота выявления маркеров гепатита В среди доноров отмечена в 2006 – 2009 гг. (в пределах $7,06 \pm 0,14\%$ – $7,35 \pm 0,14\%$). С 2012 г. отмечается снижение частоты обнаружения всех маркеров гепатита В среди доноров (с $5,94 \pm 0,14\%$ в 2012 г. до $0,26 \pm 0,03\%$ в 2023 г.), при этом в сравнении с данными 2006 г. выявляемость маркеров гепатита В среди доноров в 2023 г. снизилось в 28,3 раза. В сравнении с периодом до внедрения дополнительного тестирования доноров на анти-НВс (1994 – 2005 гг.), в период 2006 – 2023 гг. доля доноров с маркерами гепатита В увеличилась в 5,1 раза.

Частота выявления ДНК ВГВ методом ПЦР среди доноров невысока, в среднем составляет $0,01 \pm 0,002\%$. В общей структуре обнаруженных маркеров гепатитов доля ПЦР-положительных составила всего 0,27% (57 положительных результатов за 2006 – 2023 гг.). Доля ПЦР-положительных доноров в 27,9 раза ниже, чем доля реактивных по НВsAg, и в 34,4 раза ниже, чем доля положительных по анти-НВс.

В период с 1994 по 2005 г. среди доноров выявлено $0,94 \pm 0,009\%$ случаев, положительных по анти-ВГС, что на 40,3% выше средней частоты выявления НВsAg среди доноров. Относительно высокие показатели связаны с внедрением тестирования доноров на анти-ВГС с 1994 г. В 2006 – 2023 гг., после внедрения тестирования на анти-НВс, ситуация изменилась в сторону увеличения доли доноров с маркерами гепатита В в 4,6 раза. В среднем за период наблюдения (1994 – 2023 гг.) частота выявления маркеров гепатита С среди доноров в Республике Татарстан на 42,5% ниже частоты выявления маркеров гепатита В ($0,88 \pm 0,01\%$ и $1,53 \pm 0,01\%$ соответственно).

В Республике Татарстан с 2007 г. наблюдается неуклонная тенденция к снижению заболеваемости гепатитом В. При среднем показателе заболеваемости гепатитом В $104,5\text{‰}$ (1994 – 2023 гг.) уровень заболеваемости в 2023 г. (30‰) ниже среднесноголетнего уровня (СМУ) в 3,5 раза. В том числе отмечено снижение заболеваемости ОГВ в 51,7 раза ($10,3\text{‰}$ и $0,2\text{‰}$ соответственно), ХГВ – в 1,4 раза ($9,7\text{‰}$ и $7,1\text{‰}$), носителей НВsAg – в 3,7 раза ($84,4\text{‰}$ и $22,7\text{‰}$). Низкий

уровень заболеваемости ОГВ объясняется проведением массовой вакцинации населения против гепатита В в рамках национального календаря профилактических прививок. Несмотря на снижение показателей регистрируемой заболеваемости гепатитом В, в период с 2006 по 2023 г. забраковано 1959 образцов донорской крови только по наличию анти-НВс IgM, то есть маркера, указывающего на недавнюю встречу организма донора с ВГВ. В наибольшем количестве анти-НВс IgM обнаружены в 2008 и 2013 гг. (у 493 и 320 доноров соответственно), а также в 2009, 2011 и 2012 гг. (139, 157 и 239 доноров соответственно).

В первые годы внедрения дополнительного тестирования доля доноров с маркерами гепатита В была высокой с постепенным снижением за наблюдаемые годы и низкой долей позитивных доноров с 2016 по 2023 г. (рис. 2). Аналогичная ситуация прослеживается по всем серологическим маркерам гепатита В: НВsAg – в пределах $0,01$ – $0,04 \pm 0,01\%$, анти-НВс IgM – $0,04\%$ до $0,08 \pm 0,02\%$, анти-НВс суммарные – от $0,23\%$ до $1,14 \pm 0,06\%$. Между уровнем заболеваемости гепатитом В (2006 – 2023 гг.) и обнаружением маркеров гепатита В среди доноров установлена значимая корреляционная связь ($r = -0,8677$, $p < 0,05$).

В Республике Татарстан практически ежегодно среди реципиентов крови и ее компонентов выявляются маркеры вирусов парентеральных гепатитов. Суммарно в 1994 – 2023 гг. среди 0,35% реципиентов обнаружены маркеры гепатита В с наибольшей частотой выявления в 1997 г. ($2,03\%$). В среднем (1994 – 2023 гг.) маркеры вирусных гепатитов у реципиентов обнаружены в 0,4%, что в 5,5 раза ниже, чем у доноров (доноры – $2,2\%$). Частота выявления маркеров гепатита В у доноров в 1994 – 2023 гг. была в 4,4 раза выше, чем у реципиентов ($1,53\%$ и $0,35\%$ соответственно). В сравнении с периодом до внедрения исследований на анти-НВс выявляемость маркеров гепатита В среди реципиентов крови и ее компонентов снизилась в 2,27 раза ($0,5\%$ и $0,22\%$ соответственно). До внедрения дополнительного тестирования на анти-НВс (1994 – 2005 гг.) частота выявления НВsAg у доноров была выше, чем у реципиентов, лишь на 34% ($0,67\%$ и $0,5\%$). После внедрения тестирования доноров на анти-НВс частота выявления НВsAg среди реципиентов стала ниже частоты выявления маркеров гепатита В среди доноров в 15,7 раз ($3,45\%$ и $0,22\%$ соответственно).

По результатам комплексного эпидемиологического расследования посттрансфузионный гепатит В (ПТГВ) в Республике Татарстан выставлен в 61 случае (1994 – 2023), или в 0,52% от зарегистрированных случаев ОГВ. В 1994 и 1997 гг. зарегистрировано по 14 случаев ПТГВ ($2,06\%$ и $1,33\%$ от зарегистрированных случаев ОГВ соответствен-

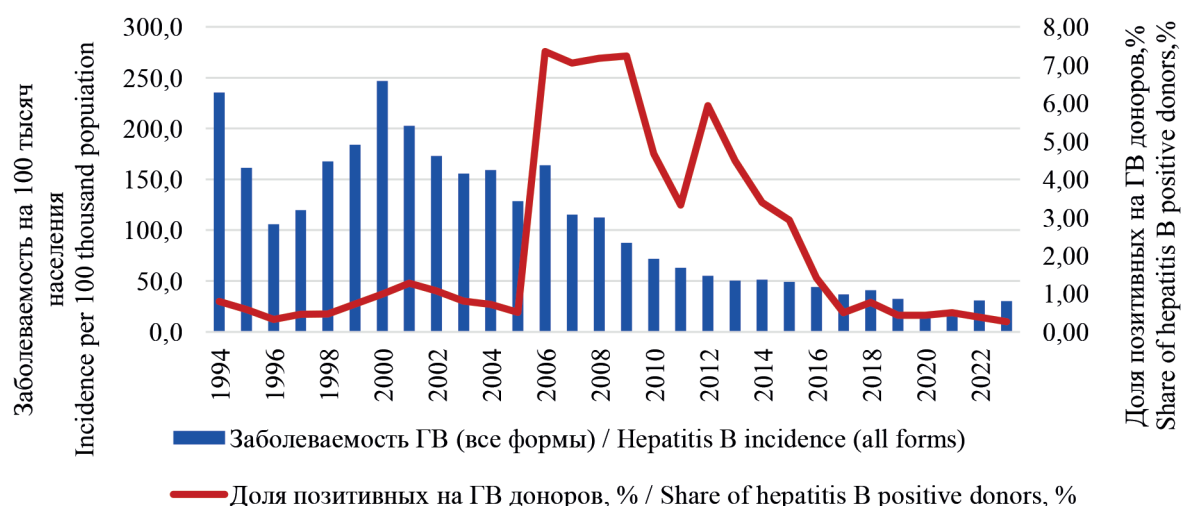


Рис. 2. Заболеваемость всеми формами гепатита В и частота выявления маркеров гепатита В среди доноров в Республике Татарстан (1994 – 2023 гг.)

но), в 2000 – 2002, 2004, 2009 гг. зарегистрированы единичные случаи ПТГВ. В период 2009 – 2023 гг. по результатам эпидемиологического расследования был установлен только 1 случай ПТГВ, однако в предшествующий период, в 1994 – 2005 гг., было зарегистрировано 60 случаев.

Обсуждение

Несмотря на доступность чувствительных тест-систем для выявления HBsAg, по-прежнему имеют место случаи посттрансфузионного гепатита В [13, 14]. Это связано с тем, что вирус может длительное время находиться в латентном состоянии в ткани печени, а в некоторых случаях — и в крови HBsAg-отрицательных доноров [15, 16]. В случае латентной формы инфекции применение стандартного вирусологического исследования (анти-ВИЧ, HBsAg и анти-ВГС) не позволяет выявить факт инфицирования [17]. В латентной фазе инфекции вирус синтезирует незначительное количество антигенов, которые не обнаруживаются с помощью существующих лабораторных методов, но их достаточно для поддержания ВГВ-специфического В-клеточного и Т-клеточного ответа [18]. Характерной особенностью латентных форм ВГВ-инфекции и ВГС-инфекции является возможность активации на фоне вторичного иммунодефицита и развития острой инфекции [19, 20].

Непрерывным условием эффективного мониторинга безопасности трансфузий является полноценное выявление первично инфицированных лиц среди доноров и реципиентов компонентов крови и выполнение комплекса мер по расследованию возможных причин появления инфекции [6]. Введение новых диагностических маркеров, в частности анти-НВс, наряду с применением высокочувствительных тестов для детекции ДНК ВГВ, способствует выявлению скрытой ВГВ-

инфекции среди доноров крови и ее компонентов, что снижает риск посттрансфузионной инфекции.

В Республике Татарстан отмечено снижение заболеваемости гепатитом В: ОГВ в 2023 г. в сравнении с 2006 г. снизилась в 29,2 раза, первичным ХГВ — в 2,8 раза, носительство HBsAg — в 6 раз, что указывает на снижение интенсивности циркуляции ВГВ в регионе. Тем не менее, риски заражения гепатитом В через донорскую кровь сохраняются и на фоне эпидемиологического благополучия в отношении гепатита В, о чем свидетельствуют проведенные исследования в ряде регионов Российской Федерации и в других странах мира [21 – 23], что требует усиления мер по инфекционной безопасности донорской крови. К примеру, снижающаяся распространенность ВГВ среди французских доноров крови в сочетании со стратегией скрининга с использованием 3 маркеров гепатита В (HBsAg, анти-НВс и ДНК ВГВ) обеспечивают высокий уровень безопасности крови, дополнительно подкрепленный реализацией мер по снижению патогенности [24]. В целом, международный опыт свидетельствует об эффективности скрининга доноров на анти-НВс для снижения риска посттрансфузионного гепатита В. Так, в Индии доля HBsAg-негативных, но анти-НВс IgM позитивных доноров (то есть, по-видимому, перенесших острую ВГВ-инфекцию и потенциально имеющих остаточную вирусную нагрузку) составляет от 0,1% до 0,39% [25, 26]. Аналогичный показатель среди доноров в Нигерии составил 5,4% [27]. В Саудовской Аравии частота выявления изолированных анти-НВс среди доноров крови составила 3,2% [28], в Пакистане — 0,5% [29], в Ираке — 1,3 – 1,4% [30, 31].

В эндемичных в отношении гепатита В странах скрининг доноров на анти-НВс также оказался эффективным. Так, в Нидерландах частота отвода доноров на основании выявления анти-НВс

составила 0,41%, при этом, по данным разных исследований, 0,31–0,71% были отведены по результатам первичного скрининга на анти-НВс, а 0,1–0,19% – в результате сероконверсии по анти-НВс [32, 33]. Среди швейцарских доноров частота выявления изолированных анти-НВс составила 1,4%, при этом 5,2% таких доноров оказались положительными по ДНК ВГВ после ультрацентрифугирования для повышения чувствительности ПЦР-теста, но были негативными по ДНК ВГВ в стандартном тесте и HBsAg [34]. В Соединенных Штатах Америки (Американский Красный Крест), где применяется комплексная система скрининга гепатита В, включающая исследования на анти-НВс, остаточный риск пострасфузионной передачи ВГВ оценивается 1 случай на 1,5 млн переливаний компонентов крови [35]. Результаты исследования Института Пауля Эрлиха показали, что из 18 доказанных случаев трансфузионной передачи ВГВ как минимум 7 могли быть предотвращены благодаря анти-НВс-тестированию [36]. Результаты обследования 756 915 австралийских доноров показали, что лица со скрытой ВГВ-инфекцией, позитивные по анти-НВс, встречаются существенно чаще, чем лица, находящиеся в ранней стадии ВГВ-инфекции и не имеющие анти-НВс (42 случая против 8 случаев) [37].

Опыт крупных российских центров показывает эффективность внедрения тестирования доноров на анти-НВс для снижения доли доноров с маркерами гемотрансмиссивных инфекций. Так, в 2014 г. в практику Национального медицинского исследовательского центра гематологии внедрен «Порядок обследования донорской крови и выбраковки компонентов по результатам лабораторного исследования на инфекционные маркеры», включающий в себя скрининг донорской крови на анти-НВс при каждой донации и отстранение от донорства на основании выявления этого маркера. Уже на первом этапе, с 2014 по 2016 г., достоверно снизилась доля образцов крови доноров с маркерами инфекций: антителами к ВИЧ с 0,3% до 0,06%, HBsAg с 0,2% до 0,06%, анти-НВс с 4,2% до 0,76%, анти-ВГС с 0,5% до 0,21% ($p < 0,05$) [38].

Аналогичная ситуация после внедрения скрининга доноров на анти-НВс наблюдается и в Республике Татарстан – произошло снижение частоты обнаружения HBsAg среди доноров с $0,99 \pm 0,05\%$ в 2006 г. до $0,03 \pm 0,01\%$ в 2023 г., анти-НВс с $6,16 \pm 0,13\%$ до $0,23 \pm 0,03\%$, анти-НВс IgM с $0,21 \pm 0,02\%$ до $0,004 \pm 0,0004\%$, анти-ВГС с $2,23 \pm 0,08\%$ до $0,11 \pm 0,02\%$. С учетом применения тест-систем с одинаковыми аналитическими характеристиками за весь анализируемый период времени, полученные результаты отражают реальную картину снижения распространенности

ВГВ и ВГС среди доноров республики. Таким образом, отстранение от донорства на основании выявления анти-НВс косвенным образом приводит и к снижению доли доноров, инфицированных ВИЧ и ВГС. По-видимому, это происходит за счет отвода доноров с факторами риска инфицирования всеми 3 гемотрансмиссивными инфекциями, на наличие которых указывает реактивность по анти-НВс.

Полученные в настоящем исследовании показатели частоты выявления анти-НВс среди доноров в Республике Татарстан оказались несколько ниже, чем в других регионах страны, где также проводилось обследование доноров крови на анти-НВс: 2,7% против 6,0–21,6% в Республиках Крым, Саха, Мордовия и Оренбургской области [39] или 9% в Москве [40]. В целом, результаты выполненного в настоящей работе динамического анализа маркеров ВГВ-инфекции показали, что в Республике Татарстан наблюдается снижение выявления маркеров парентеральных гепатитов В и С среди доноров, что коррелирует со снижением уровня заболеваемости в субъекте в целом.

Таким образом, тестирование образцов крови на анти-НВс целесообразно для выявления доноров со скрытой ВГВ-инфекцией и может быть рекомендовано в качестве рутинного теста, повышающего вирусную безопасность гемотрансфузий для больных с заболеваниями системы крови. Установлено, что использование компонентов крови от анти-НВс-положительных доноров даже с высоким титром анти-НВс небезопасно, поскольку почти у 10% этих доноров обнаружен маркер острой ВГВ-инфекции (анти-НВс IgM) [41].

Рутинное обследование доноров на наличие анти-НВс существенно снижает риск передачи ВГВ за счет более полного выявления скрытых форм вирусного гепатита В, а в сочетании с ПЦР-тестированием практически полностью перекрывает возможность пропуска инфицированной донорской крови. Это подтверждается отсутствием новых случаев пострасфузионной инфекции ВГВ и ВГС у реципиентов компонентов донорской крови [38]. Наблюдаемая в республике положительная динамика по случаям ПТГВ является, несомненно, результатом расширения спектра маркеров ВГВ-инфекции и повышения аналитической чувствительности применяемых тестов при скрининге донорской крови. Тем не менее, остаются проблемы в углубленном клинико-лабораторном и эпидемиологическом обследовании реципиентов крови и ее компонентов при выявлении маркеров вирусных гепатитов до постановки диагноза. Зачастую медицинскими организациями случаи выявления маркеров вирусных гепатитов среди реципиентов не разбираются на заседаниях комиссий по профилактике инфекций, связанных

с оказанием медицинской помощи, с принятием конкретных мер. В целом, наметилась тенденция недоучета инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, или официальной регистрации ИСМП, в том числе вирусных гепатитов.

Еще одной проблемой являются остаточные риски передачи ВГВ с донорской кровью, сохраняющиеся при тестировании ДНК ВГВ в минипулах. Такая стратегия тестирования является стандартной практикой, регламентируемой международными и отечественными документами службы крови, в том числе приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации⁴. Применение такой стратегии скрининга доноров считается оправданным в регионах с низкой степенью эндемичности в отношении гепатита В [42, 43]. Тем не менее, данная практика может приводить к пропускам образцов с низкой концентрацией ДНК ВГВ и является ограничением всей современной системы безопасности крови в контексте скрытой ВГВ-инфекции.

Заключение

Несмотря на снижение заболеваемости гепатитом В в связи с массовой вакцинацией населения, сохраняется резервуар в лице скрытых источников инфекции. Внедрение дополнительного тестирования на анти-НВс увеличило выявляемость доноров, потенциально инфицированных ВГВ, в 5,1 раза: доля положительных находок маркеров гепатита В среди доноров до внедрения дополнительного тестирования составила 0,67%, после внедрения — 3,45%.

Скрининг донорской крови на анти-НВс дополняет общепринятые исследования для определения инфекционного статуса доноров и отбраковки крови в случае положительных результатов и является оправданной мерой в профилактике посттрансфузионного гепатита В. Таким образом, будущая стратегия безопасности крови должна основываться на тройном тестировании — на определении НВsAg в тестах (обладающих максимальной чувствительностью и способностью выявлять мутантные формы вируса), анти-НВс и ДНК ВГВ в индивидуальных донорских образцах.

Вклад авторов:

Юзлибаева Л.Р.: написание текста; сбор и обработка материала; обзор литературы; анализ материала; статистическая обработка;

Пяташина М.А.: концепция статьи;

Ильина Н.В.: анализ полученных данных и редактирование;

Хакимова Р.И.: проведение исследований;

Кюрегян К.К.: концепция и дизайн исследования, редактирование;

Михайлов М.И.: редактирование.

Источник финансирования

Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Конфликт интересов

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

Литература

1. ВОЗ бьет тревогу: вирусные гепатиты ежедневно уносят 3500 жизней. // Всемирная организация здравоохранения: официальный сайт. — URL: <https://www.who.int/ru/news/item/09-04-2024-who-sounds-alarm-on-viral-hepatitis-infections-claiming-3500-lives-each-day> (дата обращения: 19.04.2024).
2. Ющук Н.Д., Климова Е.А., Знойко О.О. и др. Кареткина Г.Н., Максимов С.А., Мартынов Ю.В., Шухов В.С., Дудина К.Р., Маев И.В., Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Буверов А.О., Федосьина Е.А., Малышев Н.А., Блохина Н.П., Никитин И.Г., Чжао А.В., Андрейцева О.И., Богомоллов П.О. Протокол диагностики и лечения больных вирусными гепатитами В и С. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2010;20(6):4-60.
3. European Association For The Study Of The Liver (EASL) 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. J Hepatol. 2017; 67(2): 370-98. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.03.021>.
5. Приказ Минздрава России от 28.10.2020 N 1166н «Об утверждении порядка прохождения донорами медицинского обследования и перечня медицинских противопоказаний (временных и постоянных) для сдачи крови и (или) ее компонентов и сроков отвода, которому подлежит лицо при наличии временных медицинских показаний, от донорства крови и (или) ее компонентов» (Зарегистрировано в Минюсте России 26.11.2020 N 61104).
6. Тихомиров Д.С., Туполева Т.А., Гуляева А.А., Старкова О.Г., Абакаров Р.Р., Куликов С.М., Гапонова Т.В. Система мер, обеспечивающая безопасность трансфузий компонентов крови. Гематология и трансфузиология. 2020;65(3):312-334. DOI: <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2020-65-3-321-334>.
7. Alan H.B. Wu. Tietz Clinical Guide to Laboratory Tests. 4th ed. London: Elsevier Health Sciences; 2006.
8. Marusawa H, Uemoto S, Hijikata M, Ueda Y, Tanaka K, Shimotohno K, Chiba T. Latent hepatitis B virus infection in healthy individuals with antibodies to hepatitis B core antigen. Hepatology. 2000 Feb;31(2):488-95. DOI: <https://doi.org/10.1002/hep.510310232>. PMID: 10655275.
9. Никогосова А.Д., Умрик Д.В., Цирульников О.М. HBV-инфекция de novo у пациентов после транспланта-

⁴ Приказ Министерства здравоохранения РФ от 28 октября 2020 г. № 1166н «Об утверждении порядка прохождения донорами медицинского обследования и перечня медицинских противопоказаний (временных и постоянных) для сдачи крови и (или) ее компонентов и сроков отвода, которому подлежит лицо при наличии временных медицинских показаний, от донорства крови и (или) ее компонентов».

ции печени // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2022. Т. 24, № 3. С. 37–41. DOI: <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2022-3-37-41>.

10. Fu MX, Faddy HM, Candotti D, Groves J, Saa P, Styles C, Adesina O, Carrillo JP, Seltsam A, Weber-Schehl M, O'Brien SF, Drews SJ, Aidoo NB, Pajares AL, Perez LN, Deng X, van de Laar T, Laperche S, Lehtisalo R, Yilmaz S, Tsoi WC, Juhl D, Niederhauser C, Chenarsabz N, O'Flaherty N, Goto N, Satake M, Renaud C, Lewin A, Cloutier M, Sawadogo S, Reynolds C, Zhiburt E, Muylaert A, Van Gaever V, Garcia-Otalora MA, Jarvis L, Vermeulen M, Busch M, Blackmore S, Jones A, Brailsford S, Irving WL, Andersson M, Simmonds P, Harvala H; Virology subgroup of the ISBT WP-TTID. International review of blood donation screening for anti-HBc and occult hepatitis B virus infection. *Transfusion*. 2024 Nov;64(11):2144-2156. <https://doi.org/10.1111/trf.18018>. Epub 2024 Oct 2. Erratum in: *Transfusion*. 2025 Mar;65(3):648. <https://doi.org/10.1111/trf.18094>.

11. Чистенко Г.Н. Эпидемиологическая диагностика: Учебное пособие / Под ред. Г.Н.Чистенко / — Мн., 2007. 189 с.

12. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: Медиа Сфера; 2002. 312 с.

13. Saraswat S, Banerjee K, Chaudhury N, Mahant T, Khandekar P, Gupta RK, et al. Post-transfusion hepatitis type B following multiple transfusions of HBsAg-negative blood. *J Hepatol*. 1996 Nov; 25 (5): 639–43. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0168-8278\(96\)80232-7](https://doi.org/10.1016/S0168-8278(96)80232-7). PMID: 8938539.

14. Satake M, Taira R, Yugi H, Hino S, Kanemitsu K, Ikeda H, et al. Infectivity of blood components with low hepatitis B virus DNA levels identified in a lookback program. *Transfusion*. 2007 Jul; 47 (7): 1197–205. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1537-2995.2007.01276.x>. PMID: 17581154.

15. Ивашкин В.Т., Морозова М.А., Маевская М.В., Соколова И.А., Герман Е.Н., Бундина М.В. Факторы риска развития гепатоцеллюлярной карциномы. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2009;19(1):4-15. — EDN KWSAYP.

16. Алешкин В. А., Зубкин М. Л., Селькова Е. П., Червинко В. И., Суслов А. П., Овчинников Ю. В. и др. Эпидемиологическое и клиническое значение «оккультной» HBV-инфекции. Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2015; (4): 55–64.

17. Pham T.N., MacParland S.A., Mulrooney P.M. et al. Hepatitis C virus persistence after spontaneous or treatment-induced resolution of hepatitis C. *J Virol*. 2004; 78(11): 5867–74. DOI: <https://doi.org/10.1128/JVI.78.11.5867-5874.2004>.

18. Туполева Т.А. Латентная форма инфекции, вызванная вирусом гепатита В. Гематология и трансфузиология. 2018;63(2):166-173. DOI: <https://doi.org/10.25837/HAT.2018.68..2.007>.

19. Chen K. L., Chen J., Rao H. L. et al. Hepatitis B virus reactivation and hepatitis in diffuse large B-cell lymphoma patients with resolved hepatitis B receiving rituximab-containing chemotherapy: risk factors and survival. *Chin J Cancer*. 2015; 34(3); 18. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40880-015-0015-9>.

20. Paul S., Saxena A., Terrin N. et al. Hepatitis B Virus Reactivation and Prophylaxis During Solid Tumor Chemotherapy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2016; 164: 30–40. DOI: <https://doi.org/10.7326/M15-1121>. Epub 2015 Nov 24. PMID: 26595058; PMCID: PMC6410701.

21. Губанова М.Н., Мадзаев С.Р., Жибурт Е.Б. Распространенность и встречаемость инфекций у доноров крови в России. Вопросы вирусологии. 2015; 60 (6):29-31.

22. Huseynova E, Haynes J, Notari EP, Custer B, Reik R, Gorlin J, Belov A, Yang H, Dodd RY, Stramer SL. Prevalence of HIV, HBV, and HCV in United States blood donations, 2015-

2023: The transfusion-transmissible infections monitoring system (TTIMS). *Transfusion*. 2025 Nov;65(11):2128-2143. doi: 10.1111/trf.18424.

23. Liu WJ, Yu CM, Chen YY, Chen JW, Wei ST, Hou SM. Trends in donor infection profiles and residual risks of transfusion-transmitted human immunodeficiency virus, hepatitis C virus and hepatitis B virus after the implementation of universal mini-pool nucleic acid testing in Taiwan. *Vox Sang*. 2025 Oct;120(10):995-1003. doi: 10.1111/vox.70083.

24. Cappy P, Boizeau L, Candotti D, Le Cam S, Martinaud C, Pillonel J, Tribout M, Maugard C, Relave J, Richard P, Morel P, Laperche S. Insights on 21 Years of HBV Surveillance in Blood Donors in France. *Viruses*. 2022 Nov 12;14(11):2507. DOI: <https://doi.org/10.3390/v14112507>.

25. Kumar H, Gupta PK, Jaiprakash M. The Role of anti-HBc IgM in Screening of Blood Donors. *Med J Armed Forces India*. 2007 Oct;63(4):350-2. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0377-1237\(07\)80013-X](https://doi.org/10.1016/S0377-1237(07)80013-X).

26. Shastry S, Bhat SS. Prevention of post-transfusion hepatitis by screening of antibody to hepatitis B core antigen in healthy blood donors. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2011;3(1):e2011062. DOI: <https://doi.org/10.4084/MJHID.2011.062>.

27. Japhet MO, Adesina OA, Donbraye E, Adewumi MO. Hepatitis B core IgM antibody (anti-HBcIgM) among hepatitis B surface antigen (HBsAg) negative blood donors in Nigeria. *Virol J*. 2011 Nov 10;8:513. DOI: <https://doi.org/10.1186/1743-422X-8-513>.

28. Panhotra BR, Al-Bahrani A, Ul-Hassan Z. Epidemiology of antibody to hepatitis B core antigen screening among blood donors in Eastern Saudi Arabia. Need to replace the test by HBV DNA testing. *Saudi Med J*. 2005 Feb;26(2):270-3.

29. Bhatti FA, Ullah Z, Salamat N, Ayub M, Ghani E. Anti-hepatitis B core antigen testing, viral markers, and occult hepatitis B virus infection in Pakistani blood donors: implications for transfusion practice. *Transfusion*. 2007 Jan;47(1):74-9. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1537-2995.2007.01066.x>. PMID: 17207233.

30. Mohammed KAS, Hameed MM, Mousa AH, Saleh AT. Prevalence and trends of transfusion transmissible infections among blood donors in Basra, Iraq. *BMJ Open Gastroenterol*. 2023 Jul;10(1):e000968. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj-gast-2022-000968>.

31. Гариб А.К.Р., Альхамдани А.Х., Аль-Арди И., Хуссейн А.М. Частота обозначения маркеров гепатитов В и С у доноров крови // Инфекции: новости, мнения, обучение больных. 2025. Т. 14, № 2. С. 57-61. <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2025-14-2-57-61>.

32. Van de Laar TJ, Marijt-van der Kreek T, Molenaar-de Backer MW, Hogema BM, Zaaijer HL. The yield of universal antibody to hepatitis B core antigen donor screening in the Netherlands, a hepatitis B virus low-endemic country. *Transfusion*. 2015 Jun;55(6):1206-13. doi: 10.1111/trf.12962.

33. van de Laar TJ, Hogema BM, Molenaar-de Backer MW, Marijt-van der Kreek T, Zaaijer HL. Blood donor screening in the Netherlands: Universal anti-HBc screening in combination with HBV nucleic acid amplification testing may allow discontinuation of hepatitis B virus antigen testing. *Transfusion*. 2021 Jul;61(7):2116-2124. DOI: <https://doi.org/10.1111/trf.16420>. Epub 2021 Apr 26. PMID: 33899233.

34. Zbinden A, Ries J, Redli PM, Shah C, Glauser A, Goslings D, Huzly D, Böni J, Gottschalk J, Frey BM. Prevalence of Occult Hepatitis B Virus Infection in Blood Donors with Negative ID-NAT in Switzerland. *Transfus Med Hemother*. 2022 Jul 6;49(6):338-345. DOI: <https://doi.org/10.1159/000525480>. PMID: 36654973; PMCID: PMC9768291.

35. Dodd RY, Crowder LA, Haynes JM, Notari EP, Stramer SL, Steele WR. Screening Blood Donors for HIV, HCV, and HBV

at the American Red Cross: 10-Year Trends in Prevalence, Incidence, and Residual Risk, 2007 to 2016. *Transfus Med Rev*. 2020 Apr;34(2):81-93. <https://doi.org/10.1016/j.tmr.2020.02.001>.

36. Burger R., Offergeld R. Testing plasma donations for hepatitis B core antigen (anti-HBc) in order to improve safety of cellular blood components and of quarantined fresh frozen plasma. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2005; 48(6): 698-9. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00103-005-1067-9>.

37. Kiely P., Margaritis A.R., Seed C.R., Yang H.; Australian Red Cross Blood Service NAT Study Group. Hepatitis B virus nucleic acid amplification testing of Australian blood donors highlights the complexity of confirming occult hepatitis B virus infection. *Transfusion*. 2014; 54(8): 2084–91. DOI: <https://doi.org/10.1111/trf.12556>. Epub 2014 Mar 20. PMID: 24650170.

38. Туполева Т.А., Романова Т.Ю., Абакаров Р.Р. [и др.]. Лабораторные инструменты обеспечения вирусной безопасности компонентов донорской крови // Молекулярная диагностика 2017: сборник трудов IX Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, Москва, 18–20 апреля 2017 года. Том 2. — Москва: ООО фирма «Юлис», 2017. — С.271-272.

39. Абакаров Р.Р., Тихомиров Д.С., Туполева Т.А., Игнатова Е.Н., Куликов С.М., Гармаева Т.Ц., Ткаченко Л.Л., Сейтибрагимов Ф.И., Гильмутдинов Р.Г., Мостовая Н.А., Македонская О.Г., Ромашкина Т.В., Давыдова Л.Е., Герасимова В.В., Гапонова Т.В. Частота выявления антител к ядерному антигену вируса гепатита В у доноров крови и ее компонентов в четырех субъектах Российской Федерации. *Гематология и трансфузиология*. 2021;66(2):242-252. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2021-66-2-242-252>.

40. Фаенко А.П., Филиппова А.А., Голосова С.А., Глазов Я.Н., Иванова И.В., Кляева Е.А., Касаткин М.А. Внедрение лабораторного исследования на анти-НВcore у доноров крови. *Гематология и трансфузиология*. 2022;67(4):525-534. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2022-67-4-525-534>

41. Туполева Т.А., Игнатова Е.Н., Гуляева А.А., Овчинникова Е.Н., Тихомиров Д.С., Абакаров Р.Р., Романова Т.Ю., Ярославцева Н.Г., Королева О.М., Гаранжа Т.А., Филатов Ф.П., Гапонова Т.В., Савченко В.Г. Скрининг донорской крови на антитела к ядерному антигену вируса гепатита В как инструмент повышения безопасности трансфузий для больных заболеваниями системы крови. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2016; 61(5): 311-316. DOI: <https://doi.org/10.18821/0869-2084-2016-5-311-316>

42. Roth WK, Busch MP, Schuller A, Ismay S, Cheng A, Seed JR, Jungbauer C, Minsk PM, Sondag-Thull D, Wendel S, Levi CE, Fearon M, Delage G, Xie Y, Jukic I, Turek P, Ullum H, Tefanova V, Tilk M, Reimal R, Castren J, Naukkarinen M, Assal A, Jork C, Hourfar MK, Michel P, Offergeld R, Pichl L, Schmidt M, Schottstedt V, Seifried E, Wagner F, Weber-Schehl M, Politis C, Lin CK, Tsoi WC, O'Riordan J, Gottreich A, Shinar E, Yahalom V, Velati C, Satake M, Sanad N, Sisene I, Bon AH, Koppelman M, Flanagan P, Flesland O, Brojer E, L towska M, Nascimento F, Zhiburt E, Chua SS, Teo D, Stezinar SL, Vermeulen M, Reddy R, Park Q, Castro E, Eiras A, Gonzales Fraile I, Torres P, Ekermo B, Niederhauser C, Chen H, Oota S, Brant LJ, Eglin R, Jarvis L, Mohabir L, Brodsky J, Foster G, Jennings C, Notari E, Stramer S, Kessler D, Hillyer C, Kamel H, Katz L, Taylor C, Panzer S, Reesink HW. International survey on NAT testing of blood donations: expanding implementation and yield from 1999 to 2009. *Vox Sang*. 2012 Jan;102(1):82-90. doi: 10.1111/j.1423-0410.2011.01506.x.

43. Faddy HM, Osiowy C, Custer B, Busch M, Stramer SL, Adesina O, van de Laar T, Tsoi WC, Styles C, Kiely P, Margaritis A, Kwon SY, Qiu Y, Deng X, Lewin A, Jørgensen SW, Erikstrup C, Juhl D, Sauleda S, Camacho Rodriguez BA, Coral LJCS, Ga-

viria García PA, Oota S, O'Brien SF, Wendel S, Castro E, Navarro Pérez L, Harvala H, Davison K, Reynolds C, Jarvis L, Grabarczyk P, Kopacz A, Łętowska M, O'Flaherty N, Young F, Williams P, Burke L, Chua SS, Muylaert A, Page I, Jones A, Niederhauser C, Vermeulen M, Laperche S, Gallian P, Sawadogo S, Satake M, Gharehbaghian A, Addas-Carvalho M, Blanco S, Gallego SV, Seltsam A, Weber-Schehl M, Al-Riyami AZ, Al Maamari K, Alawi FB, Pandey HC, Mbanya D, França RA, Charlewood R; Virology and Surveillance; Risk Assessment and Policy subgroups of the ISBT Working Party on Transfusion-transmitted Infectious Diseases. International review of blood donation nucleic acid amplification testing. *Vox Sang*. 2024 Apr;119(4):315-325. doi: 10.1111/vox.13592.

References

1. WHO sounds alarm: viral hepatitis claims 3,500 lives every day. // World Health Organization: official website. — URL: <https://www.who.int/ru/news/item/09-04-2024-who-sounds-alarm-on-viral-hepatitis-infections-claiming-3500-lives-each-day> (accessed: 19.04.2024).

2. Yuschuk N.D., Klimova Ye.A., Znoyko O.O., Karetkina G.N., Maximov S.L., Martynov Yu.V., Shukhov V.S., Dudina K.R., Mayev I.V., Ivashkin V.T., Mayevskaya M.V., Buyeverov A.O., Fedos'ina Ye.A., Malyshev N.A., Blokhina N.P., Nikitin I.G., 7Chzhao A.V., Andreytseva O.I., Bogomolov P.O. The algorithm of viral hepatitis B and C diagnostics and treatment. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2010;20(6):4-60 (In Russian).

3. European Association For The Study Of The Liver (EASL) 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 2017; 67(2): 370-98. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.03.021>.

4. Hollinger F.B. Hepatitis B virus infection and transfusion medicine: science and the occult. *Transfusion*. 2008; 48(5): 1001-26. DOI: <https://doi.org/doi.org/10.1111/j.1537-2995.2008.01701.x>.

5. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated 28.10.2020 N 1166n "On approval of the procedure for donors to undergo a medical examination and a list of medical contraindications (temporary and permanent) for donating blood and (or) its components and the terms of exemption to which a person is subject in the presence of temporary medical indications from donating blood and (or) its components" (Registered with the Ministry of Justice of the Russian Federation on 26.11.2020 N 61104).

6. Tikhomirov D.S., Tupoleva T.A., Gulyaeva A.A., Starkova O.G., Abakarov R.R., Kulikov S.M., Gaponova T.V. A comprehensive measures ensuring the safety of blood component transfusions. *Russian journal of hematology and transfusiology*. 2020;65(3):312-334. DOI: <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2020-65-3-321-334> (In Russian).

7. Alan H.B. Wu. *Tietz Clinical Guide to Laboratory Tests*. 4th ed. London: Elsevier Health Sciences; 2006.

8. Marusawa H, Uemoto S, Hijikata M, Ueda Y, Tanaka K, Shimotohno K, Chiba T. Latent hepatitis B virus infection in healthy individuals with antibodies to hepatitis B core antigen. *Hepatology*. 2000 Feb;31(2):488-95. DOI: <https://doi.org/10.1002/hep.510310232>.

9. Nikogosova A.D., Umrik D.V., Tsurul'nikova O.M. De novo HBV infection in patients after liver transplantation. *Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov [Bulletin of Transplantology and Artificial Organs]*. 2022; 24 (3): 37–41. DOI: <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2022-3-37-41> (In Russian).

10. Fu MX, Faddy HM, Candotti D, Groves J, Saa P, Styles C, Adesina O, Carrillo JP, Seltsam A, Weber-Schehl M, O'Brien

- SF, Drews SJ, Aidoo NB, Pajares L, Perez LN, Deng X, van de Laar T, Laperche S, Lehtisalo R, Yilmaz S, Tsoi WC, Juhl D, Niederhauser C, Chenarsabz N, O'Flaherty N, Goto N, Satake M, Renaud C, Lewin A, Cloutier M, Sawadogo S, Reynolds C, Zhiburt E, Muylaert A, Van Gaever V, Garcia-Otalora MA, Jarvis L, Vermeulen M, Busch M, Blackmore S, Jones A, Brailsford S, Irving WL, Andersson M, Simmonds P, Harvala H; Virology subgroup of the ISBT WP-TTID. International review of blood donation screening for anti-HBc and occult hepatitis B virus infection. *Transfusion*. 2024 Nov;64(11):2144-2156. <https://doi.org/10.1111/trf.18018>.
11. Chistenko G.N. Epidemiological diagnostics: A textbook / Edited by G.N.Chistenko / — Mn., 2007. 189 p. (In Russian).
 12. Rebrova O.Y. Statistical analysis of medical data. Application of the STA-TISTICA software package. M.: Media Sphere; 2002. 312 p. (In Russian).
 13. Saraswat S, Banerjee K, Chaudhury N, Mahant T, Khandekar P, Gupta RK, et al. Post-transfusion hepatitis type B following multiple transfusions of HBsAg-negative blood. *J Hepatol*. 1996 Nov; 25 (5): 639–43. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0168-8278\(96\)80232-7](https://doi.org/10.1016/S0168-8278(96)80232-7).
 14. Satake M, Taira R, Yugi H, Hino S, Kanemitsu K, Ikeda H, et al. Infectivity of blood components with low hepatitis B virus DNA levels identified in a lookback program. *Transfusion*. 2007 Jul; 47 (7): 1197–205. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1537-2995.2007.01276.x>. PMID: 17581154.
 15. Ivashkin V.T., Morozova M.A., Mayevskaya M.V., Sokolina I.A., German Ye.N., Bundina M.V. Risk factors of development of hepatocellular carcinoma. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2009;19(1):4-15. EDN KWSAYP (In Russian).
 16. Aleshkin V. A., Zubkin M. L., Selkova E. P., Chervinko V. I., Suslov A. P., Ovchinnikov Yu. V., et al. Epidemiological and clinical significance of "occult" HBV infection. *Epidemiology and infectious diseases*. 2015; (4): 55–64 (In Russian).
 17. Pham T.N., MacParland S.A., Mulrooney P.M. et al. Hepatitis C virus persistence after spontaneous or treatment-induced resolution of hepatitis C. *J Virol*. 2004; 78(11): 5867–74. DOI: <https://doi.org/10.1128/JVI.78.11.5867-5874.2004>.
 18. Tupoleva T.A. Occult form of infection caused by the hepatitis B virus. *Russian journal of hematology and transfusiology*. 2018;63(2):166-173. (In Russ.) DOI: <https://doi.org/10.25837/HAT.2018.68..2..007> (In Russian).
 19. Chen K. L., Chen J., Rao H. L. et al. Hepatitis B virus reactivation and hepatitis in diffuse large B-cell lymphoma patients with resolved hepatitis B receiving rituximab-containing chemotherapy: risk factors and survival. *Chin J Cancer*. 2015; 34(3); 18. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40880-015-0015-9>.
 20. Paul S., Saxena A., Terrin N. et al. Hepatitis B Virus Reactivation and Prophylaxis During Solid Tumor Chemotherapy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2016; 164: 30–40. DOI: <https://doi.org/10.7326/M15-1121>.
 21. Gubanova MN, Madzaev SR, Zhiburt EB. Prevalence and incidence of the infections among blood donors in Russia]. *Vopr Virusol*. 2015;60(6):29-31. (In Russian).
 22. Huseynova E, Haynes J, Notari EP, Custer B, Reik R, Gorlin J, Belov A, Yang H, Dodd RY, Stramer SL. Prevalence of HIV, HBV, and HCV in United States blood donations, 2015-2023: The transfusion-transmissible infections monitoring system (TTIMS). *Transfusion*. 2025 Nov;65(11):2128-2143. doi: 10.1111/trf.18424.
 23. Liu WJ, Yu CM, Chen YY, Chen JW, Wei ST, Hou SM. Trends in donor infection profiles and residual risks of transfusion-transmitted human immunodeficiency virus, hepatitis C virus and hepatitis B virus after the implementation of universal mini-pool nucleic acid testing in Taiwan. *Vox Sang*. 2025 Oct;120(10):995-1003. doi: 10.1111/vox.70083.
 24. Cappy P, Boizeau L, Candotti D, Le Cam S, Martinaud C, Pillonel J, Tribout M, Maugard C, Relave J, Richard P, Morel P, Laperche S. Insights on 21 Years of HBV Surveillance in Blood Donors in France. *Viruses*. 2022 Nov 12;14(11):2507. DOI: <https://doi.org/10.3390/v14112507>.
 25. Kumar H, Gupta PK, Jaiprakash M. The Role of anti-HBc IgM in Screening of Blood Donors. *Med J Armed Forces India*. 2007 Oct;63(4):350-2. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0377-1237\(07\)80013-X](https://doi.org/10.1016/S0377-1237(07)80013-X).
 26. Shastri S, Bhat SS. Prevention of post-transfusion hepatitis by screening of antibody to hepatitis B core antigen in healthy blood donors. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2011;3(1):e2011062. DOI: <https://doi.org/10.4084/MJHID.2011.062>.
 27. Japhet MO, Adesina OA, Donbraye E, Adewumi MO. Hepatitis B core IgM antibody (anti-HBcIgM) among hepatitis B surface antigen (HBsAg) negative blood donors in Nigeria. *Virol J*. 2011 Nov 10;8:513. DOI: <https://doi.org/10.1186/1743-422X-8-513>.
 28. Panhotra BR, Al-Bahrani A, Ul-Hassan Z. Epidemiology of antibody to hepatitis B core antigen screening among blood donors in Eastern Saudi Arabia. Need to replace the test by HBV DNA testing. *Saudi Med J*. 2005 Feb;26(2):270-3.
 29. Bhatti FA, Ullah Z, Salamat N, Ayub M, Ghani E. Anti-hepatitis B core antigen testing, viral markers, and occult hepatitis B virus infection in Pakistani blood donors: implications for transfusion practice. *Transfusion*. 2007 Jan;47(1):74-9. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1537-2995.2007.01066.x>. PMID: 17207233.
 30. Mohammed KAS, Hameed MM, Mousa AH, Saleh AT. Prevalence and trends of transfusion transmissible infections among blood donors in Basra, Iraq. *BMJ Open Gastroenterol*. 2023 Jul;10(1):e000968. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj-gast-2022-000968>. PMID: 37487649; PMCID: PMC10373717.
 31. Ghareeb A.K.R., Alhamadani A.H., Al-Ardhi I., Hussain A.M. Frequency of detection of HBV and HCV infection markers in blood donors. *Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie* [Infectious Diseases: News, Opinions, Training]. 2025; 14 (2): 57–61. DOI: <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2025-14-2-57-61>.
 32. Van de Laar TJ, Marijt-van der Kreek T, Molenaar-de Backer MW, Hogema BM, Zaaijer HL. The yield of universal antibody to hepatitis B core antigen donor screening in the Netherlands, a hepatitis B virus low-endemic country. *Transfusion*. 2021 Jul;61(7):2116-2124. DOI: <https://doi.org/10.1111/trf.16420>.
 33. Van de Laar TJ, Hogema BM, Molenaar-de Backer MW, Marijt-van der Kreek T, Zaaijer HL. Blood donor screening in the Netherlands: Universal anti-HBc screening in combination with HBV nucleic acid amplification testing may allow discontinuation of hepatitis B virus antigen testing. *Transfusion*. 2021 Jul;61(7):2116-2124. DOI: <https://doi.org/10.1111/trf.16420>. Epub 2021 Apr 26. PMID: 33899233.
 34. Zbinden A, Ries J, Redli PM, Shah C, Glauser A, Goslings D, Huzly D, Böni J, Gottschalk J, Frey BM. Prevalence of Occult Hepatitis B Virus Infection in Blood Donors with Negative ID-NAT in Switzerland. *Transfus Med Hemother*. 2022 Jul 6;49(6):338-345. DOI: <https://doi.org/10.1159/000525480>. PMID: 36654973; PMCID: PMC9768291.
 35. Dodd RY, Crowder LA, Haynes JM, Notari EP, Stramer SL, Steele WR. Screening Blood Donors for HIV, HCV, and HBV at the American Red Cross: 10-Year Trends in Prevalence, Incidence, and Residual Risk, 2007 to 2016. *Transfus Med Rev*. 2020 Apr;34(2):81-93. <https://doi.org/10.1016/j.tmr.2020.02.001>.
 36. Burger R., Offergeld R. Testing plasma donations for hepatitis B core antigen (anti-HBc) in order to improve safety of cellular blood components and of quarantined fresh frozen plas-

ma. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz. 2005; 48(6): 698-9. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00103-005-1067-9>.

37. Kiely P., Margaritis A.R., Seed C.R., Yang H.; Australian Red Cross Blood Service NAT Study Group. Hepatitis B virus nucleic acid amplification testing of Australian blood donors highlights the complexity of confirming occult hepatitis B virus infection. *Transfusion*. 2014; 54(8): 2084–91. DOI: <https://doi.org/10.1111/trf.12556>. Epub 2014 Mar 20. PMID: 24650170.

38. Tupoleva T.A., Romanova T.Yu., Abakarov R.R. [et al.]. Laboratory tools for ensuring viral safety of donor blood components // *Molecular diagnostics 2017: collection of works of the IX All-Russian scientific and practical conference with international participation, Moscow, April 18–20, 2017*. Vol. 2. — Moscow: OOO Firma Yulis, 2017. — P. 271–272. — EDN ZOIGIN (In Russian).

39. Abakarov R.R., Tikhomirov D.S., Tupoleva T.A., Ignatova E.N., Kulikov S.M., Garmaeva T.Ts., Tkachenko L.L., Seitibragimov F.I., Gilmudtinov R.G., Mostovaya N.A., Makedonskaya O.G., Romashkina T.V., Davydova L.E., Gerasimova V.V., Gaponova T.V. The frequency of detection of anti-HBc in blood donors from four regions of Russia. *Russian journal of hematology and transfusiology*. 2021;66(2):242-252. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2021-66-2-242-252> — EDN BKDDXZ (In Russian)

40. Faenko A.P., Filippova A.A., Golosova S.A., Glazov Ya.N., Ivanova I.V., Klyueva E.A., Kasatkin M.A. The introduction of Laboratory testing for anti-HBcore in blood donors. *Russian journal of hematology and transfusiology*. 2022;67(4):525-534. (In Russ.) <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2022-67-4-525-534>

41. Tupoleva TA, Ignatova EN, Gulyaeva AA, Ovchinnikova EN, Tikhomirov DS, Abakarov RR, Romanova TY, Yaroslavlseva NG, Koroleva OM, Garanzha TA, Filatov FP, Gaponova TV, Savchenko VG. [The screening of donor blood on antibodies to nuclear antigen of hepatitis B virus as a tool of increasing of safety of transfusion for patients with diseases of blood system.]. *Klin Lab Diagn*. 2016;61(5):311-316. DOI: <https://doi.org/10.18821/0869-2084-2016-61-5-311-316>. PMID: 31529914 (In Russian).

org/10.18821/0869-2084-2016-61-5-311-316. PMID: 31529914 (In Russian).

42. Roth WK, Busch MP, Schuller A, Ismay S, Cheng A, Seed CR, Jungbauer C, Minsk PM, Sondag-Thull D, Wendel S, Levi JE, Fearon M, Delage G, Xie Y, Jukic I, Turek P, Ullum H, Tefanova V, Tilk M, Reimal R, Castren J, Naukkarinen M, Assal A, Jork C, Hourfar MK, Michel P, Offergeld R, Pichl L, Schmidt M, Schottstedt V, Seifried E, Wagner F, Weber-Schehl M, Politis C, Lin CK, Tsoi WC, O'Riordan J, Gottreich A, Shinar E, Yahalom V, Velati C, Satake M, Sanad N, Sisene I, Bon AH, Koppelman M, Flanagan P, Flesland O, Brojer E, L towska M, Nascimento F, Zhiburt E, Chua SS, Teo D, Stezinar SL, Vermeulen M, Reddy R, Park Q, Castro E, Eiras A, Gonzales Fraile I, Torres P, Ekermo B, Niederhauser C, Chen H, Oota S, Brant LJ, Eglin R, Jarvis L, Mohabir L, Brodsky J, Foster G, Jennings C, Notari E, Stramer S, Kessler D, Hillyer C, Kamel H, Katz L, Taylor C, Panzer S, Reesink HW. International survey on NAT testing of blood donations: expanding implementation and yield from 1999 to 2009. *Vox Sang*. 2012 Jan;102(1):82-90. doi: 10.1111/j.1423-0410.2011.01506.x.

43. Faddy HM, Osioy C, Custer B, Busch M, Stramer SL, Adesina O, van de Laar T, Tsoi WC, Styles C, Kiely P, Margaritis A, Kwon SY, Qiu Y, Deng X, Lewin A, Jørgensen SW, Erikstrup C, Juhl D, Saulea S, Camacho Rodriguez BA, Coral LJCS, Gaviria Garcia PA, Oota S, O'Brien SF, Wendel S, Castro E, Navarro Pérez L, Harvala H, Davison K, Reynolds C, Jarvis L, Grabarczyk P, Kopacz A, Łętowska M, O'Flaherty N, Young F, Williams P, Burke L, Chua SS, Muylaert A, Page I, Jones A, Niederhauser C, Vermeulen M, Laperche S, Gallian P, Sawadogo S, Satake M, Gharehbaghian A, Addas-Carvalho M, Blanco S, Gallego SV, Seltsam A, Weber-Schehl M, Al-Riyami AZ, Al Maamari K, Alawi FB, Pandey HC, Mbanaya D, França RA, Charlewood R; Virology and Surveillance; Risk Assessment and Policy subgroups of the ISBT Working Party on Transfusion-transmitted Infectious Diseases. International review of blood donation nucleic acid amplification testing. *Vox Sang*. 2024 Apr;119(4):315-325. doi: 10.1111/vox.13592.

Авторский коллектив:

Юзлибаева Лилия Рустемовна — начальник отдела эпидемиологического надзора Управления Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Республике Татарстан; доцент кафедры эпидемиологии и дезинфектологии Казанской государственной медицинской академии — филиала Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, к.м.н.; e-mail: Yuzlibaeva.LR@tatar.ru

Патяшина Марина Александровна — руководитель Управления Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Республике Татарстан; заведующая кафедрой эпидемиологии и дезинфектологии Казанской государственной медицинской академии — филиала Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, д.м.н.; e-mail: Marina.Patyashina@tatar.ru

Ильина Наталья Викторовна — заведующий эпидемиологическим отделом Республиканского центра крови; e-mail: Natalya.Ilina@tatar.ru

Хакимова Рамзия Ильгизовна — заведующий клинико-диагностической лабораторией Республиканского центра крови; e-mail: DLS.RCK@tatar.ru

Кюрегян Карен Каренович — заведующий лабораторией молекулярной эпидемиологии вирусных гепатитов Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии, д.б.н., профессор РАН; e-mail: karen-kyuregyan@yandex.ru

Михайлов Михаил Иванович — главный научный сотрудник лаборатории молекулярной эпидемиологии вирусных гепатитов Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии, д.м.н., профессор, академик РАН; e-mail: michmich2@yandex.ru



ЭТИОЛОГИЯ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ У ПАЦИЕНТОВ ИНФЕКЦИОННОГО СТАЦИОНАРА: РЕТРОСПЕКТИВНОЕ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

В.А. Коршунов¹, Л.С. Глазовская², В.К. Криницкая¹

¹Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Россия

²Городская клиническая больница № 67 им. Л.А. Ворохобова, Москва, Россия

Etiology of community-acquired pneumonia in patients admitted to an infectious diseases hospital: a retrospective epidemiological study

V.A. Korshunov¹, L.S. Glazovskaya², V.K. Krinitskaia¹

¹First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov, Moscow, Russia

²City Clinical Hospital № 67 named after L.A. Vorokhobov, Moscow, Russia

Резюме

Этиология пневмоний остается предметом пристального интереса исследователей и врачей практического здравоохранения. Многими авторами отмечается низкий уровень этиологической расшифровки внебольничных пневмоний в Российской Федерации. В этих условиях важным источником информации являются выборочные исследования.

Цель: проанализировать этиологическую структуру внебольничной пневмонии у госпитализированных пациентов

Материалы и методы: проведено эпидемиологическое ретроспективное описательное наблюдательное исследование. Была проанализирована медицинская документация (электронные истории болезни) пациентов (взрослых и детей), госпитализированных с пневмонией в период с января по декабрь 2024 г. включительно в инфекционный стационар г. Москвы. Этиология пневмонии учитывалась на основании окончательного диагноза пациента. Размер выборки составил 4807 человек. Критериями включения были: наличие лабораторно подтвержденного диагноза «Внебольничная пневмония», «Грипп с пневмонией», «COVID-19 с пневмонией»; отбор биологического материала проведен в 1-е сутки госпитализации. Критерии исключения: пациенты с пневмонией с диагнозами «Пневмония без уточнения возбудителя», «Пневмония при болезнях, классифицированных в других рубриках»; пациенты с ВИЧ-инфекцией, вирусными гепатитами В и/или С; госпитализация в другие медицинские организации в предшествующие 14 сут на срок более 48 ч.

Данные были проанализированы методами описательной статистики. Статистическая обработка проводилась в программе IBM SPSS Statistics 20, визуализация – в Microsoft Excel.

Результаты: наиболее частой этиологией внебольничных пневмоний у госпитализированных являлись: *M. pneumoniae* (28,7 %; 95 % ДИ 27,3–30,2), SARS-CoV-2 (21,1 %; 95 % ДИ 19,8–22,4), *S. pneumoniae* (11,8 %; 95 % ДИ 10,8–12,8), *H. influenzae* (10,7 % (95 % ДИ 9,7–11,7), риновирус (5,6 %; 95 % ДИ 4,9–6,3), реже другие возбу-

Abstract

The etiology of pneumonia remains a subject of close interest for researchers and practicing physicians. Many authors have noted a low rate of etiological identification for community-acquired pneumonia in the Russian Federation. Sample-based researches in these conditions are an important source of information.

The purpose. To analyze the etiological structure of community-acquired pneumonia among hospitalized patients.

Materials and Methods. The epidemiological retrospective descriptive observational research was conducted. We analyzed medical records (electronic health records) of patients (adults and children) hospitalized with pneumonia in the period from January 2024 and December 2024, inclusive at infectious diseases hospital in Moscow. The etiology of pneumonia was considered based on the patient's final diagnosis. The sample size was 4,807. Inclusion criteria were: laboratory-confirmed diagnosis of community-acquired pneumonia, influenza with pneumonia, or COVID-19 with pneumonia; biological material was collected within the first 24 hours of hospitalization. Exclusion criteria included: patients with diagnoses "pneumonia without specifying the pathogen"; "pneumonia in diseases classified elsewhere"; patients with HIV infection, viral hepatitis B and/or C; and patients hospitalized at other medical organizations in the previous 14 days for a period of more than 48 hours.

Data were analyzed using descriptive statistics. Statistical processing was carried out in the IBM SPSS Statistics 20 program, visualization in Microsoft Excel.

Results. The most frequent etiologies of community-acquired pneumonia among hospitalized patients were: *M. pneumoniae* (28.7 %; 95 % CI 27.3–30.2), SARS-CoV-2 (21.1 %; 95 % CI 19.8–22.4), *S. pneumoniae* (11.8 %; 95 % CI 10.8–12.8), *H. influenzae* (10.7 %; 95 % CI 9.7–11.7), and rhinovirus (5.6 %; 95 % CI 4.9–6.3), with other pathogens occurring less frequently. Mixed etiology pneumonia accounted for 19.4 % (95 % CI 17.8–21.1) of cases.

The predominant pathogens varied by age group: *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, and *M. pneumoniae* prevailed among children; *M. pneumoniae* was the leading cause in adults aged 18–34; *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, and *M.*

тели. Доля пневмоний смешанной этиологии составила 19,4 % (95 % ДИ 17,8–21,1).

В этиологии внебольничной пневмонии преобладали: у детей — *S. pneumoniae*, *H. Influenzae* и *M. Pneumoniae*; в группе взрослых 18–34 лет — *M. Pneumoniae*; 35–64 года — *S. pneumoniae*, *H. Influenzae*, *M. Pneumoniae*; 65–84 года — *Sars-Cov-2*, *S. pneumoniae*, *H. Influenzae*; 85 лет и старше — *SARS-CoV-2*, вирусы гриппа, *S. pneumoniae*, *H. Influenzae*.

Отмечалась смена преобладающего возбудителя в течение года: с января по март максимальный удельный вес имели вирусные пневмонии (вызванные гриппом (январь), *SARS-CoV-2*, респираторными вирусами негриппозной этиологии (февраль, март). В весенне-летний период (с апреля по июль) преобладали бактериальные возбудители (*S. pneumoniae*, *H. Influenzae* и др.), а с августа по ноябрь — *M. Pneumoniae*, с последующим ростом числа случаев гриппа с пневмонией в декабре.

Таким образом, наиболее частыми возбудителями внебольничной пневмонии у госпитализированных в 2024 г. являются: *M. pneumoniae*, *SARS-CoV-2*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae* и риновирус. Отмечается неодинаковый уровень значимости патогенов для различных возрастных групп, изменение преобладающего возбудителя в течение года, значительная доля пневмоний смешанной этиологии.

Ключевые слова: внебольничная пневмония, этиология, госпитализированные пациенты, *M. pneumoniae*, *SARS-CoV-2*, *S. pneumoniae*.

Введение

Пневмония представляет собой актуальную проблему современного здравоохранения. По оценкам, в мире в 2021 г. общее число инфекций нижних дыхательных путей, не связанных с COVID-19, составило 344 млн (95% ДИ 325–364), количество смертей оценивается в 2,18 млн (95% ДИ 1,98–2,36) [1]. Самый высокий уровень смертности от пневмонии наблюдается в странах Африки к югу от Сахары и Юго-Восточной Азии, а в Европе и Северной Америке он значительно ниже. В последние 30 лет в мире наблюдается более чем трехкратное снижение смертности от пневмоний среди детей до 5 лет. Число смертей среди людей в возрасте 70 лет, напротив, увеличилось с примерно 600 000 в 1990 г. до более 1 млн в 2019 г. [2]. Заболеваемость внебольничной пневмонией (ВП) в РФ в 2011–2024 гг. имеет тенденцию к росту — как у взрослых, так и у детей. В 2024 г. показатель заболеваемости составил 866,6 на 100 тыс. нас. (1790,9 у детей и 627,5 у взрослых). Отмечалась выраженная территориальная неравномерность заболеваемости [3].

Этиология пневмоний остается предметом пристального интереса исследователей и врачей практического здравоохранения. Перечень потенциальных возбудителей пневмонии включает более 100 микроорганизмов (бактерии, вирусы, грибы,

pneumoniae were most common in the 35–64 age group; SARS-CoV-2, *S. pneumoniae*, and *H. influenzae* predominated in the 65–84 group; and SARS-CoV-2, influenza viruses, *S. pneumoniae*, and *H. influenzae* were most prevalent in patients aged 85 and older.

A shift in the prevailing pathogen was observed throughout the year: from January to March, viral pneumonias had the highest proportion (caused by influenza in January, and SARS-CoV-2 and non-influenza respiratory viruses in February and March). Bacterial pathogens (*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, etc.) predominated during the spring-summer period (April to July), while *M. pneumoniae* was most prevalent from August to November, followed by an increase in influenza-related pneumonia cases in December.

Conclusion. In conclusion, the most frequent pathogens of community-acquired pneumonia among hospitalized patients in 2024 were *M. pneumoniae*, SARS-CoV-2, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, and rhinovirus. The results demonstrate varying levels of pathogen significance across different age groups, seasonal shifts in the predominant agents throughout the year, and a substantial proportion of mixed-etiology pneumonia cases.

Key words: Community-acquired pneumonia, etiology, hospitalized patients, *M. pneumoniae*, SARS-CoV-2, *S. pneumoniae*.

простейшие) [4,5]. Однако ключевая роль принадлежит относительно небольшому кругу возбудителей. По данным литературы, в 2021 г. в мире наиболее частыми патогенами, вызвавшими инфекции нижних дыхательных путей, не связанные с COVID-19, были *Streptococcus pneumoniae*, респираторные вирусы, кроме гриппа и РСВ и *Mycoplasma spp.* *Streptococcus pneumoniae* также был наиболее частой причиной смерти от инфекции нижних дыхательных путей (505,0 тыс. смертей (95% ДИ 454,0–555,0), далее по числу смертей были *S. aureus* и *K. pneumoniae* [1].

В Российской Федерации, по данным Роспотребнадзора на 2019 г., 26,2% пневмоний имели бактериальную этиологию; 2,1% — пневмококковую; 0,9% — вирусную. В остальных 70,8% случаев возбудитель не был установлен [6]. В 2024 г., по сравнению с предыдущим периодом, наблюдалось увеличение количества случаев пневмонии, вызванной бактериальными возбудителями, в том числе пневмококками, а также случаев пневмонии, вызванной *Mycoplasma pneumoniae* [3].

Многими авторами отмечается низкий уровень этиологической расшифровки внебольничных пневмоний в Российской Федерации [7, 8]. В этих условиях важным источником информации являются выборочные исследования. Так, в исследовании у взрослых пациентов, госпитализированных

с тяжелой внебольничной пневмонией, было показано, что в структуре преобладал *S. pneumoniae*, была высока частота респираторных вирусов (преимущественно риновируса и вирусов гриппа) [9]. В работе по изучению этиологии внебольничной пневмонии у взрослых в стационарах РФ после пандемии COVID-19 было показано, что из 152 включенных больных клинически значимые возбудители ВП выявлены в 96 (63%) случаях. Среди возбудителей наиболее часто выявлялись *M. pneumoniae* — 42 (44%), риновирус — 23 (24%), *S. pneumoniae* — 17 (18%) и SARS-CoV-2 — 13 (14%) пациентов [10]. Однако число подобных исследований в России остается ограниченным. Кроме того, отсутствуют работы, отражающие динамику изменения этиологии пневмоний на протяжении длительного периода времени и оценивающих их структуру по возрастным группам. В этой связи нами было выполнено данное исследование.

Цель исследования — проанализировать этиологическую структуру внебольничной пневмонии у госпитализированных пациентов

Материалы и методы исследования

Проведено эпидемиологическое ретроспективное описательное наблюдательное исследование. Была проанализирована медицинская документация (электронные истории болезни) пациентов (взрослых и детей), госпитализированных с пневмонией в инфекционный стационар г. Москвы в период с января по декабрь 2024 г. включительно.

Размер выборки составил 4807 человек. Критериями включения были: наличие лабораторно подтвержденного диагноза «Внебольничная пневмония» (J12.0—J12.8; J13; J14; J15.0—J15.8; J16.0), «Грипп с пневмонией» (J10.0), «COVID-19 с пневмонией (U07.1)»; отбор биологического материала проведен в 1-е сутки госпитализации. Критерии исключения: пациенты с пневмонией с диагнозами J18, «Пневмония без уточнения возбудителя» J17, «Пневмония при болезнях, классифицированных в других рубриках»; пациенты с ВИЧ-инфекцией, вирусными гепатитами В и/или С; госпитализация в другие медицинские организации в предшествующие 14 сут на срок более 48 ч.

Из электронных историй болезни были извлечены следующие данные: диагноз (код по МКБ-10 и формулировка окончательного диагноза); пол, возраст пациента; дата госпитализации, дата выписки, степень тяжести при госпитализации, пребывание в ОРИТ; результаты лабораторных исследований. Формулировки окончательного диагноза содержали информацию о клинической форме заболевания и возбудителе (возбудителях), явившемся причиной пневмонии.

Этиология пневмонии учитывалась на основании кода МКБ-10 окончательного диагноза пациента. Пневмонии, вызванные метапневмовирусом, риновирусом, коронавирусами человека (кроме SARS-CoV-2), бокавирусом, *Acinetobacter spp.*, не имеющие отдельного кода МКБ-10, были определены на основании формулировок окончательного диагноза. Этиология пневмоний, вызванных сочетанием 2 и более возбудителей, также определялась на основании формулировок окончательного диагноза.

Дизайн исследования был наблюдательным и не предполагал вмешательства в рутинную практику лабораторной диагностики. По данным медицинской документации, определение бактериальных возбудителей (*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *Staphylococcus spp.*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *E. coli*, *Acinetobacter spp.*) проводилось культуральным методом. Материалом исследования служил образец из нижних дыхательных путей (мокрота, бронхоальвеолярный лаваж (БАЛ)), венозная кровь. Для определения *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *S. aureus* также использовался метод ПЦР. Труднокультивируемые и некультивируемые микроорганизмы (*M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, респираторные вирусы (вирусы парагриппа, риновирус, аденовирус, метапневмовирус, респираторно-синцитиальный вирус (РСВ), коронавирусы человека, бокавирус, вирусы гриппа, а также SARS-CoV-2)) определялись методом ПЦР в материале из нижних дыхательных путей (мокрота, БАЛ), при невозможности его получения — в объединенном мазке из носоглотки и задней стенки глотки. Для выявления *C. Pneumoniae* дополнительно использовались серологические методы исследования с определением Ig M. Применялись экспресс-тесты на наличие пневмококковой и легионеллезной антигенурии.

Данные были проанализированы методами описательной статистики. Количественные переменные были проверены на нормальность распределения. Показатели, имеющие ненормальное распределение, представлены в виде медианы, межквартильного интервала (IQR). Нормально распределенные количественные переменные представлены в виде среднего и стандартной ошибки среднего. Качественные данные представлены в виде доли и 95% доверительного интервала (95% ДИ) к доле. Статистическая значимость различий количественных нормально распределенных переменных в 2 независимых выборках определялась с помощью t-критерия, в группах качественных переменных критерием χ^2 при принятом уровне статистической значимости $p < 0,05$. Статистическая обработка проводилась в программе IBM SPSS Statistics 20, визуализация — в Microsoft Excel.

Результаты исследования

Средний возраст пациентов, включенных в исследование, составил $57,7 \pm 0,2$ лет. Дети до 17 лет составили 5,0%. Взрослых в возрасте 18–34 года было 20,7%, 35–64 года — 36,4%, 65–84 года — 27,9%, 85 лет и старше — 10,1%. 52,8% составили мужчины, 47,2% — женщины. 15,4% пациентов были госпитализированы в тяжелой и крайне тяжелой степени тяжести, 5,7% нуждались в переводе в ОРИТ. Средняя продолжительность госпитализации составила 8 (IQR 5–12) дней.

Бактериальные пневмонии составили 64,0% (63,0–65,0) от всех пневмоний установленной этиологии, вирусные — 36,0% (35,0–37,0). Наиболее часто отмечались пневмонии, вызванные *Mycoplasma pneumoniae* (28,7%; 27,3–30,2), SARS-CoV-2 (21,1%; 19,8–22,4), *Streptococcus pneumoniae* (11,8%; 10,8–12,8), *Haemophilus influenzae* (10,7% (9,7–11,7%)) и риновирусом (5,6%; 4,9–6,3). Пневмонии, вызванные другими вирусными и бактериальными возбудителями, встречались реже (рис. 1).

Распределение пациентов по дате госпитализации было неравномерным. Наименьшее число госпитализированных приходилось на летние месяцы (с минимумом в июле), наибольшее — на осенне-зимний период с максимумом в октябре (рис. 2). В начале года (январь — март) отмечалось преобладание пневмоний вирусной этиологии. В январе максимальный удельный вес имели пневмонии при гриппе (24,6%, 20,8–28,4), в феврале — COVID-19 с пневмонией и пневмонии, вызванные респираторными вирусами негриппозной этиологии (21,4% (17,7–25,1) и 21,6% (17,9–25,4) соответ-

ственно). Начиная с марта, отмечается снижение удельного веса пневмоний вирусной этиологии (гриппа с пневмонией — с февраля), после чего на протяжении летне-осеннего периода их доля оставалась на стабильно низком уровне.

С апреля по июль 2024 г. в этиологии пневмоний преобладали бактериальные возбудители (*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *Staphylococcus spp.*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *E. coli*, *Acinetobacter spp.*), с максимумом 41,9% (36,3–47,5) в июле. В этот же период отмечается постепенный рост доли пневмоний, вызванных *M. Pneumoniae*. Они начинают превалировать в структуре пневмоний с августа и весь осенний период, достигая максимума в ноябре (37,9%; 33,6–42,2). При этом роста удельного веса пневмоний, вызванных респираторными вирусами негриппозной этиологии и COVID-19, в осенний период не отмечается. Доля пневмоний при COVID-19 была в целом относительно стабильной на протяжении весенне-летне-осеннего периода года (варьируя от 11,7% (8,4–14,9) в апреле до 20,3% (17,1–23,5) в октябре), несколько снизившись в ноябре — декабре 2024 г. В декабре было отмечено появление случаев гриппа с пневмонией, удельный вес которых составил 10,1% (7,3–12,9). Удельный вес пневмоний, вызванных *C. pneumoniae*, был невысоким и существенно не изменялся на протяжении всего периода наблюдения.

Этиология внебольничных пневмоний различалась по возрастным группам. Пневмонии, вызванные микоплазмой, были наиболее частыми у детей и взрослых в возрасте 18–34 года (табл.). В группах 65–84 года и старше 85 лет их доля была незначительной.

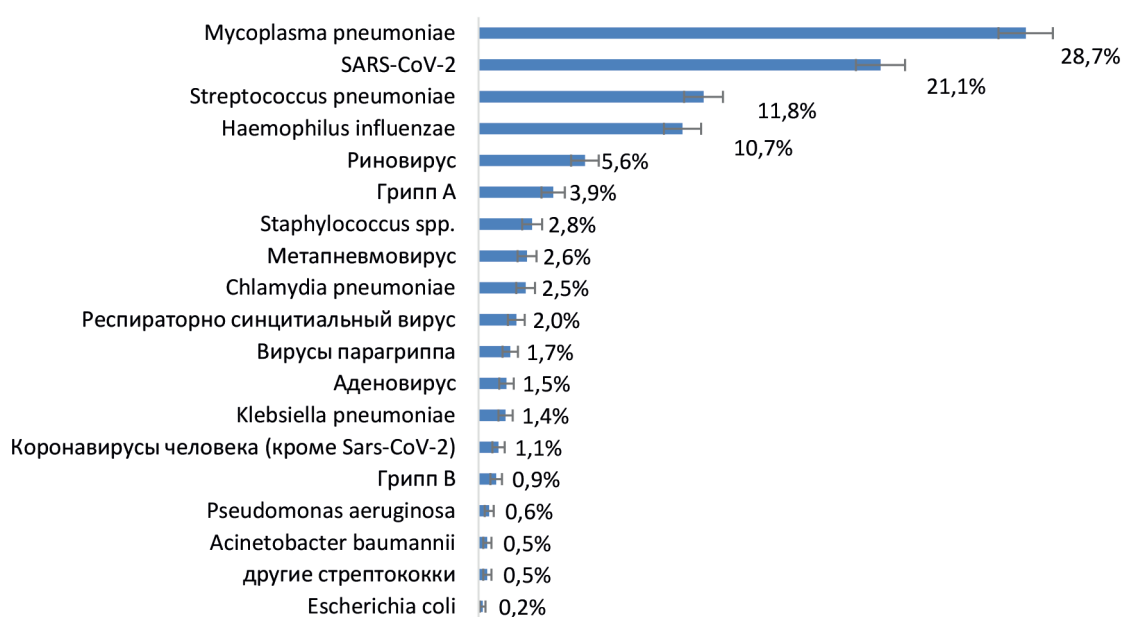


Рис. 1. Частота внебольничных пневмоний, вызванных различными возбудителями (%)

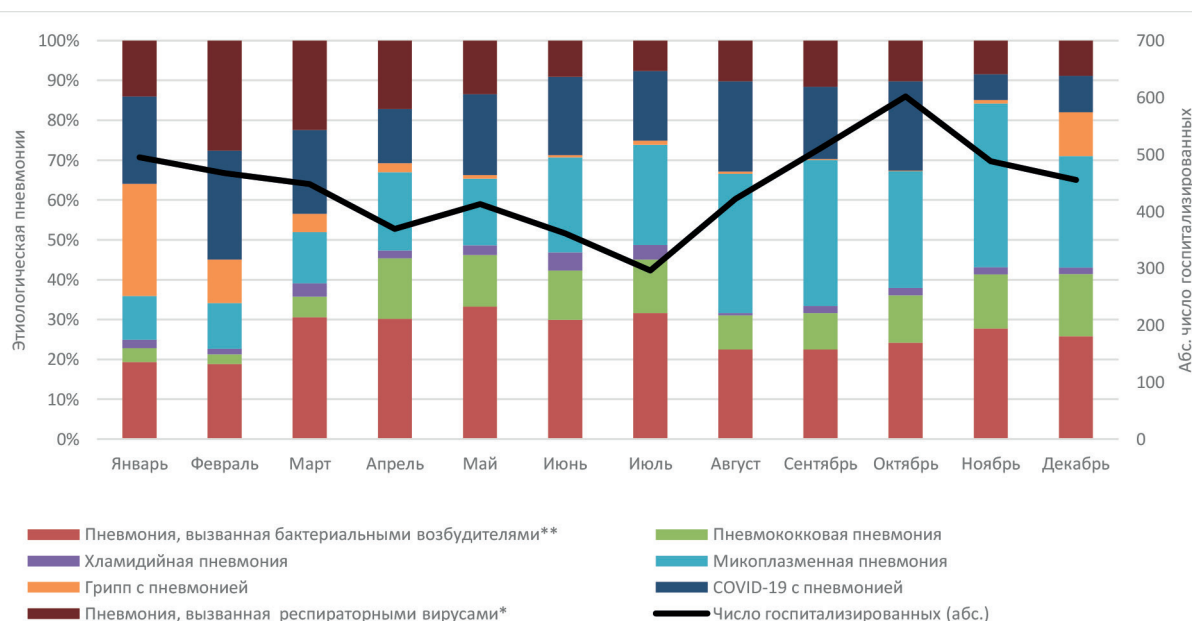


Рис. 2. Помесячная динамика числа госпитализаций и этиологическая структура внебольничной пневмоний в 2024 г. у пациентов, госпитализированных в инфекционный стационар г. Москвы: Абс. — абсолютное количество наблюдений, * — вирусы парагриппа, риновирус, аденовирус, метапневмовирус, респираторно-синцитиальный вирус (РСВ), коронавирусы человека (кроме SARS-CoV-2), бокавирус; ** *Streptococcus pneumoniae*, *H. influenzae*, *Staphylococcus spp.*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *E. coli*, *Acinetobacter spp.*, другие стрептококки (кроме *Streptococcus pneumoniae* и стрептококков группы В)

Таблица

Этиологическая структура внебольничных пневмоний по возрастным группам

Диагноз	Возрастные группы				
	0 – 17 лет	18 – 34 лет	35 – 64 лет	65 – 84 лет	85 и старше
	(абс. / доля и 95% ДИ)				
Пневмония, вызванная бактериальными возбудителями*	91 / 37,8% (32,2 – 43,3)	251 / 25,3% (23,1 – 27,4)	782 / 44,7% (43,0 – 46,4)	527 / 39,4% (37,6 – 41,1)	153 / 31,6% (28,9 – 34,3)
Микоплазменная пневмония	101 / 41,9% (36,3 – 47,5)	564 / 56,7% (54,3 – 59,2)	406 / 23,2% (21,8 – 24,6)	84 / 6,3% (5,4 – 7,1)	17 / 3,5% (2,5 – 4,6)
Хламидийная пневмония	1 / 0,4% (0,0 – 1,1)	14 / 1,4% (0,8 – 2,0)	33 / 1,9% (1,4 – 2,3)	40 / 3,0% (2,4 – 3,6)	13 / 2,7% (1,8 – 3,6)
Пневмония, вызванная респираторными вирусами**	34 / 14,1% (10,1 – 18,1)	79 / 7,9% (6,6 – 9,3)	203 / 11,6% (10,5 – 12,7)	223 / 16,7% (15,3 – 18,0)	82 / 16,9% (14,8 – 19,1)
Грипп с пневмонией	9 / 3,7% (1,6 – 5,9)	32 / 3,2% (2,4 – 4,1)	78 / 4,5% (3,8 – 5,2)	90 / 6,7% (5,8 – 7,6)	39 / 8,1% (6,5 – 9,6)
COVID-19 с пневмонией	5 / 2,1% (0,5 – 3,7)	54 / 5,4% (4,3 – 6,5)	247 / 14,1% (13,0 – 15,3)	375 / 28,0% (26,4 – 29,6)	180 / 37,2% (34,4 – 40,0)
Всего	241 / (100%)	994 / (100%)	749 / (100%)	339 / (100%)	484 / (100%)

Абс. — абсолютное количество наблюдений, 95% ДИ — 95% доверительный интервал.

* *Streptococcus pneumoniae*, *H. influenzae*, *Staphylococcus spp.*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *E. coli*, *Acinetobacter spp.*, другие стрептококки (кроме *Streptococcus pneumoniae* и стрептококков группы В).

**Вирусы парагриппа, риновирус, аденовирус, метапневмовирус, респираторно-синцитиальный вирус (РСВ), коронавирусы человека (кроме SARS-CoV-2), бокавирус.

Пневмонии, вызванные *S. pneumoniae* и другими бактериальными возбудителями, выделение которых возможно культуральными методами (*H. influenzae*, *Staphylococcus spp.*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *E. coli*, *Acinetobacter spp.*, *группе стрептококки*), составили 37,5% (36,5–38,5) от

всех пневмоний. Их доля была минимальной у лиц в возрасте 18–34 года (25,3%; 23,1–27,4) и максимальной у взрослых 35–64 лет (44,7%; 43,0–46,4), χ^2 104,6, $p < 0,001$. Из числа указанных выше бактериальных возбудителей пневмонии наиболее частыми были: *S. pneumoniae* (41,5%; 40,5–42,4),

H. influenzae (37,6%; 36,7–38,5), *Staphylococcus spp.* (9,9%; 9,6–10,2), *K. Pneumoniae* (5,0%; 4,6–5,4). На долю других возбудителей (*Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Acinetobacter spp.*) пришлось 9,4% (8,8–9,9) пневмоний (рис. 3).

Streptococcus pneumoniae и *Haemophilus influenzae* были основными бактериальными возбудителями во всех возрастных группах, с некоторым преобладанием пневмококка у взрослых 35–64 лет и 65–84 лет и гемофильной инфекции у детей и молодых взрослых (18–34 года), $\chi^2 54,7$, $p < 0,001$. Стафилококковые пневмонии редко отмечались у детей (1,7%; 0,3–3,1), составляли порядка 10% во всех возрастных группах взрослых (18–34, 35–64, 65–84 лет), кроме наиболее пожилых пациентов (старше 85 лет), где их доля достигла 20,0% (17,8–22,2), $\chi^2 19,8$, $p = 0,001$. Грамотрицательные возбудители (*Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Acinetobacter spp.*), из которых наиболее частой была клебсиелла, практически не регистрировались у детей (1,7%; 0,3–3,1). Их доля была выше у взрослых, достигая максимума в группе 65–84 лет – *K. pneumoniae* 6,2% (5,4–7,1), другие грамотрицательные возбудители 13,0% (11,9–14,2).

Доля пневмоний, вызванных вирусами (SARS-CoV-2, вирусы гриппа, респираторные вирусы негриппозной этиологии), была выше в более старших возрастных группах, варьируя в пределах от 16,6% (14,8–18,4) в группе 18–34 года до 62,2% (59,4–65,0) у лиц старше 85 лет, $\chi^2 481,7$, $p < 0,001$. SARS-CoV-2 был наиболее частой причиной пневмонии в возрастной группе старше 85 лет (37,2%; 34,4–40,0), составил 28,0% (26,4–29,6) от всех пневмоний у взрослых 65–84 лет и редко наблю-

дался у детей и лиц в возрасте 18–34 года (см. табл.), $\chi^2 361,1$, $p < 0,001$. Пневмонии, вызванные вирусами гриппа, составили 3,9% (3,3–4,5%) от всех пневмоний. Их доля существенно не различалась между группами детей (3,7%; 1,6–5,9) и взрослых в возрасте 18–34 (3,2%; 2,4–4,1), $\chi^2 1,07$, $p = 0,3$. Отмечалось некоторое увеличение удельного веса гриппа с пневмонией в более старших возрастных группах, с максимумом у лиц в возрасте 85 лет и старше (8,1%; 6,5–9,6), $\chi^2 9,2$, $p = 0,01$.

Удельный вес пневмоний, вызванных респираторными вирусами негриппозной этиологии (вирусы парагриппа, риновирус, аденовирус, метапневмовирус, респираторно-синцитиальный вирус (РСВ), коронавирусы человека (кроме SARS-CoV-2), бокавирус), составил 12,9% (12,2–13,6). Наиболее высокую долю они занимали у лиц старшего возраста (16,7%; 15,3–18,0 в группе 65–84 года и 16,9% (14,8–19,1) в группе 85 лет и старше), минимальную – в группе 18–34 года (7,9%; 6,6–9,3), $\chi^2 48,8$, $p < 0,001$. Среди пневмоний, вызванных респираторными вирусами негриппозной этиологии, наибольшую долю составляли случаи, обусловленные риновирусом (39,0%; 35,1–43,0). Их доля была максимальной у всех возрастных групп, за исключением детей (рис. 4).

Удельный вес других респираторных негриппозных вирусов был ниже: метапневмовирус (17,8%; 14,7–20,9), РСВ (13,9%; 11,1–16,7), вирусы парагриппа (11,6%; 9,0–14,2), аденовирус (10,3%; 7,8–12,7), коронавирусы (кроме SARS-CoV-2, 7,4%; 5,2–9,5). Небольшое число наблюдений не позволяет сделать вывод о статистической значимости отличий в частоте пневмоний, вызванных респиратор-

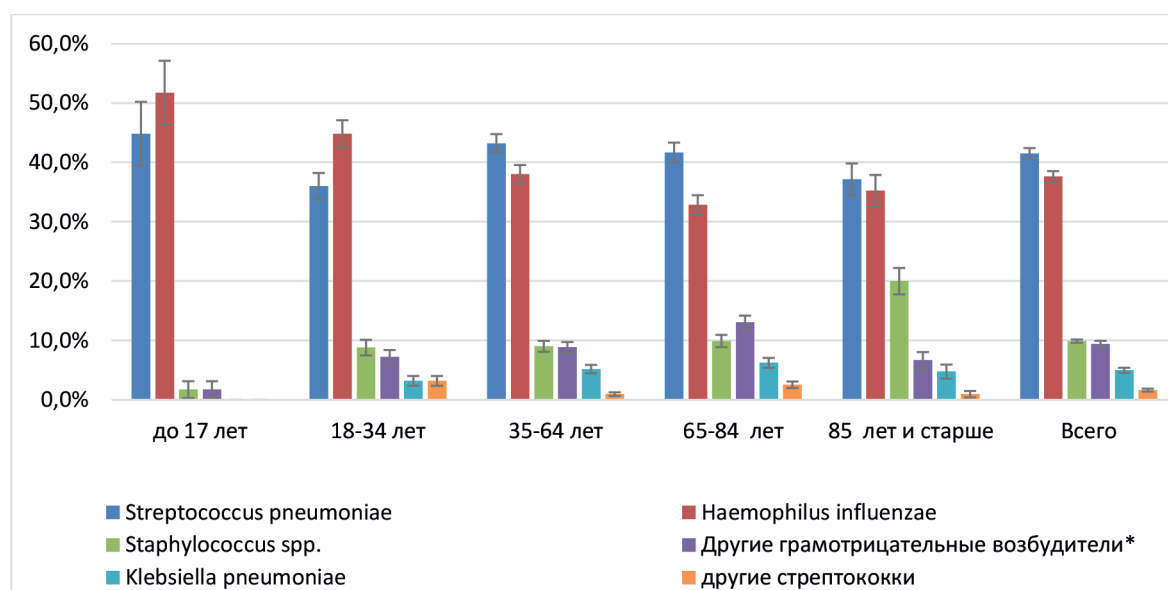


Рис. 3. Этиология внебольничных пневмоний, вызванных бактериальными возбудителями (за исключением микоплазмы и хламидии), всего и по возрастным группам: **Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Acinetobacter spp.*

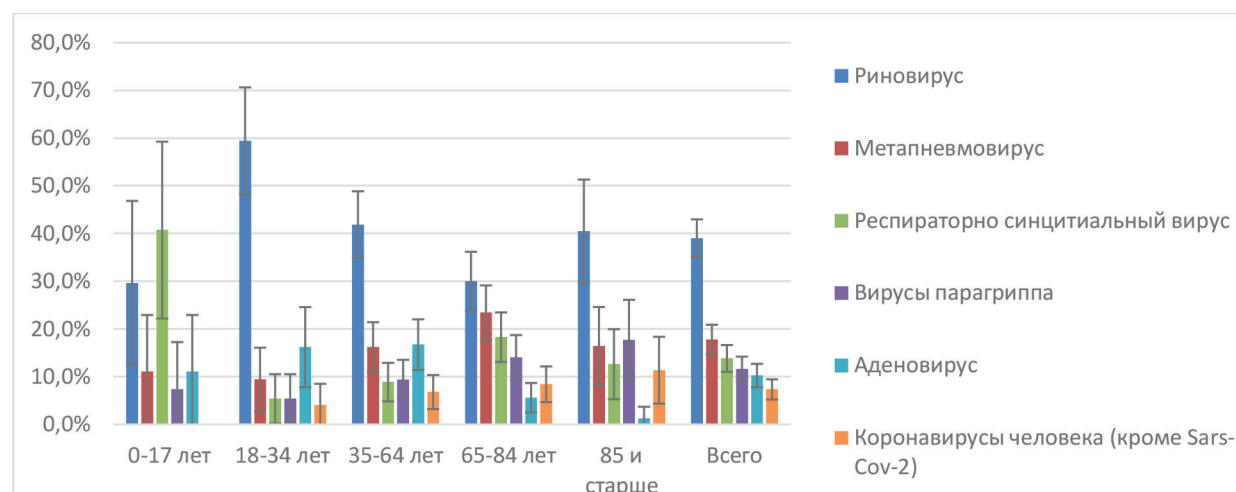


Рис. 4. Этиология внебольничных пневмоний, вызванных респираторными вирусами негриппозной этиологии, всего и по возрастным группам

торными вирусами негриппозной этиологии у детей, и различными возрастными группами взрослых. Тем не менее, следует отметить высокую долю пневмоний, вызванных респираторно-синцитиальным вирусом у детей (40,7%; 22,2 – 59,3) и взрослых в возрасте 65 – 84 лет (18,3%; 13,1 – 23,5).

Пневмонии, вызванные хламидиями, составляют незначительную долю от общего числа пневмоний во всех возрастных группах.

Таким образом, в этиологии внебольничной пневмонии у детей преобладали бактериальные возбудители (*S. pneumoniae*, *H. Influenzae* и *M. Pneumoniae*). Среди вирусных патогенов наибольшее значение имели респираторно-синцитиальный вирус и риновирус. В группе взрослых 18 – 34 лет более половины пневмоний были вызваны *M. Pneumoniae*, реже отмечались случаи, связанные с *H. Influenzae* и *S. pneumoniae*. Из вирусных возбудителей наиболее частыми были респираторные вирусы негриппозной этиологии, из которых основным был риновирус.

У лиц в возрасте 35 – 64 года преобладали бактериальные пневмонии, вызванные *S. pneumoniae* и *H. Influenzae*, а также *M. Pneumoniae*. Из числа вирусных чаще других выявлялись пневмонии, вызванные SARS-CoV-2. В возрастной группе 65 – 84 года преобладали пневмонии, ассоциированные с бактериальными возбудителями (*S. pneumoniae*, *H. Influenzae*), и пневмонии, связанные с SARS-CoV-2. Отмечался значительный удельный вес грамотрицательных бактерий, прежде всего *K. Pneumoniae*. Также была высока доля пневмоний, вызванных респираторными вирусами негриппозной этиологии (прежде всего риновирусом, метапневмовирусом, респираторно-синцитиальным вирусом). У пациентов наиболее старшей возрастной группы (85 лет и старше) максимальная доля пневмоний была вызвана SARS-CoV-2, ре-

спираторными вирусами негриппозной этиологии (прежде всего риновирусом), *S. pneumoniae*, вирусом гриппа, *H. Influenzae*.

Доля пневмоний смешанной этиологии составила 19,4% (17,8 – 21,1). В 85,0% (81,7 – 88,3) случаев они были вызваны 2 возбудителями, в 15,0% (11,7 – 18,3) 3 и более микроорганизмами. Наиболее частыми сочетаниями были: респираторный вирус (кроме гриппа и SARS-CoV-2) и 1 из бактерий (*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *Staphylococcus spp.*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *E. coli* или *Acinetobacter spp.*), 25,9% (21,8 – 29,9); *S. pneumoniae* + *H. Influenzae*, 21,4% (17,6 – 25,2); *M. pneumoniae* + бактерия, 20,1% (16,4 – 23,8) от пневмоний смешанной этиологии. Остальные сочетания выявлялись реже (рис. 5).

Доля смешанных пневмоний у детей была выше, чем у взрослых, 35,0% (27,6 – 42,4) и 18,3% (16,6 – 19,9) соответственно, $\chi^2 26,6$, $p < 0,001$. Для детей было характерно более частое по сравнению со взрослыми выявление случаев смешанных пневмоний, вызванных сочетанием 3 и более возбудителей – 35,7% (31,3 – 40,2) и 12,0% (9,0 – 15,0) соответственно, $\chi^2 63,3$, $p < 0,001$.

Наиболее частыми сочетаниями у детей были: респираторный вирус + бактерия (16,1%; 6,5 – 25,7), *M. Pneumoniae* + бактерия (14,3%; 5,1 – 23,5) и *C. Pneumoniae* + бактерия (12,5%; 3,8 – 21,2). Различия частоты встречаемости между ними не достигли статистической значимости, $\chi^2 = 0,3$, $p = 8,82$. В абсолютном большинстве случаев в качестве бактерии была гемофильная палочка или пневмококк, т.к. другие бактериальные возбудители в этиологии пневмоний у детей выявлялись крайне редко. Также для детей было характерно большее разнообразие других комбинаций возбудителей, которые встречались с невысокой частотой, но суммарно их доля составила 51,8% (38,7 – 64,9).

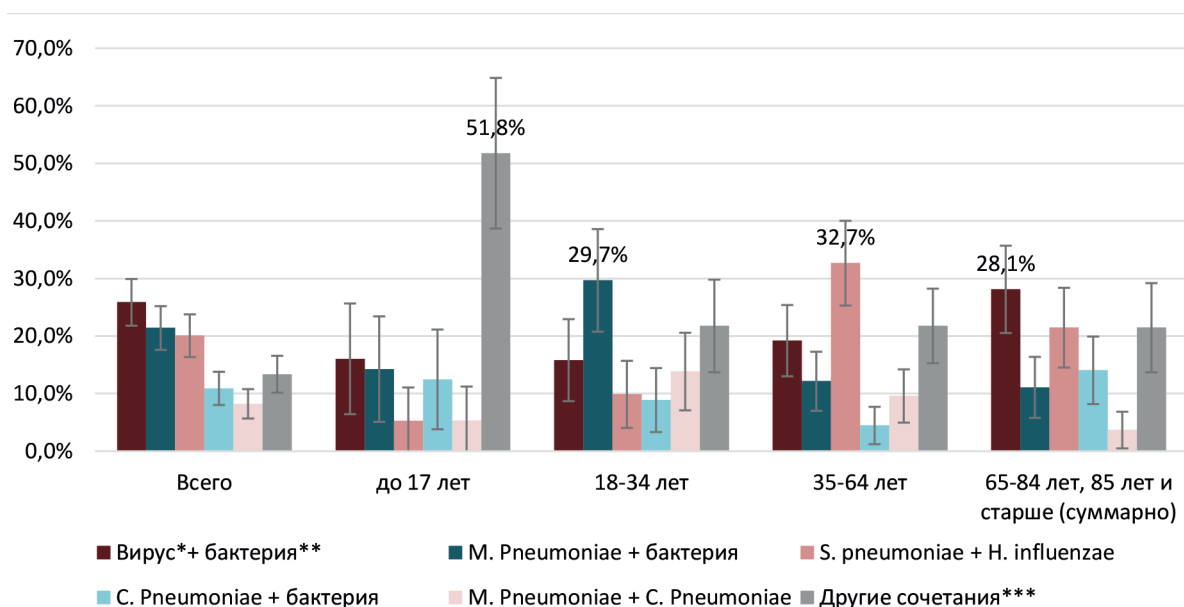


Рис. 5. Структура пневмоний смешанной этиологии всего и по возрастным группам: * респираторные вирусы негриппозной этиологии — вирусы парагриппа, риновирус, аденовирус, метапневмовирус, респираторно-синцитиальный вирус (РСВ), коронавирусы человека (кроме SARS-CoV-2), бокавирус; ** бактерии: *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *Staphylococcus spp.*, *K. pneumoniae*, *P.aeruginosa*, *E. coli*, *Acinetobacter spp.*, другие стрептококки (кроме *Streptococcus pneumoniae* и стрептококков группы В); *** другие сочетания: вирус + *M. Pneumoniae* + *C. Pneumoniae*; вирус + *M. Pneumoniae* + *C. Pneumoniae* + бактерия; вирус + *C. Pneumoniae*; вирус + *M. Pneumoniae*; *M. Pneumoniae* + *C. Pneumoniae* + бактерия; вирус + *M. Pneumoniae* + бактерия

Доля пневмоний смешанной этиологии у различных возрастных групп взрослого населения статистически значимо не различалась. Вместе с тем, между возрастными группами наблюдались определенные различия по этиологии смешанных пневмоний. Сочетание *M. Pneumoniae* + бактерия наиболее часто выявлялось у лиц в возрасте 18–34 лет (29,7%; 20,8–38,6%). *M. Pneumoniae* чаще всего обнаруживалась в комбинации с гемофильной палочкой (42,3%; 32,4–52,1) и пневмококком (20,6%; 12,6–28,7). Реже встречались ассоциации со стафилококком (13,4%; 6,6–20,2), клебсиеллой (10,3%; 4,3–16,4), другими грамотрицательными возбудителями (*Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Acinetobacter spp.*) — 13,4% (6,6–20,2), но данные комбинации были более характерны для пациентов старшего возраста.

Были выявлены статистически значимые различия среднего возраста пациентов с пневмониями, вызванными *S. pneumoniae*, *H. Influenzae* и *Staphylococcus spp.* в качестве единственного возбудителя, и пневмониями, вызванными этими же бактериями, но в сочетании с *M. Pneumoniae* (рис. 6). Так, средний возраст пациентов с пневмонией, вызванной *S. pneumoniae*, составил $66,1 \pm 1,6$ лет, а *S. pneumoniae* + *M. pneumoniae* на 19,9 лет меньше ($41,25 \pm 6,0$ лет, $t = 3,546$, $p < 0,001$). Аналогично средний возраст пациентов с пневмонией, вызванной *H. Influenzae* + *M. Pneumoniae*,

был на 19,4 лет меньше, чем в случаях заболеваний, вызванных *H. Influenzae* ($36,0 \pm 3,9$ и $55,4 \pm 1,6$ лет соответственно, $t = 4,4$, $p < 0,001$). Разница в среднем возрасте пациентов со стафилококковой пневмонией и пневмонией, вызванной стафилококком + *M. Pneumoniae*, составила 34,8 года ($61,6 \pm 2,1$ и $26,8 \pm 4,1$ лет соответственно, $t = 6,0$, $p < 0,001$). Для грамотрицательных возбудителей (*K. Pneumoniae*, *P.aeruginosa*, *E. coli*, *Acinetobacter spp.*) данная закономерность отсутствовала.

В возрастной группе 35–64 года наиболее характерным было сочетание *S. pneumoniae* + *H. influenzae* (32,7%; 25,3–40,1), которое также часто отмечалось у лиц старше 65 лет (21,5%; 14,6–28,4). Следует отметить, что пациенты с пневмонией, вызванной сочетанием *S. pneumoniae* + *H. Influenzae*, *S. pneumoniae* + другие возбудители, как правило, имели диагноз «J15.8. Другие бактериальные пневмонии». В результате половина (49,7%; 42,3–57,1) от всех пневмоний, причиной которых был пневмококк (как единственной возбудитель или в сочетании с другими патогенами), имели код МКБ-10, отличный от «J13. Пневмония, вызванная *Streptococcus pneumoniae*».

Абсолютное число случаев в группах 65–84 лет и 85 лет и старше было невелико, поэтому они изучались суммарно. У лиц в возрасте 65 лет и старше одним из ведущих сочетаний была ко-

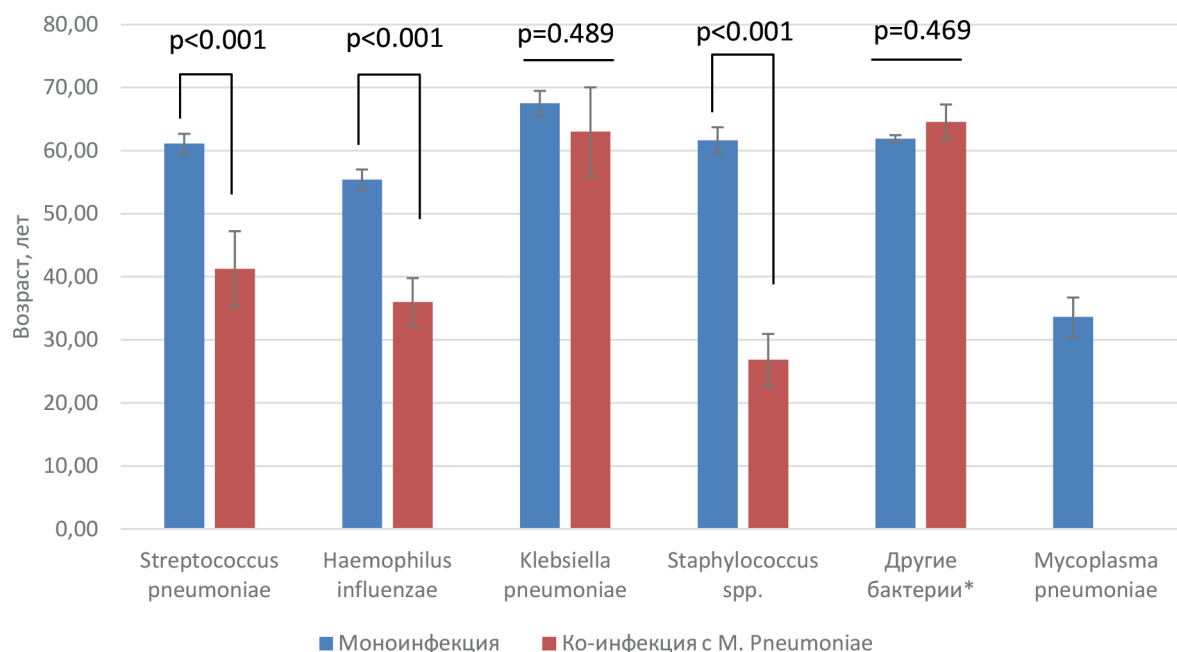


Рис. 6. Средний возраст пациентов ($\pm m$, стандартная ошибка среднего) с пневмонией, вызванной одним бактериальным возбудителем (моноинфекция) и этим же возбудителем в сочетании с *M. Pneumoniae* (ко-инфекция):

* — другие бактерии: *P. aeruginosa*, *E. coli*, *Acinetobacter spp.*

инфекция респираторного вируса негриппозной этиологии и бактерии (28,1%; 20,6 – 35,7). Из числа вирусов наиболее часто обнаруживались: риновирус (38,7%; 28,8 – 48,6), респираторно-синцитиальный вирус (19,4%; 11,3 – 27,4) и метапневмовирус (18,3%; 10,4 – 26,1). Из числа бактерий большинство сочетаний было с *H. influenzae* (51,5%; 41,6 – 61,5) и *S. pneumoniae* (42,4%; 32,6 – 52,3), другие бактериальные патогены встречались крайне редко. Так же как, и в случае с *M. Pneumoniae*, средний возраст пациентов с ко-инфекцией вирус + бактерия был ниже, чем при пневмонии, вызванной бактерией (*H. influenzae* или *S. pneumoniae*) в качестве единственного возбудителя ($41,6 \pm 2,8$ и $61,1 \pm 0,9$ соответственно, $t = 3,55$, $p < 0.001$).

Сочетание SARS-CoV-2 с другими возбудителями (бактериальными и вирусными) практически не отмечалось.

Обсуждение

Результаты нашего исследования показали, что у госпитализированных пациентов в 2024 г. наиболее частыми были внебольничные пневмонии, вызванные *Mycoplasma pneumoniae*, SARS-CoV-2, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* и риновирусом. При этом данные литературы свидетельствуют, что наиболее частым патогеном, вызывающим внебольничную пневмонию, является пневмококк (в нашем исследовании он был лишь третьим по частоте) [1, 4, 11]. Результаты исследования этиологии тяжелой внебольничной пнев-

монии у взрослых, проведенного в нашей стране, также продемонстрировали лидирующую роль пневмококка [9].

Причиной выявленных нами особенностей может быть эпидемический подъем заболеваемости респираторным микоплазмозом в мире и в Российской Федерации, наблюдавшийся в 2023 – 2024 гг. [3, 12]. Известно, что для респираторного микоплазмоза характерны периодические подъемы заболеваемости, которые происходят с интервалом 3 – 7 лет (по другим данным раз в 2 – 4 года), связанные, как предполагается, с изменениями иммунной прослойки и сменой циркулирующих штаммов [13]. Вероятно, один из таких подъемов пришелся на 2023 – 2024 гг., что и определило ведущую роль микоплазмы в этиологии ВП в нашем исследовании. Основное число госпитализаций пришлось на период с августа по ноябрь и в значительной степени на пациентов более молодого возраста. В мультицентровом исследовании, проведенном в России в 2023 г., также была показана высокая частота *M. pneumoniae* в этиологии внебольничных пневмоний у госпитализированных [10].

Следует также отметить значительную долю пневмоний смешанной этиологии, вызванных сочетанием микоплазмы с другими возбудителями (пневмококком, гемофильной инфекцией, хламидией и др.). Наличие таких сочетаний может свидетельствовать об отсутствии вытеснения микоплазмой других возбудителей внебольничной

пневмонии. Кроме того, было выявлено статистически значимое снижение среднего возраста пациентов с пневмониями, вызванными сочетанием *M. Pneumoniae* с *S. pneumoniae*, *H. Influenzae* и *Staphylococcus spp.* (на 20 лет и более) по сравнению с пневмониями, вызванными этими же бактериями в качестве единственного возбудителя. Объяснением этого могут быть как особенности организации лабораторного обследования пациентов различных возрастных групп, так и возможное потенцирование микоплазмой суперинфекции другими микроорганизмами. В литературе описан ряд патогенетических механизмов, которые могут способствовать этому [14, 15].

Высокий удельный вес пневмоний, вызванных SARS-CoV-2, в старших возрастных группах демонстрирует продолжающуюся циркуляцию вируса среди населения. При этом случаи госпитализации отмечались не только в зимне-весенний период, но и в течение летних месяцев. Это подчеркивает его сохраняющуюся значимость, в особенности для пожилого населения, несмотря на официальное объявление об окончании чрезвычайной ситуации по COVID-19 в мире в 2023 г.

Удельный вес пневмоний гриппозной этиологии был относительно небольшим. Случаи госпитализации отмечались в основном в январе — феврале и в декабре 2024 г. Объяснением этого могут быть особенности эпидемических сезонов гриппа 2023/2024 гг. и 2024/2025 гг. Эпидемический сезон 2023/2024 гг. характеризовался началом эпидемического подъема в конце ноября 2023 г., имел место один продолжительный пик заболеваемости с января по февраль 2024 г. [16]. Именно на этот период приходится большинство госпитализированных с гриппом в нашем исследовании. Эпидемический сезон 2024 — 2025 гг. начался позже обычного, в декабре 2024 г. [3], и соответственно, не внес существенных изменений в общегодовую структуру этиологии внебольничных пневмоний. Тем не менее, в период наблюдения, пришедшийся на эпидемический сезон, удельный вес гриппа в этиологии пневмоний был высоким среди всех возрастных групп, что подчеркивает важность его специфической профилактики.

Известно, что грипп с пневмонией часто сопровождается бактериальной ко-инфекцией. Однако мы не смогли проанализировать частоту выявления и распределение бактериальных патогенов у пациентов с гриппом и пневмонией в нашем исследовании, так как эти сведения отсутствовали в формулировках окончательного диагноза (упоминался только факт наличия бактериальной ко-инфекции, без указания конкретного возбудителя).

Среди респираторных вирусов негриппозной этиологии ведущая роль принадлежала риновиру-

су. Следует, однако, отметить и достаточно большое число пневмоний, вызванных метапневмовирусом и респираторно-синцитиальным вирусом, в особенности у некоторых возрастных групп.

В этиологической структуре пневмоний, вызванных бактериальными патогенами (кроме *M. Pneumoniae* и *C. Pneumoniae*), ведущая роль принадлежит пневмококку. Следует подчеркнуть, что из всех бактериальных патогенов, ответственных за развитие внебольничной пневмонии и смертности от нее, только против *S. pneumoniae* в настоящее время разработаны и активно применяются средства специфической профилактики (вакцинация). С этим связано значительное внимание к роли данного патогена в этиологии пневмоний. Полноценный учет случаев пневмококковой инфекции важен с точки зрения оценки эффективности проводимой вакцинопрофилактики. По официально регистрируемым данным, на долю пневмококка приходится менее 5% от всех пневмоний (2,1% в 2024 г.), что существенно ниже показателей, описанных в литературе, и может свидетельствовать о недовыявлении случаев пневмококковой пневмонии. Известными ограничениями, определяющими это, являются: низкая чувствительность культурального метода исследования, ограниченная доступность для рутинной практики иммунохроматографического пневмококкового экспресс-теста и ПЦР-диагностики, ошибки на преаналитическом этапе, поздний отбор биологического материала (после начала приема антимикробных препаратов) и др. [17].

Однако, помимо этого, часть случаев пневмококковой пневмонии не регистрируются в силу правил кодирования пневмоний (классификации МКБ-10) и передачи сведений медицинскими организациями. Так, согласно существующим требованиям, в рамках эпидемиологического надзора за внебольничными пневмониями, учету как пневмонии, вызванные пневмококком, подлежат только случаи, имеющие код J13 [18]. При этом классификация МКБ-10 (как и МКБ-11) не предусматривает отдельную кодировку пневмоний смешанной этиологии. При сопоставлении формулировок окончательного диагноза и диагноза согласно коду МКБ-10, проведенного в рамках нашего исследования, было отмечено, что пневмонии, вызванные сочетанием *S. pneumoniae* + *H. Influenzae*, сочетаниями *S. pneumoniae* с другими возбудителями, имели код МКБ10 «J15.8 Другие бактериальные пневмонии», или иной, отличный от J13. В результате эти случаи не будут учтены как пневмонии, вызванные пневмококком. По данным проведенного нами исследования, доля недоучтенных в результате этого случаев может достигать 49,7%.

Относительно высокая доля грамотрицательных бактерий, известных в качестве причины вну-

трибольничных инфекций, выявленная в нашем исследовании, может быть объяснена несколькими факторами. Одной из причин может служить особенность выборки — достаточно большое количество лиц старше трудоспособного возраста, имеющих коморбидные заболевания. Тем не менее, не следует исключать и вероятность объективного усиления значимости данных возбудителей, что может быть связано с постарением населения, ростом числа людей с хроническими заболеваниями в популяции, ростом распространенности состояний, сопровождающихся иммуносупрессией и другими факторами. В исследованиях отечественных авторов доля *K. Pneumonia* варьировала от 2,1% до 15% в зависимости от степени тяжести включенных в выборку пациентов [9, 10, 19]. Однако в целом сведения о роли *Klebsiella pneumonia* и других грамотрицательных возбудителей в этиологии внебольничных пневмоний в нашей стране имеют ограниченный характер, и сделать достоверное заключение о росте либо снижении их значимости достаточно затруднительно. Вопрос усиления роли грамотрицательных возбудителей в этиологии внебольничной пневмонии является актуальным и в других регионах мира. Так, в одном из систематических обзоров отмечается высокая доля грамотрицательных палочек, особенно *Pseudomonas*, *Klebsiella* и *Acinetobacter* в этиологии внебольничной пневмонии в Азии. Причиной этого авторы считают резко возросшую долю носоглоточного носительства этих микроорганизмов среди населения стран Юго-Восточной Азии. Однако факторы, приведшие к росту уровня носительства, остаются неизвестными [20].

Заключение

Таким образом, наиболее частыми возбудителями ВП у госпитализированных в 2024 г. являются *M. pneumoniae*, SARS-CoV-2, *S. pneumoniae*, *H. influenzae* и риновирус. Отмечается неодинаковый уровень значимости патогенов для различных возрастных групп, изменение преобладающего возбудителя в течение года, значительная доля пневмоний смешанной этиологии.

Вклад авторов

Коршунов В.А.: руководство исследованием; концептуализация; методология; исследовательская работа, верификация, формальный анализ и администрирование данных; создание рукописи и её редактирование; визуализация.

Глазовская Л.С.: исследовательская работа; ресурсы; администрирование, верификация данных; редактирование рукописи.

Креницкая В.К.: исследовательская работа; администрирование данных; визуализация.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. GBD 2021 Lower Respiratory Infections and Antimicrobial Resistance Collaborators. Global, regional, and national incidence and mortality burden of non-COVID-19 lower respiratory infections and aetiologies, 1990-2021: a systematic analysis from the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet Infect Dis.* 2024;24(9):974-1002. doi:10.1016/S1473-3099(24)00176-2
2. Our World in Data. Pneumonia [Электронный ресурс]. Доступно по <https://ourworldindata.org/pneumonia> на 01.10.2025
3. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2024 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2025. 424 с.
4. Внебольничная пневмония у взрослых : клин. рекомендации Российской Федерации [Электронный ресурс] / Минздрав России; утв. 2024. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/654_2 (дата обращения: 10.11.2025)
5. Вирусные пневмонии: клин. рекомендации Российской Федерации [Электронный ресурс] / Минздрав России; утв. 2024. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/838_1. (дата обращения: 10.11.2025)
6. Брико Н.И., Коршунов В.А., Ломоносов К.С. Пневмококковая инфекция в Российской Федерации: состояние проблемы. *Вестник РАМН.* 2021;76(1):28–42. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1404>
7. Попова А.Ю., Ежлова Е.Б., Демина Ю.В., Омариев З.М. Эпидемиология и профилактика внебольничных пневмоний // *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение.* 2019. Т. 8, № 2. С. 43-48. doi: 10.24411/2305-3496-2019-12005
8. Линок А.П., Куликова М.М., Соломай Т.В., Линок А.В., Семененко А.В., Никитина Г.Ю. Современные тенденции развития эпидемического процесса внебольничных пневмоний и их связь с инфекциями верхних дыхательных путей. *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы.* 2024;2: 13-20. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/epidem.2024.14.2.13-20>
9. Захаренков И.А., Рачина С.А., Дехнич Н.Н., и др. Этиология тяжелой внебольничной пневмонии у взрослых: результаты первого российского многоцентрового исследования // *Терапевтический архив.* — 2020. — Т. 92. — №1. — С. 36-42. doi: 10.26442/00403660.2020.01.000491
10. Рачина С.А., Купрюшина О.А., Стрелкова Д.А., Авдеев С.Н. и др., Этиология внебольничной пневмонии у взрослых в стационарах РФ после пандемии COVID-19: результаты многоцентрового проспективного исследования *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2024; 26(2):141-147. Doi: 10.36488/cmac.2024.2.141-147
11. Tsoumani E, Carter JA, Salomonsson S, Stephens JM, Bencina G. Clinical, economic, and humanistic burden of community acquired pneumonia in Europe: a systematic literature review. *Expert Rev Vaccines.* 2023;22(1):876-884. doi:10.1080/14760584.2023.2261785
12. Meyer Sauter PM; European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases Study Group for Mycoplasma and Chlamydia Infections (ESGMAC) Mycoplasma pneumoniae Surveillance (MAPS) study group. Mycoplasma pneumoniae: re-emergence and beyond. *Lancet Microbe.* 2025 Nov;6(11):101191. doi: 10.1016/j.lanmic.2025.101191. Epub 2025 Jul 17. PMID: 40683283.
13. Rowlands RS, Meyer Sauter PM, Beeton ML, On Behalf Of The Escmid Study Group For Mycoplasma And Chlamydia

Infections Esgmac. *Mycoplasma pneumoniae*: not a typical respiratory pathogen. *J Med Microbiol*. 2024 Oct;73(10):001910. doi: 10.1099/jmm.0.001910. PMID: 39475213; PMCID: PMC11523975.

14. Чубукова О.А., Шкарин В.В. Особенности эпидемиологии внебольничных пневмоний с сочетанной этиологией // Медицинский альманах. 2017. №4 (49).

15. Рачина С.А., Купрюшина О.А., Яснева А.С., Волосовцова Е.С., Стрелкова Д.А., Авдеев С.Н., Франгу Р.К., Мержева З.М., Самохина А.С., Ерышва Д.С., Тихонова М.А., Яцышина С.Б. Что мы знаем о микоплазменной пневмонии? // Практическая пульмонология. 2023. № 3. С. 20-30.

16. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2023 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2024. 364 с.

17. МУ 3.1.2/4.2.3973-23 «Эпидемиологический надзор за внебольничными пневмониями»

18. Приказ Росстата от 13.12.2024 N 639 Об утверждении форм федерального статистического наблюдения №1 и №2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях» и указаний по их заполнению

19. Боброва О.П., Зырянов С.К., Черная В.В., Стаценко М.В., Парыгина О.А. Реализация микробиологического мониторинга для прогнозирования полирезистентного фенотипа респираторных изолятов на основе анализа факторов риска у пациентов с внебольничной пневмонией. // Реальная клиническая практика: данные и доказательства. 2025; Т.5 №2 С.58-71. doi: 10.37489/2782-3784-myrd-074

20. Gadsby NJ, Musher DM. The Microbial Etiology of Community-Acquired Pneumonia in Adults: from Classical Bacteriology to Host Transcriptional Signatures. *Clin Microbiol Rev*. 2022 Dec 21;35(4):e0001522. doi: 10.1128/cmr.00015-22. Epub 2022 Sep 27. PMID: 36165783; PMCID: PMC9769922.

References

1. GBD 2021 Lower Respiratory Infections and Antimicrobial Resistance Collaborators. Global, regional, and national incidence and mortality burden of non-COVID-19 lower respiratory infections and aetiologies, 1990-2021: a systematic analysis from the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet Infect Dis*. 2024; 24(9): 974-1002. doi:10.1016/S1473-3099(24)00176-2

2. Bernadeta Dadonaite, Max Roser Pneumonia, 2024.: [Electronic resource]. — on October 10 2025. — URL: <https://ourworldindata.org/pneumonia> (date accessed: 10.11.2025)

3. On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population in the Russian Federation in 2024: State report. Moscow: Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare, 2025; — с. 424. (In Russ.)

4. Community-acquired pneumonia in adults: clinical recommendations of the Russian Federation [Electronic resource] /Ministry of Health of Russia; approved 2024. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/654_2 (date accessed: 10.11.2025)

5. Viral pneumonia: clinical recommendations of the Russian Federation [Electronic resource] / Ministry of Health of Russia; approved 2024. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/838_1. (date accessed: 10.11.2025)

6. Briko N.I., Korshunov V.A., Lomonosov K.S. Pneumococcal infection in the Russian Federation: the state of the problem. *Bulletin of RAMS*. — 2021; — 76(1): 28–42. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1404> (In Russ.)

7. Popova A.Y., Yezhlova E.B., Demina Y.V., Omariev Z.M. Epidemiology and prevention of community-acquired pneumonia//Infectious diseases: news, opinions, training. 2019; —

T.8, — № 2. — С. 43-48. doi: 10.24411/2305-3496-2019-12005 (In Russ.)

8. Linok A.P., Kulikova M.M., Solomay T.V., Linok A.V., Semenenko A.V., Nikitina G.Y. Current trends in the development of the epidemic process of community-acquired pneumonia and their connection with upper respiratory tract infections. *Epidemiology and infectious diseases. Topical issues*. — 2024; — 2: 13-20. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/epidem.2024.14.2.13-20> (In Russ.)

9. Zakharenkov I.A., Rachina S.A., Dekhnich N.N., et al. Etiology of heavy community-acquired pneumonia in adults: results of the first Russian multicenter research//Therapeutic Archive. — 2020. — Т. 92. — №1. — С. 36-42. doi: 10.26442/00403660.2020.01.000491 (In Russ.)

10. Rachina S.A., Kupryushina O.A., Strelkova D.A., Avdeev S.N., et al., Etiology of community-acquired pneumonia in hospitals of the Russian Federation after the COVID-19 pandemic: results of a multicenter prospective study *Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy*. — 2024; — 26(2):141-147. Doi: 10.36488/cmac.2024.2.141-147 (In Russ.)

11. Tsoumani E, Carter JA, Salomonsson S, Stephens JM, Bencina G. Clinical, economic, and humanistic burden of community acquired pneumonia in Europe: a systematic literature review. *Expert Rev Vaccines*. — 2023; — 22(1): 876-884. doi:10.1080/14760584.2023.2261785

12. Meyer Sauter PM; European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases Study Group for Mycoplasma and Chlamydia Infections (ESGMAC) Mycoplasma pneumoniae Surveillance (MAPS) study group. Mycoplasma pneumoniae: re-emergence and beyond. *Lancet Microbe*. — 2025 Nov; — 6(11):101191. doi: 10.1016/j.lanmic.2025.101191.

13. Rowlands RS, Meyer Sauter PM, Beeton ML, On Behalf Of The Escmid Study Group For Mycoplasma And Chlamydia Infections Esgmac. *Mycoplasma pneumoniae*: not a typical respiratory pathogen. *J Med Microbiol*. — 2024 Oct; — 73(10): 001910. doi: 10.1099/jmm.0.001910.

14. Chubukova O.A., Shkarin V.V. Features of epidemiology of community-acquired pneumonia with combined etiology//Medical almanac. — 2017. — №4 (49). (In Russ.)

15. Rachina S.A., Kupryushina O.A., Yasneva A.S., Volosovtsova E.S., Strelkova D.A., Avdeev S.N., Frangu R.K., Merzheva Z.M., Samokhina A.S., Yeryshva D.S., Tikhonova M.A., Yatsyshina S.B. What do we know about mycoplasma pneumonia? // Practical pulmonology. — 2023. — № 3. — С. 20-30. (In Russ.)

16. On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population in the Russian Federation in 2023: State report. Moscow: Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare, 2024. — 364 p. (In Russ.)

17. МУ 3.1.2/4.2.3973-23 "Epidemiological surveillance of community-acquired pneumonia"

18. Order of the Federal State Statistics Service of 13.12.2024 No. 639 On approval of forms of federal statistical observation No. 1 and No. 2 "Information on infectious and parasitic diseases " and instructions (In Russ.)

19. Bobrova O.P., Zyryanov S.K., Chernaya V.V., Statsenko M.V., Parygina O.A. Implementation of microbiological monitoring for predicting the multidrug-resistant phenotype of respiratory isolates based on risk factor analysis in patients with community-acquired pneumonia. *Real-World Data & Evidence*. 2025;5(2):58-71. (In Russ.) <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrd-074>.

20. Gadsby NJ, Musher DM. The Microbial Etiology of Community-Acquired Pneumonia in Adults: from Classical Bacteriology to Host Transcriptional Signatures. *Clin Microbiol Rev*. — 2022 Dec 21; — 35(4):e0001522. doi: 10.1128/cmr.00015-22. Epub 2022 Sep 27.

Сведения об авторах

Коршунов Владимир Андреевич — доцент кафедры эпидемиологии и доказательной медицины Института общественного здоровья им. Ф.Ф. Эрисмана Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, к.м.н.; тел.: 8(495)609-14-00, e-mail: korshunov_v_a@staff.sechenov.ru

Глазовская Лариса Станиславовна — заведующий отделом эпидемиологии Городской клинической больницы № 67 им. Л.А. Ворохобова, к.м.н.; тел.: 8(495)539-24-78, e-mail: gkb67@zdrav.mos.ru

Криницкая Владлена Константиновна — студентка Института общественного здоровья им. Ф.Ф. Эрисмана Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова; тел.: 8(495)609-14-00, e-mail: kondrateva_v_k@student.sechenov.ru



КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ РАЗВИТИЯ У РЕБЕНКА ТЯЖЕЛОЙ *S. PSEUDOPORCINUS*-ИНФЕКЦИИ

О.Л. Тумаш¹, Л.С. Сергейчик², Н.П. Степаненко³

¹ Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Беларусь

² Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

³ Гомельская областная детская клиническая больница, Гомель, Беларусь

The clinical case of severe *S. pseudoporcinus* infection in a child

O.L. Tumash¹, L.S. Sergeichik², N.P. Stepanenko³

¹ Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

² Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

³ Gomel Regional Children's Clinical Hospital, Gomel, Belarus

Резюме

Streptococcus pseudoporcinus — это бета-гемолизный стрептококк, который был впервые описан в 2006 г. Изначально *S. pseudoporcinus* рассматривался как колонизатор урогенитального тракта женщин. В дальнейшем *S. pseudoporcinus* был обнаружен и в других анатомических областях, включая раны, мочу, плаценту и даже молочные продукты. Изначально *S. pseudoporcinus* связывали с инфекциями мягких тканей, редко прогрессирующими до некротизирующего фасциита, и с осложнениями беременности (преждевременные роды, хориоамнионит и внутриутробная гибель плода). Начиная с 2017 г., появились данные, свидетельствующие о способности *S. pseudoporcinus* вызывать инвазивные и потенциально угрожающие жизни инфекции. В литературе наиболее часто описываются случаи возникновения *S. pseudoporcinus* инфекции у взрослых, только в единичных статьях есть данные о возникновении тяжелой инфекции у детей. В данной статье мы приводим клинический случай тяжелой инвазивной *S. pseudoporcinus*-инфекции у ранее здорового ребенка 2 лет. Особенностью данного случая является выделение из крови мультирезистентного штамма *S. Pseudoporcinus*.

Ключевые слова: *S. Pseudoporcinus*, ребенок, бактериемия, антибактериальная терапия.

Введение

Streptococcus pseudoporcinus — это бета-гемолизный стрептококк, который был впервые описан в 2006 г. Изначально *S. pseudoporcinus* рассматривался как колонизатор урогенитального тракта женщин с частотой колонизации влагалища у небеременных женщин от 1% до 5,4%. Наиболее часто *S. Pseudoporcinus* выявлялся у женщин в возрасте 30–40 лет, с генитальным герпесом, имевших в анамнезе недавнюю инфекцию, вызванную *Trichomonas*, бактериальный вагиноз и имеющих 2 или более сексуальных партнеров [1–3].

Abstract

Streptococcus pseudoporcinus is a beta-hemolytic streptococcus, which was first described in 2006. Initially, *S. pseudoporcinus* was seen as a colonist of the urogenital tract of women. In the future, *S. pseudoporcinus* was also discovered in other anatomical areas, including wounds, urine, placenta and even dairy products. Initially, *S. pseudoporcinus* was associated with soft tissue infections that rarely progressing to necrotic fascia, and with pregnancy complications (premature birth, chorioamnionitis and intrauterine fetal deaths). Starting since 2017, data that indicating the ability of *S. pseudoporcinus* appeared to cause invasive and potentially threatening infections. The literature most often describes the occurrence of *S. pseudoporcinus* infection in adults, only in single articles there is data on the occurrence of severe infection in children. In this article, we give a clinical case of a severe invasive *S. pseudoporcinus* infection in a previously healthy child 2 years old. A feature of this case is the isolation of the multi-reader strain *S. pseudoporcinus* from the blood.

Key words: *S. pseudoporcinus*, child, bacteremia, antibacterial therapy.

Однако в последние годы *S. pseudoporcinus* был обнаружен и в других анатомических областях, включая раны, мочу, плаценту и даже молочные продукты [2, 3]. Изначально *S. pseudoporcinus* связывали с инфекциями мягких тканей, редко прогрессирующих до некротизирующего фасциита, и с осложнениями беременности (преждевременные роды, хориоамнионит и внутриутробная гибель плода) [3–7]. Последние несколько лет в литературе появились данные, свидетельствующие о способности *S. pseudoporcinus* вызывать инвазивные и потенциально угрожающие жизни инфекции [3, 4,

8–15]. В настоящее время *S. pseudoporcinus* признан «возникающим» (emerging) патогеном, способным вызывать широкий спектр инвазивных и потенциально жизнеугрожающих инфекций.

Нами был выполнен поиск в базах Pubmed и ResearchGate статей, опубликованных до 31 июля 2025 г., с поисковым термином «*S. pseudoporcinus*». Были включены исследования, содержащие информацию об инфекциях, вызванных *S. pseudoporcinus* у людей. Поиск литературы дал 14 статей, содержащих информацию о 15 пациентах [3–16].

Наиболее часто инвазивная инфекция *S. pseudoporcinus* проявлялась в виде бактериемии — 66,7%, осложненной инфекции кожи — 40%. Описано несколько случаев возникновения эндокардита — 26,7%, вызванного *S. pseudoporcinus*, с поражением как нативных, так и протезированных клапанов, тяжелой пневмонии с развитием эмпиемы плевры — 6,7%, эндофтальмита — 6,7%, спонтанного бактериального перитонита — 6,7%, хориоамнионита — 6,7% и спондилодисцита — 6,7%. Способность *S. pseudoporcinus* вызывать бактериемию подразумевает наличие потенциала для развития сепсиса у любого пациента, включая детей. По данным литературы, сепсис развился у 70% пациентов, тяжелый сепсис — у 38,5% [3, 4, 7, 8, 10–15].

S. pseudoporcinus может вызывать инфекции как у пациентов с сопутствующими заболеваниями или ослабленным иммунитетом, так и у иммунокомпетентных лиц. К факторам риска возникновения инвазивной *S. pseudoporcinus*-инфекции относят: пожилой возраст, сахарный диабет, наличие сердечно-сосудистых заболеваний (включая предшествующее поражение клапанов), иммуносупрессии (ВИЧ-инфекция, онкологические заболевания, химиотерапия), хронических заболеваний печени (декомпенсированный цирроз), повреждения кожных покровов [3, 4, 7, 11–13, 15]. Уровень смертности от инфекций, связанных с *S. pseudoporcinus*, составляет 13,3% [3]. Один из источников описывает фатальный случай диссеминированной инфекции *S. pseudoporcinus* у пациента с декомпенсированным циррозом печени, что подчеркивает потенциальную летальность этого патогена [4].

В проанализированных статьях описываются случаи возникновения *S. pseudoporcinus* инфекции у взрослых, только в 2 статьях есть данные о возникновении тяжелой инфекции у детей [9, 16]. У ребенка с тяжелым целлюлитом и бактериемией, возникшими на фоне синдрома Клиппеля — Треноне, инфекция была трудноизлечимой, рецидивирующей и требовала длительных курсов АБТ. Данный случай ясно демонстрирует, что *S. pseudoporcinus* способен вызывать инвазивные инфекции у детей, особенно при наличии предрасполагающих состояний.

В данной статье мы приводим случай развития сепсиса у ребенка, вызванного *S. pseudoporcinus*.

Клинический случай

Ребенок А., 2023 года рождения. Рос и развивался без особенностей. Со слов матери, ребенок заболел 07.06.2025, когда появилось гнойное отделяемое из глаз, при этом самочувствие ребенка не страдало. Мать обрабатывала глаза раствором фурацилина. В этот же день во время купания ребенка мать заметила пузырек на 3-м пальце правой стопы (предположительно после паровой швабры, хотя достоверно момент травмы мать не видела). Мать обработала рану раствором фурацилина и наложила повязку.

08.06.2025 у ребенка отмечались повышение температуры тела до 39,0°C, вялость, отказ от еды. Вечером на лице появилась сыпь. 09.06.2025 ребенок продолжал лихорадить, и мать обратилась амбулаторно за медицинской помощью. Ребенок осмотрен педиатром. Состояние расценено как относительно средней степени тяжести за счет наличия лихорадки, умеренно выраженных симптомов интоксикации, катаральных явлений и сыпи. Амбулаторно было назначено лечение: обильное питье, антибактериальная терапия (АБТ) амоксициллином с 09.06.2025, симптоматическая терапия. На следующий день стали нарастать симптомы интоксикации, лихорадка не купировалась приемом жаропонижающих, сыпь распространилась по всему телу, и в связи с этим ребенок госпитализирован в центральную районную больницу, где были проведены лабораторно-инструментальные исследования. Динамика основных показателей общего анализа крови и биохимического анализа представлены в таблице.

На рентгенограмме органов грудной клетки (РГ ОГК) и при УЗИ органов брюшной полости и почек не было выявлено специфических изменений. Ребенку было назначено лечение: внутривенно цефтриаксон 300 мг 2 раза в день, дезинтоксикационная терапия, жаропонижающие и антигистаминные средства. За сутки состояние ребенка с отрицательной клинико-лабораторной динамикой: состояние тяжелое за счет симптомов интоксикации и наличия синдрома системного воспалительного ответа (ССВО), в биохимическом анализе крови нарастание уровня СРБ — 294,1 мг/л. С диагнозом: «Синдром Кавасаки? Скарлатина, тяжелое течение? Сепсис? Термический ожог 3-го пальца правой стопы 1–2 ст.» ребенок 11.06.2025 переведен для дальнейшего лечения в Гомельскую областную детскую клиническую больницу. Ребенок сразу госпитализирован в отделение анестезиологии и реанимации. При поступлении состояние расценивалось как стабильно тяжелое, обусловленное выраженной интоксикацией, признаками ССВО (тахикардия, тахипноэ, повышение температуры

Таблица

Динамика основных лабораторных показателей за время госпитализации

День болезни	Лейкоциты, $10^9/\text{л}$	Промиелоциты, %	Миелоциты, %	Палочкоядерные, %	Нейтрофилы, %	Тромбоциты, $10^9/\text{л}$
3-й день	11,7	0	0	5		210
4-й день	13,2	0	0	5	83	202
5-й день	34,74	0	2	20	57	140
6-й день	27,8	0	2	15	60	75
8-й день	29,4	0	2	4	22	93
10-й день	34,1	2	4	15	25	242
12-й день	25,1	5	5	2	14	394
17-й день	9,64	0	0	1	16	476

тела выше $38,5^{\circ}\text{C}$, сдвиг лейкоцитарной формулы влево, повышение СРБ, ПКТ). Ребенок повышенного питания. Рост 86 см. Вес 11,5 кг. Сознание ясное, оценка по шкале Глазго (далее — GCS) 15 баллов, долго плачет, кричит или всхлипывает. Зрачки равновелики, реагируют на свет. Реакция на осмотр адекватная. Очаговой и общемозговой неврологической симптоматики на момент осмотра нет. Кожа сухая теплая, розовая, на верхней трети левой голени на внутренней поверхности линейный порез 5 см, повязка в области 3-го пальца стопы справа (термический ожог паром 1–2 ст. в быту). Отделяемое из глаз отсутствует. По всему телу и лицу, на верхних и нижних конечностях мелкоточечная, папулезная сыпь, местами сливного характера, периферические лимфоузлы не увеличены. Дыхание спонтанное, эффективное, ритмичное, смешанный тип, частота дыхания (ЧД) 26 в минуту. Аускультативно дыхание проводится равномерно по всем легочным полям, жесткое, хрипов нет, в респиратор-

ной помощи (РП) на момент поступления не нуждается. Тоны сердца ясные, ритмичные. Границы сердца не расширены, ЧСС 143 уд/мин; АД на верхних конечностях 90/60 мм рт. ст. Симптом бледного пятна (СПБ) 2 с; живот мягкий; не вздут; симптомы раздражения брюшины отрицательные, перистальтика определяется. Печень выходит из-под края реберной дуги на 1 см; селезенка не пальпируется. Мочеиспускание: свободное. Ребенку продолжена прежняя АБТ.

12.06.2025 около 8:50 во время проведения перевязки 3-го пальца правой стопы (снятия повязки) резкая отрицательная динамика в состоянии пациента: снижение уровня сознания до 13–14 баллов по GCS, вялость, спазм сосудов на периферии, СБП > 4 с, тахикардия до 160–170 уд/мин, сатурация 88–90%, появление новых элементов сыпи частично сливного характера на нижний и верхних конечностях, грудной клетке, спине, шее и лице, выраженные отеки лица, туловища, голеней (рис.).



Рис. Динамика распространения сыпи у ребенка на 4-е сутки заболевания

Данное состояние потребовало РП 1 уровня (дотации увлажненного O_2 через лицевую маску со скоростью 3 л/мин) и кардиотонической поддержки (титрование добутина 4,5 мкг/кг/мин).

Было проведено дообследование ребенка. На рентгенограмме от 12.06.2025 отрицательная динамика в сравнении с РГ ОГК от 11.06.2025 за счет снижения пневматизации в верхних легочных полях на фоне усиленного и сгущенного легочного рисунка по всем легочным полям. На УЗИ ОБП и почек выявлены гепатоспленомегалия, диффузные изменения паренхимы обеих почек, гиперплазия внутрибрюшных лимфоузлов, малый гидроперитонеум. На Эхо-КГ — малый гидроперикард, регургитация ТК первой степени.

Консилиумом ребенку был установлен предположительный диагноз: MIS-C (мультисистемный воспалительный синдром у детей), неопределённый фенотип? Сепсис бактериальный неуточнённый. Синдром полиорганной дисфункции: острый респираторный дистресс-синдром в стадии острого повреждения лёгких, паренхиматозная дыхательная недостаточность, НК 2А степени, органная гипоперфузия, ДВС-синдром, тяжелая анемия. Термический ожог 3 пальца правой стопы 2 ст. Проведена коррекция терапии: комбинированное введение нормального человеческого иммуноглобулина (НЧИГ) внутривенно в общей курсовой дозе 2 г/кг; комбинированная АБТ (меропенем 20 мг/кг каждые 3 ч + ванкомицин 10 мг/кг каждые 6 ч внутривенно).

14.06.2025 на фоне назначенного лечения отмечалась положительная клинико-лабораторная динамика: снижение уровня провоспалительных маркеров в биохимическом анализе крови, редукция параметров РП, стабилизация гемодинамики. 16.06.2025 состояние ребенка расценено как стабильное средней степени тяжести, и для дальнейшего лечения ребенок переведен в инфекционное отделение № 1. На 15-е сутки от момента госпитализации ребенок выписан домой с выздоровлением в удовлетворительном состоянии.

В посеве крови у ребенка на 2-й день нахождения в ОАиР был выявлен умеренный рост *Streptococcus pseudoporcinus*, устойчивого к оксациллину, кларитромицину, клиндамицину; чувствительного к ванкомицину, линезолиду, левофлоксацину. В остальных средах инфекционный агент не был выявлен.

Обсуждение

Streptococcus pseudoporcinus является важным, хотя и относительно новым представителем клинически значимых стрептококков. Его способность вызывать серьезные инвазивные инфекции, особенно у предрасположенных пациентов, а также его сходство с *S. agalactiae* в стандартных лабораторных тестах делают его идентификацию

и лечение важной задачей для клиницистов и микробиологов.

Интерес данного клинического случая заключается в развитии инвазивной инфекции у ранее здорового ребенка и возникшие трудности с подбором схемы АБТ. По данным литературы, большинство штаммов *S. pseudoporcinus*, как и большинство стрептококков, остаются чувствительными к пенициллину и цефалоспорином, включая цефалоспорины третьего поколения. Резистентность к пенициллину и карбапенемам является крайне редким явлением [2, 3, 7, 11]. Данный клинический случай демонстрирует мультирезистентность выделенного изолята *S. pseudoporcinus* к стартовой схеме антибактериальной терапии, что потребовало смены АБТ согласно данным полученной антибиотикограммы.

В настоящее время имеются данные о наличии мультирезистентных штаммов *S. pseudoporcinus*, устойчивых к пенициллину, цефалоспорином, карбапенемам, тетрациклинам [4, 8]. Резистентность к тетрациклину является частой и ожидаемой для *S. pseudoporcinus*, что отличает его от некоторых других стрептококков [1, 6, 7]. Это важно учитывать при эмпирическом назначении АБТ. В литературе описывается случай возникновения инвазивной инфекции, вызванной мультирезистентным штаммом *S. pseudoporcinus*, который был устойчив к пенициллину, цефалоспорином третьего поколения и даже карбапенемам (меропенему). В другом клиническом случае, связанном с диссеминированной инфекцией *S. pseudoporcinus* у пациента с декомпенсированным циррозом печени, выделенный изолят был мультирезистентным к пенициллину, цефалоспорином третьего поколения и карбапенемам, но чувствительным к ванкомицину, даптомицину, линезолиду, левофлоксацину, клиндамицину и тетрациклину [3, 13].

S. pseudoporcinus в большинстве случаев высокочувствителен к ванкомицину. Поэтому ванкомицин является важным резервным препаратом, особенно при подозрении на резистентность к бета-лактамам или при смешанных инфекциях, где есть подозрение на MRSA (*Methicillin-resistant Staphylococcus aureus*) [7, 11]. Однако в литературе появились данные о необходимости использования комбинации ванкомицина с другими антистрептококковыми антибиотиками. Так, в описанном случае обширного целлюлита и бактериемии у ребенка с синдромом Клиппеля — Треноне лечение началось со схемы цефтриаксон и ванкомицин, которая не была достаточно эффективной, что потребовало замены цефтриаксона на внутривенный клиндамицин [9].

В настоящее время выделяется все больше мультирезистентных штаммов, не исключением является и *S. pseudoporcinus*, и если такие штаммы станут более распространенными, то стандартная

эмпирическая терапия стрептококковых инфекций может оказаться неэффективной, что в будущем будет иметь серьезные клинические последствия в виде выбора адекватной эмпирической терапии.

Данный клинический случай подчеркивает критическую важность быстрой и точной идентификации *S. pseudoporcinus* и обязательного выполнения полной антибиотикограммы для каждого клинически значимого изолята.

Заключение

Таким образом, при подозрении на инфекцию, вызванную *S. pseudoporcinus*, крайне важно получить изолят для проведения культивирования и определения чувствительности к антибиотикам (антибиотикограмма). Эмпирическая терапия должна основываться на местных эпидемиологических данных и клинической картине, но всегда должна корректироваться после получения результатов чувствительности. Пенициллин и цефалоспорины остаются препаратами выбора при лечении стрептококковых инфекций с возможным добавлением ванкомицина при тяжёлых инвазивных инфекциях или подозрении на резистентность.

Литература

1. Bekal S, Gaudreau C, Laurence RA, Simoneau E, Raynal L. *Streptococcus pseudoporcinus* sp. nov., a novel species isolated from the genitourinary tract of women. J Clin Microbiol. 2006; 44: 2584-2586. doi: 10.1128/JCM.02707-05
2. Shewmaker PL, Steigerwalt AG, Whitney AM, et al. Evaluation of methods for identification and determination of the taxonomic status of strains belonging to the *Streptococcus* *porcinus*-*Streptococcus pseudoporcinus* complex isolated from animal, human, and dairy sources. J Clin Microbiol. 2012;50(11):3591-3597. doi: 10.1128/JCM.01481-12
3. Papapanagiotou M, Ioannou P, Alexakis K, Maraki S, Papadokostaki E, & Kofteridis DP. *Streptococcus pseudoporcinus* bacteremia in a patient with skin and soft tissue infection. A case report and literature review. Le infezioni in medicina. 2023; 31(3): 399 – 403. doi: 10.53854/liim-3103-14
4. Liatsos GD, Tsiriga A&, Dourakis SP Fatal *Streptococcus pseudoporcinus* disseminated infection in decompensated liver cirrhosis: a case report. J Med Case Reports. 2021;15: 240 doi: 10.1186/s13256-021-02832-3
5. Pierce SL, Shibib DR, Robison D, Edwards RK. A case of maternal sepsis and fetal demise associated with *Streptococcus pseudoporcinus*. Case Rep Obstet Gynecol. 2019; 4309191. doi: 10.1155/2019/4309191
6. Mahlen SD, Clarridge JE. Thumb infection caused by *Streptococcus pseudoporcinus*. J Clin Microbiol. 2009; 47:3041-3042. doi: 10.1128/JCM.00802-09
7. Khan S, Wong TT, Prasad N, Lee B, Urban C, SegalMaurer S, et al. *Streptococcus pseudoporcinus*: case reports and review of the literature. Case Rep Infect Dis. 2020; 4135246. doi: 10.1155/2020/4135246
8. Sawamura S, Niimori D, Ihn H. A case of leg cellulitis caused by multidrug-resistant *Streptococcus pseudoporcinus*. Intractable Rare Dis Res. 2018; 7:280-282. doi: 10.5582/iridr.2018.01110
9. Vergadi E, Goniou I, Maraki S, Galanakis E. Extensive cellulitis and bacteremia due to *Streptococcus pseudoporcinus* in a child with Klippel-Trenaunay Syndrome. Pediatr Infect Dis J. 2021; 40:316-318. doi: 10.1097/INF.0000000000003160
10. Dong Y, Tian M. Case Report: Corneal perforation secondary to orbital cellulitis caused by *Streptococcus pseudoporcinus* infection. Eur J Ophthalmol. 2022 4, 11206721221085210. doi: 10.1177/11206721221085210
11. Hai PD, Dung NM, Son PN, Phuong LL, Thuyet BT, Hoa LV. First report of infective endocarditis caused by *Streptococcus pseudoporcinus* in Vietnam. New Microbes New Infect. 2020; 34, 100643. doi: 10.1016/j.nmni.2019.100643
12. Gupta K, Mohanty M, Rath S. Bacteremia because of *Streptococcus pseudoporcinus* in a Syphilis-HIV coinfecting patient: A case report. J Family Med Prim Care. 2020; 9: 2119-2120. doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc_663_19
13. Birlutiu V, Birlutiu R-M, Teodoru M, Catana AC, Stoica CI. Endocarditis with *Streptococcus pseudoporcinus* associated with mastocytosis and spondylodiscitis: a coincidental association? A case report. Trop Med Infect Dis. 2023; 8:247. doi: 10.3390/tropicalmed8050247
14. Venincasa MJ, Shoji MK, Al-Kharsan H, Maeng MM, Johnson TE, Flynn HW. Acute onset endophthalmitis following bilateral upper and lower eyelid blepharoplasty. Ophthalmic Plast Reconstr Surg. 2022; 25, doi: 10.1097/IOP.0000000000002176
15. Akagi M, Iwanaga N, Torisu Y, Fujita H, Kawahara C, Horai Y, et al. IgA Vasculitis triggered by infective endocarditis of pulmonary artery with congenitally corrected transposition of the great arteries. Int Heart J. 2020; 61: 404-408. doi: 10.1536/ihj.19-446
16. Otoni Russo D, Araújo Marques B, Diana Rodrigues T, de Souza Fernandes G, do Nascimento PHO. Extensive Relapsing Cervical Lymphadenitis Due to *Streptococcus Pseudoporcinus* in an Infant. Pediatr Infect Dis J. 2022; 41:272-274. doi: 10.1097/INF.0000000000003512

Авторский коллектив:

Тумаш Оксана Леонидовна — доцент кафедры инфекционных болезней Гомельского государственного медицинского университета, к.м.н., доцент; тел.: + 375(232)35-97-00, + 375-29-738-53-05, e-mail: tumash_ox@mail.ru

Сергейчик Лилия Сергеевна — старший преподаватель кафедры пропедевтики детских болезней Белорусского государственного медицинского университета; тел.: + 375(17)252-12-01, + 375-44-762-89-59, e-mail: petrashunaslilya@yandex.by

Степаненко Наталья Петровна — заведующий отделением анестезиологии и реанимации Гомельской областной детской клинической больницы; тел.: + 375(232)53-72-55, + 375-29-626 75 50, e-mail: petrashunaslilya@yandex.by



КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ПОЗДНЕЙ ДИАГНОСТИКИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ У ПОЖИЛОЙ ПАЦИЕНТКИ

В.А. Мартынов¹, Е.А. Карасева¹, Е.П. Чустова¹, Е.Н. Смирнова²

¹Рязанский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова, Рязань, Россия

²Областная клиническая больница им. Н.А. Семашко, Рязань, Россия

A clinical case of late diagnosis of HIV infection in an elderly patient.

V.A. Martynov¹, E.A. Karaseva¹, E.P. Chustova¹, E.N. Smirnova²

¹Ryazan State Medical University named after academician I.P. Pavlov, Ryazan, Russia

²Ryazan Regional Clinical Hospital named after N.A. Semashko, Ryazan, Russia

Резюме

В России и за рубежом в последние годы отмечается тенденция к росту доли пожилых пациентов в структуре лиц с впервые выявленной ВИЧ-инфекцией. При этом диагностика заболевания у больных старшей возрастной группы чаще происходит на поздних стадиях. Такая ситуация повышает риски развития тяжелых оппортунистических заболеваний, увеличивает неблагоприятный прогноз и приводит к излишним нагрузкам на систему здравоохранения. Нами описан случай неблагоприятного исхода ВИЧ-инфекции у пациентки 72 лет, у которой заболевание было впервые выявлено на 4B стадии и быстро прогрессировало, несмотря на лечение.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, пожилые пациенты, диагностика, антиретровирусная терапия.

Abstract

In Russia and abroad there has been an upward trend in the proportion of elderly patients with newly diagnosed HIV infection in recent years. Moreover, the diagnosis of HIV in patients of the older age group is often made at the later stages. This situation increases the risks of developing severe opportunistic diseases, greatens the unfavorable prognosis and burdens the health care system. We have described a case of an unfavorable outcome of HIV infection in a 72-year-old female patient with the disease first detected at the 4B stage (Russian classification of HIV infection) and rapidly progressed despite treatment.

Key words: HIV infection, elderly patients, diagnostics, antiretroviral therapy.

Введение

Рост числа заболевших ВИЧ-инфекцией остается актуальной проблемой современной медицины. Согласно данным на 2024 г., в России проживает 1 215 145 человек с ВИЧ-инфекцией. Число новых случаев инфицирования ВИЧ в 2024 г. в РФ составило 51 984 [1]. При этом отмечается тенденция к увеличению количества пациентов старшей возрастной группы. Доля больных, у которых ВИЧ-инфекция была выявлена впервые в возрасте 50–59 лет, в 2023 г. составила 13,4%, старше 60 лет – 6,0% от общего числа новых случаев [2]. Диагностика ВИЧ-инфекции у пожилых пациентов нередко происходит на поздних стадиях заболевания при уровне CD4+ Т-лимфоцитов менее 350 кл/мкл. По этой причине развитие осложнений и переход к терминальным стадиям заболевания у больных старшей возрастной группы происходит быстрее [3]. Кроме того, пациенты данной категории, как правило, имеют множество коморбидных патологий, что также ухудшает прогноз [4].

Важным этапом ранней диагностики ВИЧ-инфекции является скрининг групп риска. В на-

стоящее время выделяют 5 основных групп риска среди населения с максимальной частотой инфицированности ВИЧ: мужчины, практикующие секс с мужчинами; потребители инъекционных наркотиков; работники секс-индустрии; транс-гендеры и люди, находящиеся в тюрьмах и других учреждениях закрытого типа. Все эти категории людей проходят диагностику в добровольном порядке [5, 6]. Обязательному обследованию подвергаются некоторые категории медицинских работников, доноры крови, плазмы, спермы, иностранные граждане и лица, поступающие в военные учебные заведения и на военную службу по контракту. При данном объеме скрининга у лиц, не затронутых обязательным освидетельствованием, ВИЧ-инфекция зачастую выявляется на поздних стадиях [7, 8]. При этом, несмотря на раннее назначение антиретровирусной терапии (АРВТ), восстановление иммунологических показателей у пациентов с поздно диагностированной инфекцией происходит медленнее [9]. Это ограничивает достижение оптимальных результатов противовирусной терапии у таких пациентов [9]. В данной

статье нами приведен клинический случай неблагоприятного исхода поздно диагностированной ВИЧ-инфекции у пожилой пациентки.

Клинический случай

Больная П. 1952 года рождения обратилась за помощью в районную поликлинику по месту жительства 28.06.2024 с жалобами на боль в области нижней челюсти справа, припухание щеки, затруднение приема пищи.

За 1 неделю до обращения за медицинской помощью болел нижний зуб справа. Во время последнего визита родственники заметили резкое исхудание, невозможность приема пищи, припухлость щеки справа. Боль усиливалась, пациентка самостоятельно никакие лекарства для купирования боли не применяла. По настоянию дочери обратилась в поликлинику по месту жительства, была осмотрена врачом-стоматологом, после чего направлена в Областную клиническую больницу им. Н.А. Семашко (ОКБ), где госпитализирована в отделение челюстно-лицевой хирургии с диагнозом «Язвенно-некротический стоматит».

Сбор анамнеза был затруднен ввиду тяжелого состояния пациентки, данные получены от дочери. Перенесенные заболевания: простудные не более 1–2 раз в год. Сопутствующие заболевания: гипертоническая болезнь 2 ст., артериальная гипертензия (АГ) контролируемая.

Из эпидемиологического анамнеза: переливания донорской крови в анамнезе пациентки нет,

употребление психоактивных веществ внутривенно отрицает, о половых контактах информации нет. В последние годы проживала с сожителем, который скончался в мае 2024 г., его ВИЧ-статус не известен.

До начала заболевания пациентка себя обслуживала самостоятельно.

На момент осмотра в ОКБ 28.06.2024 состояние средней степени тяжести. Кахексична, ИМТ — 15,2 кг/м², рост 162 см, вес 40 кг. Местный статус при поступлении: конфигурация лица изменена. Кожные покровы бледно-розового цвета. Отёк мягких тканей в области правой щеки. На слизистой поверхности полости рта справа локализована язва размерами 5 мм, болезненная, кровоточивая. В зеве гиперемии нет, имеются белесоватые налеты на деснах у основания зубов, множественные кариозные зубы.

В анализе крови при поступлении 28.06.2024 лейкопения ($3,0 \times 10^9/\text{л}$), анемия (104 г/л), эритроцитопения ($2,98 \times 10^{12}/\text{л}$), тромбоцитопения ($123 \times 10^9/\text{л}$). В таблицах 1 и 2 представлены лабораторные показатели общего и биохимического анализов крови пациентки в динамике. В целом, отмечались стойкая лейкопения, анемия, тромбоцитопения, эритропения. В анализе мочи лейкоцитурия (10,2 в поле зрения), протеинурия (0,3 г/л), кристаллурия (62,8 в поле зрения), эритроцитурия (8,9 в поле зрения) и бактериурия ($82,3 \times 10^4/\text{мл}$). При обследовании ИФА 4 поколения на ВИЧ положительный от 01.07.2024. Иммуноблот положительный от 10.07.2024.

Таблица 1

Общий анализ крови пациентки П. в динамике в ОКБ

Дата	Лейкоциты, $10^9/\text{л}$	Эритроциты, 10^{12}	Hb, г/л	Ht	C/я, %	Лимфоциты, %	Моноциты, %	Эозинофилы, %	Базофилы, %	Юн., %	Тромбоциты, $\times 10^9$	СОЭ, мм/ч
28.06.2024	3,0	2,98	104	29,0	60,0	38,2	1,8				123	
01.07.2024	1,81	2,93	100	27,8	49,7	36,9	8,3	3,9	1,1	1,1	107	59
09.07.2024	1,6	2,98	100	67,7	29,7	2,8					134	
11.07.2024	1,81	2,85	96	27,2	59	30	6	2	1,1	1,7	98	56

Таблица 2

Биохимический анализ крови пациентки П. в динамике в ОКБ

Дата	Общий белок, г/л	Билирубин, мкм/л		АСТ, Ед/л	АЛТ, Ед/л	Мочевина, ммоль/л	Креатинин, мкмоль/л	Глюкоза, ммоль/л	Другие показатели
		общий	прямой						
01.07.2024	70,4	7,5	3,7	25,3	7,8	3,40	51,5	4,53	—
09.07.2024	79	10,1	5,2	27	4	5,2	79	5,26	Холестерин — 3,8 ммоль/л Амилаза — 8 Ед/л
11.07.2024	72,0	8,5	4,6	24,1	4,4	4,34	43,7	3,42	СРБ — 107,9 мг/мл

При анализе мазка 28.06.2024 из язвенно-некротических элементов выявлен *Staphylococcus aureus* 10^3 КОЕ.

Проводилось лечение линкомицином (30 мг/мл — 2,0 внутривенно капельно) с учетом чувствительности, также применялась местная противовоспалительная и обезболивающая терапия. Сформирован диагноз: «Язвенно-некротический стоматит (вирус-ассоциированный)». Сопутствующие заболевания: ВИЧ-инфекция, стадия вторичных заболеваний 4В (СПИД), кахексия, тяжелый иммунодефицит, фаза прогрессирования без АРВТ. Лейкопения, анемия, тромбоцитопения.

16.07.2024 появились тошнота, рвота, нарушение сознания по типу сопора. Для дальнейшего обследования и лечения пациентка была направлена в инфекционное отделение ОКБ.

На момент поступления общее состояние средней тяжести. В сознании, плохо ориентирована в месте и времени. Память снижена. На вопросы отвечает односложно. Команды выполняет. Сама себя не обслуживает ввиду астении. Положение лежа на кровати. Кахексична. ИМТ — $15,2 \text{ кг/м}^2$ (рост

162 см, вес 40 кг). Температура при осмотре — $37,4^\circ\text{C}$. Зрачки $D>S$ (катаракта правого глаза), фотореакция сохранена. Переднешейные, заднешейные, подмышечные лимфоузлы увеличены, безболезненные при пальпации. В легких дыхание везикулярное, ослаблено, хрипы не выслушиваются. SpO_2 — 97% на воздухе, ЧДД — 17 в минуту. Тоны сердца приглушены, ритм правильный. ЧСС — 70 уд/мин. АД — 140/70 мм рт.ст.

В анализе крови сохраняются лейкопения ($2,34 \times 10^9/\text{л}$), анемия (91 г/л), эритроцитопения ($2,76 \times 10^{12}/\text{л}$), тромбоцитопения ($97 \times 10^9/\text{л}$), отмечается гипоальбуминемия (21,3 г/л), уровень СРБ (более 116,1 мг/л). В таблицах 3 и 4 представлены лабораторные показатели общего и биохимического анализов крови пациентки в динамике в ОКБ. В анализе мочи лейкоцитурия (сплошь), протеинурия (4,5 г/л) и бактериурия (4+).

Пациентке 16.07.2024 начата АРВТ: Долутегра-вир 50 мг 1 таб. утром, Тенофовир 300 мг 1 таб. утром, Ламивудин 32 мг 1 раз в день утром дополнительно назначены флуконазол 200 мг внутривенно капельно, ко-тримоксазол (сульфаметоксазол +

Таблица 3

Общий анализ крови пациентки П. в динамике в ОКБ

Дата	Эритроциты, $10^{12}/\text{л}$	Лейкоциты, $10^9/\text{л}$	Нб, г/л	Тромбоциты, $10^9/\text{л}$	Эозинофилы, %	Нейтрофилы, %	Миелоциты, %	п/я, %	с/я, %	Лимфоциты, %	Моноциты, %	СОЭ (по Вестергрену), мм/ч
18.07.2024	3,06	2,34	100	105	2		1	20	67	8	2	84
19.07.2024	2,76	2,8	91	97			2	23	57	13	5	71
20.07.2024	3,13	3,38	101	109		90,8				6,2	2,7	71
24.07.2024	3,14	3,8	101	125				16	76	4	4	67
26.07.2024	3,08	7,43	100	77		94,8				3,8	1,3	77

Таблица 4

Биохимический анализ крови пациентки П. в динамике в ОКБ

Дата	СРБ, мг/л	Креатинин, мкмоль/л	Мочевина, ммоль/л	АСТ, Ед/л	АЛТ, Ед/л	КФК, Ед/л	КФК-МВ, Ед/л	ЛДГ, Ед/л	Глюкоза, ммоль/л	Общий белок, г/л	Калий, ммоль/л	Натрий, ммоль/л	Хлестерин
18.07.2024	116,1	59,7	4,0	35,6	9,3	17,5		290,2	4,3	76,6	3,16	133	3,9
19.07.2024	138,1	52,1	3,9	38,48	9,0						2,68	132	
20.07.2024	142,27	56,5	6,21	33,67	10,5	17,9	22,2	296,4	6,84		3,18	130	
24.07.2024	82,4	60,4	7,2	36,7	11,5	20,8	23,4		6,0		3,6	135	
26.07.2024	237	116,1	14,4	38,6	18,4	34,2	43,4	491,8	7,8		4,26	137	

триметоприм) 400 + 80 мг по 1 таб. 1 раз в день для профилактики возникновения оппортунистических заболеваний, с учетом полученных при дообследовании от 15.07.2024 данных по иммунному статусу CD3 644 кл/мл, CD4 19 кл/мл.

Выставлен диагноз: «ВИЧ-инфекция, стадия вторичных заболеваний 4В (СПИД), язвенно-некротический стоматит (вирус-ассоциированный), кахексия, тяжелый иммунодефицит, фаза прогрессирования без АРВТ. Лейкопения, анемия, тромбоцитопения».

В дальнейшем в крови от 17.07.2024 были обнаружены антитела IgG к цитомегаловирусу и токсоплазмозу, ДНК вируса Эпштейна – Барр. К терапии добавлен Ацикловир 750 мг внутривенно капельно на 250 мл раствора натрия хлорида 0,9% 3 раза в день.

18.07.2024 была выполнена ЭКГ: синусовый ритм с ЧСС 67 уд/мин, вертикальное положение электрической оси сердца, увеличение левого желудочка. Признаки синдрома ранней реполяризации желудочков.

На КТ органов грудной клетки от 18.07.2024: фокус консолидации в верхней доле левого легкого, структурно более соответствует периферическому образованию. Количественная лимфоаденопатия ВГЛУ.

Пациентка была консультирована специалистами: терапевтом, неврологом, офтальмологом, гематологом, эндокринологом, гинекологом. Выставлен окончательный диагноз:

Основной: ВИЧ-инфекция, стадия вторичных заболеваний 4В (СПИД), изнуряющий синдром, тяжелый иммунодефицит, фаза прогрессирования без АРТ, язвенно-некротический стоматит (вирус-ассоциированный), моноклеоз, вызванный гамма-герпетическим вирусом, вирусный энтерит, кахексия, ВИЧ-энцефалопатия, ВИЧ-ассоциированная ретинопатия OS, панцитопения, анемия, тромбоцитопения.

Сопутствующий: Гипертоническая болезнь 2 ст., АГ контролируемая, риск 3. Гипертрофия миокарда левого желудочка. Дилатация ЛП. Атеросклероз аорты, уплотнение створок АК. Умеренная регургитация МК, ТК. Катаракта обоих глаз, оперативное лечение на левом глазу. Артифакция OS. Помутнение роговицы OD. Инфекция мочевыводящих путей неуточненная. Атрофический вагинит. Стрессовая гипергликемия. ЦВБ на фоне артериальной гипертензии, церебросклероза, острая смешанная (инфекционная, интоксикационная, ВИЧ-ассоциированная) энцефалопатия. Церебрастенический синдром.

Больной была скорректирована терапия, с учетом сопутствующих заболеваний, назначены: Цефтриаксон 1,0 внутривенно 2 раза в день; этил-

метилгидроксипиридина сукцинат 5,0 мл внутривенно капельно на 100 мл раствора натрия хлорида 0,9% ежедневно в течение 5 дней; эналаприл по 5 мг 2 раза в день; бисопролол 2,5 мг 1 раз в день утром; ацетилсалициловая кислота + гидроксид магния 75 мг 1 раз в день вечером; железа III гидроксид сахарозный комплекс 100 мг 1 раз внутривенно капельно ежедневно; Альбумин 20% – 50,0 внутривенно капельно по нечетным дням.

Несмотря на проведенное лечение, состояние ухудшалось, и ввиду нарушения сознания, развития клиники отека набухания головного мозга 26.07.2024 больная переведена в отделение реанимации, где начато проведение ИВЛ и продолжена патогенетическая посиндромальная терапия. 27.07.2024 произошла остановка сердца, проводимые в течение 30 мин реанимационные мероприятия были безрезультатны, в 1:20 констатирована смерть пациентки.

Патолого-анатомический диагноз:

Основное заболевание: Болезнь, вызванная вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), с проявлениями энцефалопатии: состояние ВИЧ-инфицированности (ИБ + № 6 от 10.07.2024), кистозные изменения в головном мозге, наружно-внутренняя гидроцефалия; церебральный атеросклероз (2, IV, стеноз свыше 50%).

Осложнение основного заболевания: Отек, сдавление головного мозга. Отек легких, жидкая кровь в полостях сердца и крупных сосудах, выраженные дисциркуляторно-дистрофические изменения паренхиматозных органов.

Медицинские манипуляции: катетеризация правой яремной вены, интубация трахеи, реанимационные мероприятия.

Сопутствующие заболевания/состояния: Атеросклероз аорты (3, IV). Крупноочаговый кардиосклероз; стенозирующий атеросклероз коронарных артерий (2, IV, стеноз до 50%).

Заключение

Пожилые пациенты имеют высокие риски неблагоприятного исхода при поздней диагностике ВИЧ-инфекции из-за возрастных изменений иммунной системы, наличия сопутствующих заболеваний и быстрой прогрессии иммунодефицита и оппортунистических заболеваний. Представленный клинический случай демонстрирует стремительное прогрессирование заболевания при поздней диагностике у пациентки пожилого возраста. Учитывая устойчивую тенденцию к увеличению числа первичных случаев ВИЧ-инфекции среди лиц старших возрастных групп, актуальным представляется пересмотр существующих подходов к скринингу с целью оптимизации сроков диагностики и своевременного начала терапии.

Литература

1. Ладная, Н.Н. Охват медицинской помощью и антиретровирусной терапией лиц, инфицированных ВИЧ, в России в 2024 году [Электронный ресурс] / Н.Н. Ладная, В.В. Покровский, Е.В. Соколова // ЗдравРесурс. — 2025. — 25 марта. — URL: <https://zdravresource.ru/news/ohvat-meditszinskoj-pomoshhyu-i-antiretrovirusnoj-terapij-licz-inficzirovannyh-vich-v-rossii-v-2024-godu/> (дата обращения: 13.07.2025).
2. Справка о ситуации с ВИЧ в России в 2023 году [Электронный ресурс]. — URL: <http://www.hivrussia.info/wp-content/uploads/2024/09/spravka-vich-v-rossii-2023-god.pdf> (дата обращения: 13.07.2025).
3. Матиевская, Н.В. ВИЧ-инфекция у пациентов пожилого возраста: клинические случаи / Н.В. Матиевская, Т.И. Кашевник, О.В. Кротков — АИ. — 2020. — № 1.
4. ВИЧ-инфекция у лиц пожилого и старческого возраста: клиничко-патогенетические аспекты / И. Т. Муркамилов [и др.] — Терапевтический архив. — 2020. — Т. 92, № 7. — С. 90–101.
5. Deblonde, J. Barriers to HIV testing in Europe: a systematic review / J. Deblonde, P. De Koker, F.F. Hamers, J. Fontaine, S. Luchters, M. Temmerman // Eur J Public Health. — 2010. — Aug;20(4). — P. 422-32.
6. Шульц К.В. Некоторые эпидемиологические особенности ВИЧ-инфекции на современном этапе на территории Российской Федерации (обзорная статья) / К.В. Шульц, С.В. Широкопуп, Н.В. Лукьяненко // Медицина. — 2023. — № 11(3). — С. 76–90.
7. Deblonde, J. HIV testing within general practices in Europe: a mixed-methods systematic review / J. Deblonde, D. Van Beckhoven, J. Loos, N. Boffin, A. Sasse, C. Nöstlinger, V. Supervie // BMC Public Health. — 2018. — Oct 22;18(1). — P. 1191.
8. Улесикова И.В., Шатыр Ю.А., Мулик И.Г., Булатецкий С.В., Мулик А.Б. Прогнозирование поведенческих рисков ВИЧ-инфицирования населения локальных территорий Российской Федерации // Наука молодых (Eruditio Juvenium). 2019. Т. 7, №2. С. 199-210. doi:10.23888/HMJ201972199-210
9. Матиевская, Н.В. Особенности течения и исходов ВИЧ-инфекции, диагностированной на стадии выраженной иммуносупрессии / Н.В. Матиевская // Проблемы здоровья и экологии. — 2019. — № 4 (62).

References

1. Ladnaya, N. N. Coverage of medical care and antiretroviral therapy of persons infected with HIV in Russia in 2024 [Electronic resource] / N. N. Ladnaya, V. V. Pokrovsky, E. V. Sokolova // ZdravResurs. — 2025. — March 25. — Available from: <https://zdravresource.ru/news/ohvat-meditszinskoj-pomoshhyu-i-antiretrovirusnoj-terapij-licz-inficzirovannyh-vich-v-rossii-v-2024-godu/> (access date: 13.07.2025).
2. Certificate of the HIV situation in Russia in 2023 [Electronic resource]. — Available from: <http://www.hivrussia.info/wp-content/uploads/2024/09/spravka-vich-v-rossii-2023-god.pdf> (access date: 13.07.2025).
3. Matievskaya, N.V. HIV infection in elderly patients: clinical cases / N.V. Matievskaya, T.I. Kashevnik, O.V. Krotkov // AI. — 2020. — № 1. — P. 45-49.
4. Murkamilov, I. T. HIV infection in elderly and senile people: clinical and pathogenetic aspects / I. T. Murkamilov [et al.] // Terapevticheskij arhiv. — 2020. — Vol. 92, № 7. — P. 90-101. <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2020.7.90-101>
5. Deblonde, J. Barriers to HIV testing in Europe: a systematic review / J. Deblonde, P. De Koker, F.F. Hamers, J. Fontaine, S. Luchters, M. Temmerman // Eur J Public Health. — 2010. — Vol. 20, № 4. — P. 422-432. <https://doi.org/10.1093/eurpub/ckp231>
6. Schulz, K.V. Some epidemiological features of HIV infection at the present stage in the Russian Federation (review article) / K.V. Schulz, S.V. Shirostup, N.V. Lukyanenko // Medicina — 2023 — Vol 11, №3. — P. 76-90. <https://doi.org/10.29234/2308-9113-2023-11-3-76-90>
7. Deblonde, J. HIV testing within general practices in Europe: a mixed-methods systematic review / J. Deblonde, D. Van Beckhoven, J. Loos, N. Boffin, A. Sasse, C. Nöstlinger, V. Supervie // BMC Public Health. — 2018. — Vol. 18, № 1. — P. 1191. <https://doi.org/10.1186/s12889-018-6107-0>
8. Ulesikova, I. V. Forecasting the behavioral risks of HIV infection in the population of local territories of the Russian Federation / I.V. Ulesikova, Y. A. Shatyr, I. G. Mulik, S. V. Bulatetsky, A. B. Mulik // Nauka molodyh (Eruditio Juvenium). — 2019. — Vol. 7, №2. — P. 199-210. <https://DOI:10.23888/HMJ201972199-210>
9. Matievskaya, N.V. Peculiarities of the course and outcomes of HIV infection diagnosed at the stage of severe immunosuppression / N.V. Matievskaya // Problemy zdorov'ya i ekologii. — 2019. — № 4 — P. 16-22. <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2019-16-43>

Авторский коллектив:

Мартынов Владимир Александрович — заведующий кафедрой инфекционных болезней и фтизиатрии Рязанского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова, д.м.н., профессор; тел.: 8(4912)97-19-58, +7-910-643-32-71, e-mail: dr.martinov@mail.ru

Карасева Елена Александровна — доцент кафедры инфекционных болезней и фтизиатрии Рязанского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова, к.м.н., доцент; тел.: 8(4912)97-19-58, +7-920-633-02-14, e-mail: ekar83@gmail.com

Чустова Екатерина Павловна — студентка 6 курса лечебного факультета Рязанского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова; тел.: +7-910-611-63-06, e-mail: chustovadw@mail.ru

Смирнова Елена Николаевна — врач-инфекционист инфекционного отделения Областной клинической больницы им. Н.А. Семашко; тел.: +7-910-644-87-36, e-mail: elsmirnova67@mail.ru



ВТОРИЧНЫЙ ОТОГЕННЫЙ МЕНИНГОЭЦЕФАЛИТ С РЕЦИДИВИРУЮЩИМИ АБСЦЕССАМИ – МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНАЯ ПРОБЛЕМА

И.С. Новикова, Т.В. Яковлева, Е.А. Безутлая, Е.В. Эсауленко

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

Secondary otogenic meningoencephalitis with recurrent abscesses in the practice of an infectious disease specialist

I.S. Novikova, T.V. Yakovleva, E.A. Bezuglaya, E.V. Esaulenko

Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

В статье описан клинический случай вторичного отогенного менингоэнцефалита, осложнённого формированием множественных абсцессов головного мозга, у пациента подросткового возраста. Патологический процесс развивался на фоне длительно текущего хронического гнойного среднего отита с торпидным течением на фоне вторичного иммунодефицита, обусловленного внепечёночной портальной гипертензией. Важным преморбидным фоном явилось отсутствие вакцинопрофилактики против пневмококковой и других управляемых инфекций. Течение заболевания характеризовалось развитием тяжёлых интракраниальных осложнений: тромбоза сигмовидного синуса и внутренней яремной вены, эпидуральной эмпиемы и множественного абсцедирования церебральных структур. Лечебная тактика включала экстренное хирургическое вмешательство (санитизирующая операция на височной кости), продолжительную поэтапную эмпирическую и последующую этиотропную антимикробную терапию с применением препаратов с высокой пенетрирующей способностью через гематоэнцефалический барьер. Успешный исход был обеспечен благодаря согласованным действиям мультидисциплинарной команды, включавшей инфекционистов, оториноларингологов, нейрохирургов, неврологов и иммунологов. На примере данного наблюдения обсуждаются вопросы факторов риска, сложностей дифференциальной диагностики, необходимости совершенствования микробиологических методов исследования и критической важности междисциплинарного взаимодействия в ведении пациентов с тяжёлыми внутричерепными инфекционными осложнениями.

Ключевые слова: вторичный отогенный менингоэнцефалит, абсцессы, ребенок, головной мозг, иммунодефицитное состояние.

Введение

Бактериальные менингиты (БМ) сохраняют статус одной из наиболее жизнеугрожающих нейроинфекций в детской возрастной группе, являясь ведущей причиной инфекционно-обу-

Abstract

This article describes a clinical case of secondary otogenic meningoencephalitis complicated by the formation of multiple brain abscesses in an adolescent patient. The pathological process developed against the background of long-standing chronic suppurative otitis media with a torpid course. The key premorbid conditions were secondary immunodeficiency caused by extrahepatic portal hypertension, as well as the absence of vaccination against pneumococcal and other preventable infections. The disease course was characterized by the development of severe intracranial complications: thrombosis of the sigmoid sinus and internal jugular vein, epidural empyema, and multiple abscesses of cerebral structures. Treatment tactics included emergency surgical intervention (canal wall-down mastoidectomy), long-term staged empirical and subsequent targeted antimicrobial therapy using drugs with a high ability to penetrate the blood-brain barrier. A favorable outcome was achieved thanks to the coordinated actions of a multidisciplinary team (infectious disease specialists, otorhinolaryngologists, neurosurgeons, neurologists, immunologists). This clinical observation serves as a basis to discuss risk factors, difficulties of differential diagnosis, the need to improve microbiological diagnostic methods, and the critical importance of interdisciplinary collaboration in the management of patients with severe intracranial infectious complications.

Key words: secondary otogenic meningoencephalitis, abscesses, child, brain, immunodeficiency.

словленной неврологической инвалидизации и летальности [1, 2]. В структуре менингитов у детей, по данным современных исследований, на долю бактериальных форм приходится до 30% случаев, а среди детей младше 3 лет этот показа-

тель достигает 63% [3]. Внедрение программ массовой вакцинопрофилактики против *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* типа b привело к значимому снижению заболеваемости первичными БМ [4, 5]. Однако проблема вторичных бактериальных менингитов, развивающихся как осложнение локальных гнойно-воспалительных очагов, остается актуальной, отличаясь сложностью диагностики, тяжестью течения и высоким риском фатальных исходов [6, 7].

Ведущее место в структуре вторичных интракраниальных инфекционных осложнений занимают отогенные, риногенные менингиты и менингоэнцефалиты [8, 9]. Хронический гнойный средний отит (ХГСО), частота которого среди пациентов оториноларингологических стационаров достигает 29,6%, является значимым предиктором развития внутричерепных осложнений, наблюдающихся у 1,6–7,9% больных [10, 11]. Согласно эпидемиологическим данным, гнойный менингит или менингоэнцефалит составляют 70–75% всех интракраниальных осложнений ХГСО [10]. Риск осложненного течения существенно возрастает при наличии фоновых иммуносупрессивных состояний.

Особую категорию составляют пациенты с портальной гипертензией, у которых на фоне функционального гипоспленизма и синдрома гиперспленизма формируется вторичный иммунодефицит с преимущественно Т-клеточной недостаточностью [12]. Данное состояние предрасполагает к рецидивирующим бактериальным инфекциям, торпидному течению и колонизации условно-патогенной микрофлорой, редко выступающей в роли первичного патогена [12, 13]. Отсутствие плановой вакцинации у таких детей, часто обусловленное медицинскими отводами, дополнительно повышает уязвимость к инвазивным инфекциям [5, 14].

Диагностика вторичного отогенного менингоэнцефалита, особенно на этапе формирования церебральных абсцессов, сопряжена со значительными трудностями. Клиническая картина зачастую маскируется симптомами основного заболевания, что приводит к поздней госпитализации и отсрочке адекватной хирургической санации [8, 15]. Этиологическая верификация возбудителя традиционными микробиологическими методами характеризуется низкой эффективностью, не превышающей 30–50% случаев [6, 7], что диктует необходимость применения молекулярно-генетических методов (ПЦР, секвенирование) и определяет стратегию эмпирической антимикробной терапии широкого спектра [7, 16]. Успешное ведение подобных пациентов невозможно без координированной работы мультидисциплинарной команды, включающей инфекционистов, оториноларингологов, нейрохирургов, неврологов и иммунологов [9, 17].

Цель исследования — анализ сложного диагностического случая вторичного отогенного менингоэнцефалита с множественными абсцессами головного мозга у подростка с портальной гипертензией и вторичным иммунодефицитом. На примере данного наблюдения рассматриваются современные подходы к диагностике, сложности этиологической идентификации возбудителя, особенности антимикробной терапии и неотъемлемая роль междисциплинарного взаимодействия в достижении благоприятного исхода у пациентов с тяжелыми интракраниальными осложнениями.

Клинический случай

Пациент (12 лет) находился на лечении инфекционно-диагностическом отделении клиники 3-го уровня с диагнозом: «Основной: Хронический эптитимпаноантральный гнойный средний отит, обострение. Осложнения: Отогенный вторичный менингоэнцефалит неуточненной этиологии (по возбудителю). Множественные абсцессы головного мозга. Эпидуральная эмпиема правой теменно-затылочной области. Тромбоз правого сигмовидного синуса, правой внутренней яремной вены. Сопутствующий: Портальная гипертензия. Внепеченочная форма. Мешотчатые аневризмы нижней полой вены селезеночной артерии. Иммунодефицитное состояние».

Из анамнеза жизни известно, что ребенок от третьей беременности, протекавшей на фоне инсулинозависимого сахарного диабета 2 типа, токсикоза, артериальной гипертензии. Роды преждевременные на 36-й неделе посредством кесарева сечения, вес при рождении 4580 г, рост 51 см. В период новорожденности по тяжести состояния находился в отделении реанимации, проводилась инвазивная вентиляция легких в течение 10 дней, инфузии лекарственных препаратов проводились с использованием пупочного катетера. По стабилизации состояния до 1,5 месяцев находился в отделении патологии новорожденных. На искусственном вскармливании с рождения. В 14 месяцев эпизод желудочного кровотечения (ЖК), в результате обследования выявлена портальная гипертензия, течение цитомегаловирусной инфекции (ИФА IgG положительные, IgM отрицательные, кровь ПЦР ДНК ЦМВ обнаружена). До 8 лет частые ЖК, сосудистыми хирургами проводились неоднократные операции по лигированию вен пищевода, гемотрансфузии. Состоит на учете у хирурга, регулярно наблюдается с диагнозом «Внепеченочная портальная гипертензия, связанная с внепеченочным блоком кровотока». Ребенок не вакцинирован в раннем возрасте в связи с постоянными медицинскими отводами, а далее в связи с отказом родителей. С 2024 г. наблюдается неврологом: фобии (получал Магнелис, Фенибут), находится на до-

машнем обучении. Наследственность отягощена по сахарному диабету, артериальной гипертензии со стороны матери. Эпидемиологический анамнез спокоен.

Анамнез заболевания: в течение последних 2 лет частые двусторонние отиты, получал неоднократно курсы антибактериальной терапии (АБТ), глюкокортикостероиды, местное лечение, также неоднократно отоларингологами проводились лечебные парацентезы. В течение недели до госпитализации лихорадка, боль в ушах, гноетечение из левого уха, самостоятельно давали АБТ (кларитромицин), к врачам не обращались. На 7-й день появление болей в шее, осмотрен амбулаторно хирургом, неврологом по поводу миозита мышц шеи, получал местно мази с нестероидными противовоспалительными препаратами, прогревание. Через 2 дня ухудшение состояния, головная боль, лихорадка, на фоне которых появляется очаговая неврологическая симптоматика (асимметрия лица, косоглазие, диплопия). После осмотра невролога, инфекциониста с подозрением на менингит экстренно госпитализирован. В стационаре при проведении мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) — картина правостороннего гнойного среднего отита с деструкцией ячеек в заднюю черепную ямку и формированием эмпиемы височной и лобной долей головного мозга. По тяжести состояния по результатам телемедицинской консультации на 10-е сутки переведен в отоларингологическое отделение стационара 3-го уровня.

По данным повторных МСКТ, магнитно-резонансной томографии головного мозга (МРТ ГМ) дополнительно выявлены в клинике абсцессы правой лобной долей, единичные в левой лобной и правой теменной долей, окклюзии правого сигмовидного синуса, правой внутренней яремной вены, скопление жидкости вдоль наружной поверхности правого сосцевидного отростка (рис. 1).

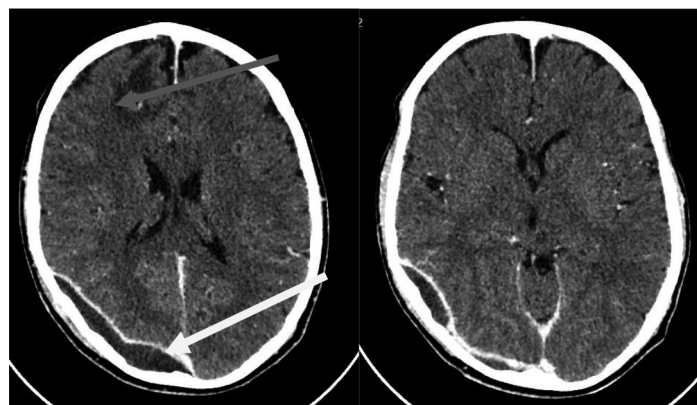


Рис. 1. МРТ ГМ при поступлении пациента в клинику (множественные абсцессы, скопление жидкости вдоль наружной поверхности правого сосцевидного отростка)

В 1-е сутки нахождения в стационаре проведено экстренное оперативное вмешательство мультидисциплинарной командой отоларингологов и нейрохирургов: санирующая раздельная аттико-антромастотомия справа, с обнажением средней черепной ямки и сигмовидного синуса, дренирование эпидурального пространства в правой теменно-затылочной области (рис. 2). В связи с клиникой менингоэнцефалита проведена диагностическая люмбальная пункция, в спинномозговой жидкости получен нейтрофильный цитоз $3,3 \times 10^8$ клеток/л, повышенное содержание белка 1,1 г/л, установлено осложнение основного диагноза — вторичный менингоэнцефалит, также абсцесс правой лобной доли, абсцессы правой теменной доли, левой лобной доли в области таламуса справа (по данным МРТ). Тромбоз правого сигмовидного синуса, поперечного синуса, внутренней яремной вены. Начата комбинированная антибактериальная терапия препаратами широкого спектра действия (Меропенем, Ванкомицин).

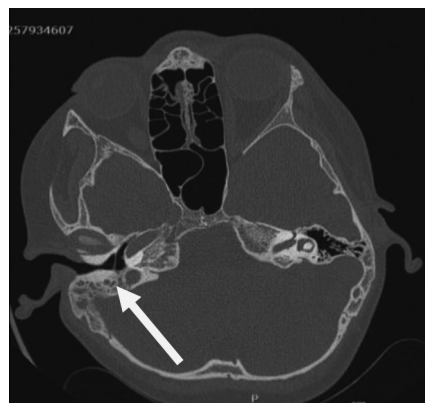


Рис. 2. МСКТ височной кости после проведенной операции (дефекты костных стенок правого сосцевидного отростка)

Через 4 дня от момента госпитализации, оперативного вмешательства состояние пациента ухудшилось: появились жалобы на резкую головную боль, парез взора вверх, в связи с нарастанием неврологической симптоматики проведено МРТ ГМ, выявлена отрицательная динамика в виде увеличения размеров имевшихся ранее абсцессов с нарастанием перифокального отека вокруг них, появления новых очагов абсцедирования, признаков сужения Сильвиева водопровода, увеличения размеров желудочковой системы (рис. 3).

В посевах ликвора, отделяемого из раны, эпидурального пространства роста патогенного возбудителя не получено. Проведена коррекция терапии в связи с прогрессированием заболевания — эмпирически добавлен Фосфомицин, Ванкомицин заменен на Линезолид, с противоотечной целью гормональная терапия (дексаметазон 24 мг/сут). В связи с высевом грибов рода *Candida* в высоких титрах в посевах мочи, зева и носа, подозрением на генерализованную микозную инфекцию введены противогрибковые препараты (микафунгин). По сопутствующей патологии на 23-е сутки — клиника асцита, появление экхимозов, кровоточивости из мест инъекций, в биохимическом анализе крови гипопроотеинемия 52 г/л (60–80), гипоальбуминемия 32,1 г/л (38–54) расценены как декомпенсация портальной гипертензии, проведена коррекция инфузии растворов альбуминов, введением в схему лечения постоянного приема мочегонных препаратов. В связи с данным эпизодом от применения гепаринотерапии (лизис тромбов в бассейне сосудов ГМ) было решено воздержаться в связи с высоким риском кровотечения из вен пищевода.

Несмотря на проводимую этиотропную, патогенетическую терапию, проведенную санацию первичного гнойного очага, у ребенка сохранялось воспаление в области ГМ (клинически, инструментально). Заподозрен ИДС, а также возможный атипичный агент, приведший к длительному, прогрессирующему воспалению. На 45-е сутки пре-

бывания в стационаре ребенок изолирован в бокс инфекционно-диагностического отделения для работы команды специалистов, включая врачей-инфекционистов.

При осмотре: состояние тяжелое, $t = 37,0^{\circ}\text{C}$. Телосложение: астеническое, высокорослость. Рост 180 см (+3,79 z-core ВОЗ), вес 61,2 кг (+1,77 z-core ВОЗ), ИМТ 18,8 кг/м² (+0,45 z-core ВОЗ). На осмотр реагирует адекватно, вялый, сонливый (в основном лежит), апатичен. На вопросы отвечает односложно. Аппетит: снижен, избирательный. Пьет достаточно. При осмотре кожные покровы: бледные, акне на лице, признаки экзогенного гиперкортицизма (кушингоид). На теле стрии, экхимозы. Отечность в области голеней, передней брюшной стенки. Справа за ухом, на затылке послеоперационный рубец без воспаления, данная область безболезненна. Участок alopecii слева 1×2 см. Лимфатические узлы не увеличены. Носовое дыхание свободное, отделяемого нет. Слизистые полости рта розовые, влажные. Язык чистый, влажный. Гиперемии в ротоглотке нет. В легких везикулярное дыхание, хрипов нет, частота дыхания 22 в минуту, сатурация O₂ 98% на атмосферном воздухе. Тоны сердца ясные, ритмичные, склонность к тахикардии, ЧСС 120 вмин, АД = 118/88 мм рт. ст. Живот: увеличен в объеме за счет гепатоспленомегалии, безболезнен при пальпации, чувствительный. Печень: +4–5 см, край плотный, закруглен. Селезенка +5–7 см, плотной консистенции. Физиологические отправления без особенностей. Неврологически: на вопросы отвечает с легкой латенцией, правильно, речь «смазанная». Мимика обедненная, легкая сглаженность правой носогубной складки. Глазные щели без убедительной разницы сторон. Зрачки равные с живой фотореакцией, конвергенция отсутствует, расходящееся косоглазие S>D. Язык слегка девирует влево. Мышечный тонус в конечностях S=D. Глубокие сухожильные рефлексy без явной разницы сторон. Слабоположительный верхний и нижний

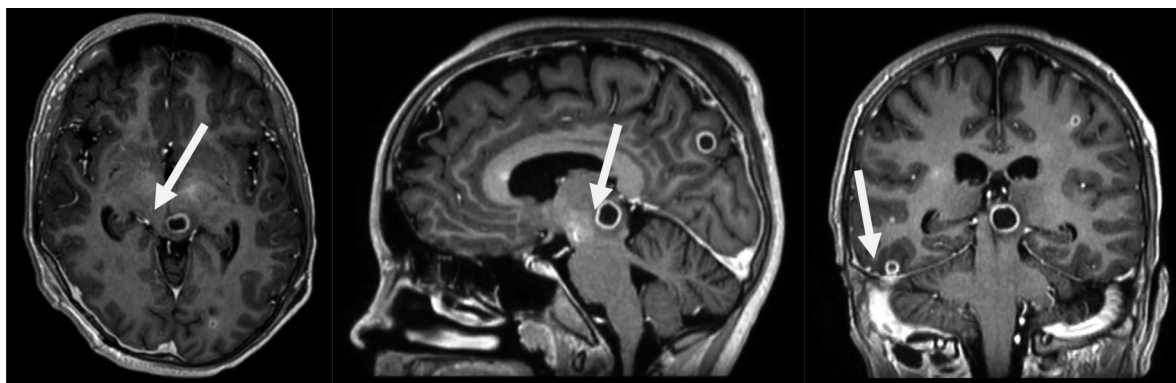


Рис. 3. 2-я неделя от начала заболевания. МРТ ГМ при повторном ухудшении, нарастании неврологической симптоматики (множественные абсцессы)

симптом Барре слева. Патологические стопные знаки отсутствуют. Чувствительность не нарушена. Пальценосовая проба — удовлетворительно с выраженным интенционным тремором (грубее слева), пяточколенная проба — без явной разницы сторон. Брюшные рефлексы средней живости D=S. Менингеальные знаки отрицательные.

Лабораторно: в клиническом анализе крови — абсолютная лимфопения $1,5 \times 10^9/\text{л}$ (2,34–3,6), тромбоцитопения — $82,0 \times 10^9/\text{л}$ (150,0–380,0), другие показатели без патологии. В биохимическом анализе крови — гипербилирубинемия $31,4 \text{ мкмоль/л}$ (5,0–21,0) без признаков цитолиза, гиперхолестеринемия $5,22 \text{ ммоль/л}$ (3,1–4,4), СРБ — $9,9 \text{ мг/л}$ (0–5), в коагулограмме — признаки гипокоагуляции. Спинномозговая жидкость (45-е сутки пребывания в стационаре) — бесцветная, мутная, цитоз — нейтрофилы 1 кл., макрофаги 2 кл., белок $0,7 \text{ г/л}$ (0,22–0,33), глюкоза $2,8 \text{ ммоль/л}$ (2,2–4,4), лактат $1,75 \text{ ммоль/л}$.

Прогрессирующее распространение церебральных абсцессов на фоне хронического отита, отсутствие иммунного ответа в анализах крови (абсолютная лимфопения) и отягощенный печеночный анамнез позволили заподозрить иммунодефицитное состояние. В связи с санацией первичного ЛОР-очага хирургами, но отсутствием клинического улучшения инициировано углубленное диагностическое обследование. Целями поиска являлись: верификация возможного иммунодефицита, выявление атипичных возбудителей нейроинфекции, а также исключение дополнительных (внецеребральных) источников инфекции на фоне предполагаемой несостоятельности иммунитета. В результате обследований исключены течение микозов (аспергиллез, криптококкоз, другие микозы, исследование ликвора, крови), герпес-вирусных инфекций (вирус Эпштейна — Барр, цитомегаловирус, герпесы 1, 2, 6 типов, парвовирус 19 в ликворе и крови), токсоплазмоза, клещевых инфекций, туберкулеза, листериоза, аутоиммунного энцефалита (АТ к GAD в СМЖ, IgG $0,44 \text{ МЕ/мл}$ <5 АТ к NMDA рецептору в СМЖ, IgG не обнаружено). Проведено обследование на первичные иммунодефициты (TREC/KREC, иммунограмма, субпопуляции лимфоцитов методом проточной цитометрии, ФАГБУРСТ тест) — данных за ИДС не получено. Также исключались патологии, приводящие к вторичным иммунодефицитным состояниям, в том числе и аутовоспалительные заболевания. В связи с психоэмоциональными проблемами (негативизмом, госпитальным синдромом) проводились регулярные занятия с психотерапевтом. На отделении (45-е сутки в стационаре), учитывая отсутствие идентификации возбудителя, контроля над течением воспалительного процесса в головном мозге проведена полная смена АБТ и АМТ

эмпирически с целью максимального расширения спектра действия, в том числе в отношении редких патогенов и максимально высоко проникающих через гематоэнцефалический барьер — Триметоприм/сульфаметоксазол в дозе 960 мг 2 раза в сутки внутривенно, Метронидазол в дозе 500 мг 3 раза в сутки внутривенно, Флуконазол в дозе 400 мг 1 раз в сутки внутривенно.

Обращает на себя внимание выделение на 50-е сутки из ликвора *Micrococcus luteus* — микроорганизма, не патогенного для иммунокомпетентных лиц. Появление данного сапрофита в стерильной среде (ликворе) на фоне сохраняющейся абсолютной лимфопении и отсутствия системной воспалительной реакции расценивается как оппортунистическая инфекция, что является клинико-лабораторным подтверждением наличия тяжелого иммунодефицитного состояния (вероятно, с нарушением клеточного звена). Несмотря на стерильность повторных посевов, данный эпизод диктует необходимость расширенного поиска других оппортунистических патогенов и углубленной иммунодиагностики (субпопуляции лимфоцитов).

На фоне проводимой терапии в отделении самочувствие пациента значительно улучшилось. Объективно со стороны оториноларингологов: риноскопия — слизистая носа бледно-розовая, в полости носа чисто, носовое дыхание слегка ослаблено. Фарингоскопия: слизистая глотки розовая, налетов нет, задняя стенка глотки чистая. AS: отделяемого в НСП нет, наружный слуховой проход широкий, чистый. Барабанная перепонка серая, сухой субтотальный дефект в мезотимпануме, с оmozалелыми краями, стенки барабанной полости серые, без признаков воспаления. AD: наружный слуховой проход широкий, чистый. Барабанная перепонка серая, немного мутная, опознавательные знаки видны, дефект не визуализируется, отделяемого нет. Заушная область: рубец без признаков воспаления, при пальпации и перкуссии сосцевидного отростка болезненности нет. AD AS 6 м ШР 6 м РР 6 м. Проведено обследования у сурдолога, снижения слуха не выявлено. Неврологический статус в динамике: на осмотр ребенок реагирует адекватно, на вопросы отвечает уверенно, рассуждает, логическая структура речи не нарушена. Не лихорадит. На головную боль жалуется эпизодически. Купируется головная боль самостоятельно. Зрачки равные, ФТР положительная. Лицо симметричное. Язык по средней линии. Диплопии нет. Молоточковая проба без миопопадания. Поля зрения без ограничений. Мышечный тонус несколько снижен. Сила мышц не снижена. В позе Ромберга устойчив. Походка с несколько широкой базой опоры, без латерализации.

На контрольных МРТ ГМ спустя 3 недели старта новой схемы АБТ — положительная динамика в

виде регрессии (уменьшение в размерах) внутри-мозговых абсцессов, перифокального отека вокруг них, отсутствие появления новых очагов (рис. 4), продолжен пероральный прием Сульфаметоксазола + Триметоприма 400 + 80 мг 2 раза в сутки *per os* 1 месяц. Мальчик выписан на 77-е сутки под амбулаторное наблюдение отоларингологов.

Обсуждение

У подростка с отягощенным преморбидным фоном (множество оперативных вмешательств), тяжелой сопутствующей патологией печени, отсутствием вакцинации от пневмококка и других возбудителей на фоне течения хронического гнойного отита развилось тяжелое осложнение в виде менингоэнцефалита, абсцессов головного мозга. Описанный клинический случай демонстрирует необходимость мультидисциплинарного подхода с участием врачей-инфекционистов в лечении и диагностике не только первичных, но и вторичных бактериальных менингитов. Кроме хирургического лечения (полной санации первичного очага), выявления основного возбудителя, для успешной терапии было необходимо проведение углубленного обследования для выявления возможных предикторов тяжести процесса. Данных за первичное поражение иммунной системы выявлено не было, но, учитывая совокупность факторов, диагностировано иммунодефицитное состояние вторичного генеза на фоне дисфункции печени и селезенки при портальной гипертензии. У больных данной группы это проявляется повышенной восприимчивостью к инфекциям, хронической слабостью и частыми рецидивами бактериальных, вирусных и грибковых заболеваний. Только работа команды специалистов многопрофильного стационара привела к положительному исходу лечения, помогла предотвратить инвалидизацию ребенка с осложненным течением гнойного отита.

Заключение

Представленное клиническое наблюдение иллюстрирует тяжелое, угрожающее жизни течение вторичного отогенного менингоэнцефалита, осложненного множественными абсцессами головного мозга и тромбозом венозных синусов, у подростка с отягощенным преморбидным фоном. Ключевыми факторами, предопределившими развитие и прогрессирование интракраниального инфекционного процесса, явились: длительно текущий хронический гнойный средний отит, внепеченочная портальная гипертензия с сопутствующим синдромом гиперспленизма и вторичным иммунодефицитным состоянием, а также отсутствие плановой вакцинопрофилактики [1, 5, 10]. Данная коморбидность создала условия для торпидного течения локальной инфекции и формирования множественных отдаленных гнойных очагов в церебральной ткани [9, 13].

Основными диагностическими проблемами в подобных случаях являются:

1. Сложность ранней верификации интракраниальных осложнений на фоне доминирующей симптоматики основного ЛОР-заболевания и системной патологии.

2. Затрудненная этиологическая диагностика. Как продемонстрировано в данном случае, выделение возбудителя традиционным культуральным методом может занимать недели, что подтверждает данные о низком проценте бактериологического подтверждения при БМ (30–50%) и диктует необходимость внедрения молекулярно-генетических методов (мультиплексная ПЦР, секвенирование) в рутинную практику [6, 7, 16].

3. Необходимость дифференциальной диагностики с оппортунистическими инфекциями, аутовоспалительными и аутоиммунными заболеваниями ЦНС у пациентов с иммунной дисфункцией [12].

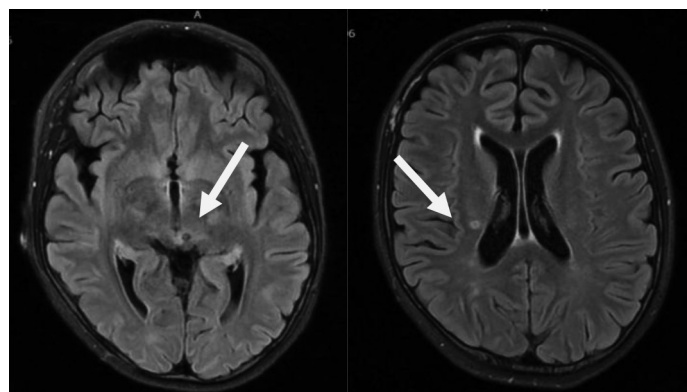


Рис. 4. МРТ ГМ через 3 недели от начала новой АБТ терапии (положительная динамика — регрессия, остаточные явления, отсутствие появления новых абсцессов)

Лечебная стратегия при подобных состояниях должна носить комплексный и этапный характер, основанный на принципах мультидисциплинарности:

1. Неотложное хирургическое лечение (радикальная saniрующая операция на среднем ухе, дренирование внутричерепных абсцессов) является краеугольным камнем терапии, направленным на ликвидацию первичного очага и декомпрессию [8, 17].

2. До получения результатов бактериологического исследования ликвора и крови выбор препаратов осуществляется в соответствии с принципами, изложенными в рекомендациях ESCMID для ведения пациентов с бактериальными абсцессами головного мозга. Схема подбирается с учетом коморбидного фона и должна обеспечивать максимально широкий спектр действия, перекрывающий грамположительную и грамотрицательную флору, а также обладать адекватной способностью проникновения через гематоэнцефалический барьер (что особенно важно на фоне возможного назначения глюкокортикостероидов, способных снижать проницаемость ГЭБ для некоторых антибиотиков). Последующая коррекция терапии будет проводиться по результатам микробиологического мониторинга и клинической динамики [7, 9].

3. Патогенетическая терапия, включая противоотечную, антикоагулянтную (с учетом рисков кровотечения) и иммунокорректирующую поддержку, играет критическую роль в стабилизации состояния [12].

4. Успех лечения, как убедительно показано в данном наблюдении, невозможен без слаженной работы команды специалистов: инфекциониста, оториноларинголога, нейрохирурга, невролога, иммунолога, клинического фармаколога и реаниматолога [9, 15, 17].

Важнейшим превентивным аспектом является вакцинопрофилактика. Отсутствие иммунизации против пневмококковой, гемофильной тип b и менингококковой инфекций у пациентов групп риска (с хроническими заболеваниями, иммунодефицитами) существенно повышает вероятность развития инвазивных бактериальных инфекций и их осложнений [4, 5, 14]. Активная просветительская работа с родителями и врачами первичного звена о важности вакцинации таких детей является необходимым условием снижения заболеваемости.

Таким образом, ведение пациентов с вторичными отогенными интракраниальными осложнениями требует:

1. Высокой настороженности врачей в отношении ранних признаков осложнений при хроническом отите, особенно у пациентов с иммунодефицитами.

2. Максимально раннего привлечения мультидисциплинарной команды.

3. Агрессивной хирургической тактики и раннего начала комбинированной эмпирической антибактериальной терапии.

4. Активного внедрения современных методов микробиологической и молекулярной диагностики для ускорения этиологической верификации.

5. Неукоснительного соблюдения календаря профилактических прививок и индивидуального подхода к вакцинации пациентов из групп высокого риска.

Только комплексный подход, объединяющий усилия специалистов различных профилей и основанный на принципах доказательной медицины, позволяет улучшить прогноз и предотвратить инвалидизацию при столь тяжелых инфекционных осложнениях.

Литература

1. Скрипченко Н.В. Гнойные менингиты у детей: руководство для врачей / Н.В. Скрипченко, Ю.В. Лобзин, А.А. Вильниц. — СПб.: СИНЭП, 2018. — 401 с.
2. World Health Organization. Global roadmap to defeat meningitis by 2030. — Geneva: WHO, 2021.
3. Сорокина М.Н. Бактериальные менингиты у детей / М.Н. Сорокина, В.В. Иванова, Н.В. Скрипченко. — Москва: Медицина, 2003. — 320 с.
4. Скрипченко Н.В. Гнойные менингиты у детей как вакциноуправляемая проблема / Н.В. Скрипченко, С.М. Харит, А.А. Вильниц, К.К. Тихомирова // Современная иммунопрофилактика: вызовы, возможности, перспективы: сб. тезисов конф. — М., 2021. — С. 67–68.
5. Вильниц А.А. Бактериальные гнойные менингиты у детей: есть ли свет в конце туннеля? / А.А. Вильниц, Н.В. Скрипченко, Е.Ю. Горелик и др. // Детские инфекции. — 2021. — Т. 20, № 4. — С. 28–34.
6. Васильева Е.И. Менингит: трудности диагностики, клиника и лечение / Е.И. Васильева, Е.А. Серёдкин, В.И. Соколова и др. // Антибиотики и химиотерапия. — 2019. — № 9–10.
7. Вешкурцева И.М. Вторичные гнойные отогенные менингиты у взрослых: особенности противомикробной терапии / И.М. Вешкурцева, А.В. Рудзевич, А.И. Извин и др. // Пульс. — 2024. — Т. 26, № 2. — С. 18–24.
8. Боярских Н.И. Клинический случай отогенного менингоэнцефалита как осложнения острого гнойного среднего отита / Н.И. Боярских, К.А. Дорожкин, Г.И. Чхиквадзе // Научный медицинский вестник Югры. — 2023. — Т. 36, № 2. — С. 126–128.
9. Абдуллахи И.А. Клинический случай обострения хронического правостороннего эпимезотимпанита, осложнённого вторичным отогенным гнойным менингоэнцефалитом, абсцессом правой гемисферы мозжечка и септическим тромбозом сигмовидного синуса / И.А. Абдуллахи, И.А. Королев, Р.А. Ларин и др. // Вестник оториноларингологии. — 2020. — Т. 85, № 5. — С. 98–102.
10. Кривопапов А.А. Особенности отогенных внутричерепных осложнений на современном этапе / А.А. Кривопапов, Ю.К. Янов, С.В. Астащенко и др. // Вестник хирургии. — 2015. — № 6. — С. 68–79.
11. Королёва М.А. Эпидемиологические особенности гнойного бактериального менингита в Российской Федера-

ции на современном этапе / М.А. Королёва, М.И. Грицай, Н.С. Чурилова и др. // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. — 2023. — Т. 22, № 4. — С. 67–74.

12. Хазиев А.Т. Наследственные тромбофилии и иммунные дисфункции в патогенезе портальной гипертензии у детей / А.Т. Хазиев, С.Д. Каширин, А.А. Михановина // В мире научных открытий. — 2010. — № 4–14(10). — С. 84–86.

13. Дайхес Н.А. Клиническая характеристика и предикторы сепсиса при отогенных менингитах / Н.А. Дайхес, А.В. Рондалева // Оториноларингология. Восточная Европа. — 2024. — Т. 14, № 1. — С. 31–38.

14. Блоцкий А.А. Хронический гнойный эпителиит, осложнённый вторичным гнойным менингитом / А.А. Блоцкий, М.Ю. Цепляев, В.В. Антипенко, С.И. Федорова // Плужниковские чтения и актуальные вопросы оториноларингологии: Материалы конференции. — Благовещенск, 2025. — С. 183–188.

15. Hutz M.J. Complication of acute and chronic otitis media / M.J. Hutz, D.M. Moore, A.J. Hotaling // Curr Neurol Neurosci Rep. — 2018. — V. 18, №3. — P. 11.

16. Scorpecci A. Orogenic lateral sinus thrombosis in children: proposal of an experience-based treatment flowchart / A. Scorpecci, M. Massoud, S. Giannantonio et al. // Eur Arch Otorhinolaryngol. — 2018. — V. 275, №8. — P. 1971–1977.

17. Cho Y.S. Risk factors for unfavorable clinical outcomes in patients with brain abscess in South Korea / Y.S. Cho, Y.J. Sohn, J.H. Hyun et al. // PLoS One. — 2021. — V. 16, №9. — e0257541.

References

1. Skripchenko N.V. Gnoynye meningity u detey: rukovodstvo dlya vrachev / N.V. Skripchenko, Yu.V. Lobzin, A.A. Vil'nits. — SPb.: SINEP, 2018. — 401 s.

2. World Health Organization. Global roadmap to defeat meningitis by 2030. — Geneva: WHO, 2021.

3. Sorokina M.N. Bakterial'nyemeningity u detey / M.N. Sorokina, V.V. Ivanova, N.V. Skripchenko. — Moskva: Meditsina, 2003. — 320 s.

4. Skripchenko N.V. Gnoynye meningity u detey kak vaktsinoupravlyaemaya problema / N.V. Skripchenko, S.M. Kharit, A.A. Vil'nits, K.K. Tikhomirova // Sovremennaya immunoprofilaktika: vyzovy, vozmozhnosti, perspektivy: sb. tezisovkonf. — M., 2021. — S. 67–68.

5. Vil'nits A.A. Bakterial'nye gnoynye meningity u detey: est' li svet v kontsetunnelya? / A.A. Vil'nits, N.V. Skripchenko, E.Yu. Gorelik i dr. // Detskieinfektsii. — 2021. — Т. 20, № 4. — С. 28–34.

6. Vasil'eva E.I. Meningit: trudnostidiagnostiki, klinikailechenie / E.I. Vasil'eva, E.A. Seredkin, V.I. Sokolovai dr. // Antibiotikiikhimioterapiya. — 2019. — № 9–10.

7. Veshkurtseva I.M. Vtorichnye gnoynye otogennyemeningity u vzroslykh: osobennosti protivomikrobnoy terapii / I.M. Veshkurtseva, A.V. Rudzevich, A.I. Izvini dr. // Pul's. — 2024. — Т. 26, № 2. — С. 18–24.

8. Boyarskikh N.I. Klinicheskiy sluchay otogennogo meningoentsefalita kak oslozhneniya ostrogo gnoynogo srednego otita / N.I. Boyarskikh, K.A. Dorozhkin, G.I. Chkhikvadze // Nauchnyy meditsinskiy vestnik Yugry. — 2023. — Т. 36, № 2. — С. 126–128.

9. Abdullakhi I.A. Klinicheskiy sluchay obostreniya khronicheskogo pravostoronnego epimezotimpanita, oslozhnennogo vtorichnym otogennym gnoynym meningoentsefalitom, abstsessom pravoy gemisfery mozghechka i septicheskim trombozom sigmoidnogo sinusa / I.A. Abdullakhi, I.A. Korolev, R.A. Larini dr. // Vestnikotorinolaringologii. — 2020. — Т. 85, № 5. — С. 98–102.

10. Krivopalov A.A. Osobennosti otogennykh vnutricherepnykh oslozhneniy na sovremennom etape / A.A. Krivopalov, Yu.K. Yanov, S.V. Astashchenko dr. // Vestnikkhirurgii. — 2015. — № 6. — С. 68–79.

11. Koroleva M.A. Epidemiologicheskie osobennosti gnoynogo bakterial'nogo meningita v Rossiyskoy Federatsii na sovremennom etape / M.A. Koroleva, M.I. Gritsay, N.S. Churilovai dr. // Epidemiologiya i vaktsinoprofilaktika. — 2023. — Т. 22, № 4. — С. 67–74.

12. Khaziev A.T. Nasledstvennye trombofilii i immunnye disfunktsii v patogeneze portal'noy gipertenzii u detey / A.T. Khaziev, S.D. Kashirin, A.A. Mikhanovina // V mire nauchnykhkrytiy. — 2010. — № 4–14(10). — С. 84–86.

13. Daykhes N.A. Klinicheskaya kharakteristika i prediktory sepsisa pri otogennykh meningitakh / N.A. Daykhes, A.V. Rondaleva // Otorinolaringologiya. Vostochnaya Evropa. — 2024. — Т. 14, № 1. — С. 31–38.

14. Blotskiy A.A. Khronicheskiy gnoyny yepitimpanit, oslozhnennyy vtorichnym gnoynym meningitom / A.A. Blotskiy, M.Yu. Tsepilyaev, V.V. Antipenko, S.I. Fedorova // Pluzhnikovskie chteniya i aktual'nye voprosy otorinolaringologii : Materialy konferentsii. — Blagoveshchensk, 2025. — С. 183–188.

15. Hutz M.J. Complications of acute and chronic otitis media / M.J. Hutz, D.M. Moore, A.J. Hotaling // Curr Neurol Neurosci Rep. — 2018. — V. 18, №3. — P. 11.

16. Scorpecci A. Orogenic lateral sinus thrombosis in children: proposal of an experience-based treatment flowchart / A. Scorpecci, M. Massoud, S. Giannantonio et al. // Eur Arch Otorhinolaryngol. — 2018. — V. 275, №8. — P. 1971–1977.

17. Cho Y.S. Risk factors for unfavorable clinical outcomes in patients with brain abscess in South Korea / Y.S. Cho, Y.J. Sohn, J.H. Hyun et al. // PLoS One. — 2021. — V. 16, №9. — e0257541.

Авторский коллектив:

Новикова Ирина Сергеевна — врач-инфекционист инфекционного отделения № 2 Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета; тел.: +7-911-143-66-68, e-mail: nova.1978@mail.ru

Яковлева Тамара Вячеславовна — заведующий инфекционным отделением № 2 Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета; тел.: +7-905-286-23-27, e-mail: infection-2@mail.ru

Безуглая Екатерина Александровна — ординатор кафедры инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета; тел.: +7-912-141-56-87, e-mail: kat.bezuglaia@gmail.com

Эсауленко Елена Владимировна — заведующий кафедрой инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета; тел.: +7-921-324-30-50, e-mail: eve-gpmu@mail.ru

ВЛАДИМИРУ ВЛАДИМИРОВИЧУ НИКИФОРОВУ – 70 ЛЕТ!

9 декабря 2025 г. исполнилось 70 лет видному отечественному врачу, ученому и педагогу — профессору **Владимиру Владимировичу Никифорову**. Заслуженный врач Российской Федерации, доктор медицинских наук, профессор, внештатный главный инфекционист Федерального медико-биологического агентства (ФМБА), заведующий кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии Российского национального исследовательского медицинского университета (РНИМУ) им. Н.И. Пирогова — все эти регалии лишь пунктирно обозначают масштаб личности человека, посвятившего свою жизнь борьбе с самыми опасными заболеваниями человечества. Путь Владимира Владимировича в медицине — это яркий пример того, как талант, трудолюбие и преданность своему делу позволяют достичь вершин профессионального мастерства.

Владимир Владимирович в 1979 г. с отличием окончил 2-й Московский ордена Ленина государственный медицинский институт (МОЛГМИ) им. Н.И. Пирогова. Уже тогда проявилась его тяга к научному поиску и клинической работе, что определило выбор дальнейшего пути — клиническая ординатура на кафедре инфекционных болезней родного института. Первые годы работы ассистентом кафедры и практикующим врачом в знаменитой Больнице им. С.П. Боткина стали для него временем профессионального роста. Именно здесь, в стенах легендарной больницы, Владимир Владимирович постигал искусство врачевания, ежедневно сталкиваясь с самыми разными проявлениями инфекционной патологии. Этот уникальный практический опыт, помноженный на пытливым ум исследователя, позволил ему уже в 1982 г. успешно защитить кандидатскую диссертацию, заложив фундамент своего пути в науку.

В 1987 г. Владимир Владимирович завершил работу над докторской диссертацией. Темой его фундаментального исследования стал ботулизм — одна из наиболее тяжелых и трудно поддающихся лечению инфекций. Разработанная им стройная система клинко-лабораторной диагностики и лечебно-реабилитационных мероприятий при ботулизме стала настоящим прорывом в отечественной медицине. В 1991 г. Владимир Владимирович стал профессором, подтвердив свой высокий научный статус. На сегодняшний день научное наследие юбиляра насчитывает более 300 печатных



работ и 5 монографий, среди которых наиболее заметными являются «Ботулизм» (2024), «Сибирская язва» (2025) и «Туляремия» (2026).

Подлинное признание коллег и учеников Владимир Владимирович снискал благодаря не только научным трудам, но и своей уникальной работе с особо опасными инфекциями. Эта тема красной нитью проходит через всю его профессиональную биографию. С 1989 г. профессор В.В. Никифоров постоянно работает в направлении противодействия биотерроризму и оптимизации методов профилактики и лечения экзотических и опасных инфекций. Уникальный практический опыт лечения больных холерой, чумой, сибирской язвой, бешенством, мелиоидозом ставит его в ряд самых авторитетных специалистов как в России, так и за рубежом. С 1995 г. он принимал участие в мероприятиях по предотвращению повторных эпидемий холеры в Дагестане, в 2000 г. — в ликвидации вспышек брюшного тифа в Чечне, в 2009 г. — в борьбе с геморрагической лихорадкой в Дмитровграде. С 2014 г. Владимир Владимирович является экспертом ООН от Российской Федерации по исследованию предполагаемого применения химического и биологического оружия, что является высочайшей оценкой его компетенции.

С 1989 г. и по настоящее время он бессменно занимает пост главного инфекциониста ФМБА России, осуществляя постоянную организационно-методическую и лечебно-консультативную деятельность в учреждениях ФМБА России по всей стране. Возглавив в 1990 г. кафедру инфекционных болезней Института повышения квалификации ФМБА России, он проявил себя не только как блестящий ученый, но и как талантливый организатор здравоохранения. С сентября 2014 г. профессор В.В. Никифоров одновременно стал заведующим кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии в РНИМУ им. Н.И. Пирогова. Его педагогический стаж составляет уже более 40 лет, и за эти годы он воспитал не одно поколение врачей, для которых стал не просто учителем, а настоящим наставником и примером для подражания.

Государство по достоинству оценило заслуги Владимира Владимировича. В 2003 г. ему было присвоено почетное звание «Заслуженный врач Российской Федерации». В 2018 г. он был избран академиком Академии военных наук. Особой вехой в его биографии стала работа в период пандемии COVID-19. Вклад профессора В.В. Никифорова в организацию медицинской помощи, предупреждение распространения новой коронавирусной

инфекции был отмечен орденом Пирогова, которым он был награжден Указом Президента РФ в октябре 2021 г. Кроме того, Владимир Владимирович является кавалером ордена Святой Анны (2026) и почетного знака отличия «Золотой крест ФМБА».

Коллеги и ученики знают Владимира Владимировича не только как блестящего специалиста, но и как человека редкого обаяния, мудрости и душевной теплоты. Его лекции неизменно собирают полные аудитории: он обладает уникальным даром говорить о сложнейших вещах просто, увлекательно и доступно. Он всегда открыт для дискуссии, готов прийти на помощь советом и делом, умеет быстро оценить любую проблему и принять единственно верное решение, будь то научный спор или сложный клинический случай.

Редакционная коллегия «Журнала инфектологии», врачи-инфекционисты Российской Федерации, ученики и друзья сердечно поздравляют Владимира Владимировича Никифорова с 70-летним юбилеем, желают крепкого здоровья на долгие годы, неиссякаемой жизненной энергии, новых научных открытий и творческих успехов. Пусть каждый день приносит радость от осознания важности содеянного, а теплота и благодарность учеников согревают сердце!



АЛЕКСАНДРУ АЛЕКСАНДРОВИЧУ КУЗИНУ – 50 ЛЕТ!

16 января 2026 г. 50-летний юбилей отметил начальник кафедры (общей и военной эпидемиологии имени академика В.Д. Беякова) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, нештатный главный эпидемиолог Минобороны России, член-корреспондент Российской академии наук, доктор медицинских наук, профессор **Александр Александрович Кузин**, член редакционной коллегии «Журнала инфектологии».

Александр Александрович родился в г. Рязани, где в 1993 г. с серебряной медалью окончил среднюю школу и в этот же год поступил в Военно-медицинскую академию им. С.М. Кирова на факультет подготовки врачей для Военно-воздушных сил, который окончил в 1999 г. и был распределен для прохождения военной службы на должность начальника медицинской службы отдельной воинской части ВВС. В период обучения в академии курсант А.А. Кузин увлекся наукой и был активным участником военно-научных обществ курсантов (слушателей) на различных кафедрах — общей терапии № 2 (в настоящее время — кафедра госпитальной терапии), военно-полевой терапии, военно-полевой хирургии, военной токсикологии и медицинской защиты, общей и военной эпидемиологии. В 2002 г., после успешной сдачи вступительных экзаменов, А.А. Кузин был зачислен в очную адъюнктуру при кафедре общей и военной эпидемиологии. Сфера научных интересов молодого адъюнкта была на стыке 2 научных специальностей — эпидемиологии и хирургии — и определялась тенденциями развития эпидемиологии в то время, а именно новым направлением эпидемиологии — инфекциями, связанными с оказанием медицинской помощи. В 2005 г. Александр Александрович досрочно защитил кандидатскую диссертацию на тему: «Клинико-эпидемиологическая характеристика и особенности профилактики госпитальных инфекций в стационаре по лечению тяжелых сочетанных ранений и травм». Проблематика госпитальных инфекций и в настоящее время связана с его профессиональной деятельностью: в 2014 г. им была успешно защищено диссертационное исследование на соискание ученой степени доктора медицинских наук на тему: «Эпидемиологические и клинико-организационные основы профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи раненым и пострадавшим с тяжелыми травмами», а сейчас дан-



ный раздел эпидемиологии активно развивают его ученики и последователи.

За относительно короткий период, менее чем за 25 лет, Александр Александрович прошел на кафедре (общей и военной эпидемиологии) путь от адъюнкта до начальника, реализовал себя как признанный ученый-эпидемиолог, талантливый педагог и научный «папа» для многочисленных учеников, стал признанным лидером научной школы проблем военной эпидемиологии. Помимо основной сферы деятельности — образовательной, научной и методической работы на кафедре, им неоднократно выполнялись ответственные задания руководства Главного военно-медицинского управления Министерства обороны Российской Федерации и Военно-медицинской академии, оказывалась методическая и практическая помощь специалистам органов военного управления и войскового звена, а также он привлекался к работе в комиссиях различного уровня. При его непосредственном участии было организовано и проведено около 20 научных мероприятий Всероссийского Всеармейского уровня.

В 2021 г. А.А. Кузин возглавил коллектив кафедры (общей и военной эпидемиологии), а в 2022 г. ему было присвоено ученое звание профессора. Под руководством Александра Александровича в образовательный процесс на кафедре начали внедрять современные информационные технологии, практико-ориентированный подход. Научно-

исследовательская работа сконцентрирована в интересах противозидемической защиты и имеет практическую направленность, активизирована патентно-изобретательская и рационализаторская работа. В проведение научных исследований активно вовлекаются обучающиеся, в том числе члены секции военно-научного общества курсантов и слушателей, работе которой уделяется большое внимание. Помимо этого, большое внимание уделяется и развитию учебно-материальной базы кафедры, которому помогает и командование академии.

Руководство кафедрой Александр Александрович совмещает и с большим объемом общественной нагрузки. В настоящее время он является ученым секретарем Экспертного совета Высшей аттестационной комиссии при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации по медико-профилактическим наукам, экспертом Российской академии наук, членом Президиума и Правления Национальной ассоциации специалистов по контролю инфекций, связанных

с оказанием медицинской помощи, и Всероссийского научно-практического общества эпидемиологов, микробиологов и паразитологов; входит в состав 3 диссертационных советов, редакционных коллегий 9 научно-практических рецензируемых изданий, Федерального учебно-методического объединения по укрупненным группам специальностей направлений подготовки 32.00.00 «Науки о здоровье и профилактическая медицина». Под руководством А.А. Кузина подготовлены и успешно защищены 1 докторская и 12 кандидатских диссертаций, опубликовано более 300 научных работ и издано более 30 учебников, учебных пособий и нормативно-правовых актов.

Редакционная коллегия «Журнала инфектологии», ученики, коллеги и многочисленные соратники от всей души поздравляют с юбилеем Александра Александровича Кузина, желают ему крепкого здоровья, благополучия, творческого долголетия, реализации всех поставленных целей и покорения новых профессиональных вершин!

ДМИТРИЮ АНАТОЛЬЕВИЧУ ЛИОЗНОВУ – 60 ЛЕТ!

21 марта 2026 г. — юбилей директора Научно-исследовательского института гриппа им. А.А. Смородинцева; заведующего кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета (ПСПбГМУ) им. академика И.П. Павлова, доктора медицинских наук, профессора **Дмитрия Анатольевича Лиознова**.

Дмитрий Анатольевич родился в г. Ленинграде, в 1994 г. с отличием окончил лечебный факультет Санкт-Петербургского государственного медицинского института им. И.П. Павлова. На кафедру инфекционных болезней он пришел еще студентом, с большим интересом занимался в СНО и поступил в клиническую ординатуру. Затем успешно завершил обучение в очной аспирантуре с блестящей защитой кандидатской диссертации в 1999 г. на тему: «Течение дизентерии Флекснера у больных, злоупотребляющих алкоголем» (отмечен стипендией Президента Российской Федерации).

Научно-исследовательские интересы Дмитрия Анатольевича после защиты кандидатской диссертации были связаны с тогда еще новой и до настоящего времени одной из наиболее актуальных проблем — ВИЧ-инфекцией. Высокий уровень компетенции был подкреплен зарубежными стажировками в 2002, 2003, 2005 гг. в США по клиническим вопросам ВИЧ-инфекции, общественному здравоохранению и профилактической медицине. Активно участвовал в международных и Всероссийских форумах.

За 20 лет работы на кафедре Дмитрий Анатольевич прошел путь от ассистента, доцента до заведующего кафедрой. Д.А. Лиознов обладает незаурядными организаторскими способностями. В 2006—2011 гг. одновременно с работой на кафедре возглавлял Институт сестринского образования, работал проректором по сестринскому образованию.

В 2010 г. состоялась успешная защита докторской диссертации на тему: «Коморбидность гемоконтактных вирусных инфекций и наркотических заболеваний у лиц молодого возраста» по проблеме ВИЧ-инфекции. В 2011 г. Д.А. Лиознов возглавил кафедру инфекционных болезней и эпидемиологии.

Как одного из ведущих специалистов в области ВИЧ-инфекции Д.А. Лиознова пригласили на руководство Северо-Западным окружным центром по профилактике и борьбе со СПИД Научно-ис-



следовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Пастера.

Д.А. Лиознов в 2015 г. находился в Республике Гвинея, где участвовал в подготовке гвинейских специалистов в рамках программы противодействия распространению эпидемии геморрагической лихорадки Эбола, проводил теоретические и практические занятия в рамках циклов повышения квалификации в Институте Пастера Гвинеи (г. Киндиа, Гвинея). Эпидемия болезни, вызванной вирусом Эбола в Западной Африке, — самая масштабная вспышка заболевания в истории. За заслуги в оказании гуманитарной помощи по организации комплекса противоэпидемических мероприятий и диагностики лихорадки Эбола на территории Гвинейской Республики Д.А. Лиознов в 2016 г. получил Благодарность Президента Российской Федерации.

За участие в гуманитарной миссии в Сирийской Арабской Республике в 2021 г. Д.А. Лиознов награжден медалью Министерства обороны Российской Федерации «За укрепление боевого содружества».

Дмитрий Анатольевич назначен в 2019 г. исполняющим обязанности и с 2021 г. директором Научно-исследовательского института гриппа

им. А.А. Смородинцева, который является Национальным центром ВОЗ по гриппу.

Д.А. Лиознов — крупный ученый, возглавляющий известный научный центр по респираторным вирусным инфекциям. Серьезное испытание связано с пандемией новой коронавирусной инфекции. Сотрудники возглавляемой Дмитрием Анатольевичем кафедры активно, самоотверженно участвовали в лечении пациентов с COVID-19 в клиниках и стационарах Санкт-Петербурга. В период пандемии Дмитрий Анатольевич руководил Центром по лечению пациентов с COVID-19 в клинике ПСПбГМУ им. академика И.П. Павлова. Д.А. Лиознов — соавтор всех версий Временных методических рекомендаций: профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19).

Дмитрий Анатольевич — человек удивительной энергии, обладатель глубоких знаний, феноменальной работоспособности и понимания ответственности.

Автор более 240 научных статей в рецензируемых изданиях, 7 монографий, 25 учебников, учебных пособий и руководств. Имеет 16 патентов на изобретения. Индекс Хирша составляет 34 по Российскому индексу научного цитирования (РИНЦ) и 21 — по международной системе научного цитирования Scopus. В 2022 г. присвоено звание почетного профессора Ташкентской медицинской академии (Республика Узбекистан).

Д.А. Лиознов — член редколлегии журналов «Журнал инфектологии», «Ученые записки ПСПбГМУ им. академика И.П. Павлова», «ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии» и «Клинико-лабораторный консилиум».

Председатель ученого совета и член диссертационного совета Научно-исследовательского института гриппа им. А.А. Смородинцева; член ученого совета, диссертационного совета, научного совета, клинического совета ПСПбГМУ им. академика И.П. Павлова; член диссертационного совета Федерального научного центра исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН; вице-президент Евро-

Азиатского общества по инфекционным болезням, член Правления Национальной ассоциации специалистов по инфекционным болезням им. академика В.И. Покровского; заместитель председателя экспертной группы инфекционного профиля (инфекционные болезни, туберкулез, дерматовенерология) Центральной аттестационной комиссии в Северо-Западном федеральном округе.

Дмитрий Анатольевич руководит кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии ПСПбГМУ им. академика И.П. Павлова, история которой богата традициями. Заведующий кафедрой и сотрудники бережно относятся к фундаменту, который заложен учителями. Коллектив кафедры — единомышленники, которые преданы инфекционным болезням, стараются передавать свои знания и опыт студентам, ординаторам, аспирантам.

Заслуги Дмитрия Анатольевича Лиознова отмечены наградами: памятная медаль им. А.А. Лихачева, Институт фармакологии, ПСПбГМУ им. И.П. Павлова (2009), Благодарность Президента Российской Федерации (2016), Медаль «За заслуги перед ПСПбГМУ им. академика И.П. Павлова» (2016), нагрудный знак «Отличник здравоохранения» (2021), знак «За самоотверженную борьбу с коронавирусом», ПСПбГМУ им. академика И.П. Павлова (2020), Благодарность Государственной Думы (2021), Благодарность губернатора Санкт-Петербурга (2022), медаль В.И. Покровского Евро-Азиатского общества по инфекционным болезням (2022), Благодарность министра здравоохранения Российской Федерации (2024), почетная грамота Законодательного собрания Санкт-Петербурга (2024).

Редакционная коллегия «Журнала инфектологии», сотрудники кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Научно-исследовательского института гриппа им. А.А. Смородинцева, коллеги, соратники, ученики поздравляют юбиляра и желают ему успехов в непростой многоплановой научной, педагогической, общественной деятельности и новых достижений!

ПАМЯТИ ПРОФЕССОРА ДОКТОРА МЕДИЦИНСКИХ НАУК МУБАРАХОН ДЖАЛИЛОВНЫ АХМЕДОВОЙ

11 декабря 2025 г. на 79-м году жизни после тяжелой продолжительной болезни скончалась профессор доктор медицинских наук **Мубарахон Джалиловна Ахмедова**, наш близкий друг, верный товарищ, душевный человек, выдающийся врач-инфекционист, ученый и педагог.

Она родилась в 1947 г. в городе Андижане. После окончания средней школы в 1965 г. поступила на санитарно-гигиенический факультет Ташкентского государственного медицинского института, который окончила с отличием в 1971 г. и в течение 2 лет работала на Ташкентской областной санитарно-эпидемиологической станции в должности врача-бактериолога.

В 1973 г. она была приглашена на работу в Научно-исследовательский институт эпидемиологии, микробиологии и инфекционных заболеваний Минздрава Республики Узбекистан (НИИЭМИЗ МЗ РУз), в стенах которого прошла все ступени роста от младшего научного сотрудника до директора (2000 — 2012 гг.). В 1982 г. защитила кандидатскую диссертацию о сибирской язве, а 1994 г. — докторскую диссертацию о вирусном гепатите В у беременных. В 1997 г. ей было присвоено ученое звание профессора.

Одновременно с работой в НИИЭМИЗ МЗ РУз с 1985 г. М.Д. Ахмедова начала педагогическую деятельность в Ташкентском медицинском институте и возглавила там кафедру инфекционных и детских инфекционных болезней, а в последние годы работала на ней профессором. Ею опубликовано более 500 научных работ, 60 методических руководств и пособий, 2 рационализаторских предложения, 2 учебника и 4 монографии по инфекционным болезням. Ею организованы и проведены около 50 международных и национальных научных конференций. Под руководством профессора М.Д. Ахмедовой защищены 4 докторских и 34 кандидатских диссертаций. Её ученики участвуют в международных грантах, являются активными участниками международных конференций по линии WHO и CDC.

На протяжении многих лет М.Д. Ахмедова являлась членом редакционного совета «Журнала инфектологии», с 2006 г. — академиком Академии медико-технических наук Российской Федерации. С 2005 по 2013 г. была председателем Научного общества инфекционистов Республики Узбекистан.



В 2009 г. её наградили медалью «Отличник здравоохранения Республики Узбекистан».

Мубарахон Джалиловна являлась выдающимся ученым, педагогом и врачом, посвятившим свою жизнь изучению инфекционных болезней и борьбе с ними. Долгие годы она возглавляла эту борьбу, по праву считаясь лидером инфекционистов Центральной Азии. Среди коллег, ученых и практиков профессор М.Д. Ахмедова пользовалась непререкаемым авторитетом и уважением. Она создала школу врачей-инфекционистов, являющихся в настоящее время опорой инфекционной службы Республики Узбекистан. Профессор М.Д. Ахмедова — один из основателей Евро-Азиатского общества по инфекционным болезням в 2008 г., постоянно входила в состав его президиума, во многом способствовала использованию научно-практического потенциала Общества для улучшения оказания медицинской помощи инфекционным больным в Республике Узбекистан.

Мубарахон Джалиловна много достигла и в науке врачевать, и в науке учить, и в науке воспитывать прекрасных детей, внуков и правнуков. Но самым большим её достижением является способность быть открытой для добрых человеческих деяний, которые несут людям счастье и радость.

Память о ней навсегда останется в наших сердцах и душах.

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

Тематика «Журнала инфектологии» — актуальные вопросы и достижения в области инфекционных болезней, медицинской паразитологии и микологии, эпидемиологии, микробиологии и молекулярной биологии, гепатологии, хирургических и терапевтических инфекций, а также организации здравоохранения и фармакоэкономики.

Журнал публикует обзоры и лекции, экспериментальные и клинические оригинальные исследования, краткие сообщения, дискуссионные статьи, заметки из практики, письма в редакцию, хронику событий научной жизни, нормативные акты, анонсы и отчеты основных конференций и симпозиумов, проводимых в России и за рубежом.

«Журнал инфектологии» входит в перечень российских рецензируемых научных журналов, рекомендованных ВАК РФ, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук, а также в международные информационные системы и базы данных. В связи с этим авторы должны строго соблюдать следующие правила оформления статей.

1. Статья должна иметь визу руководителя и сопровождаться официальным направлением от учреждения, в котором выполнена работа. В официальном направлении должны быть перечислены фамилии всех авторов и указано название работы. При необходимости представляется экспертное заключение. Статья должна быть подписана всеми авторами.

2. Не допускается направление в редакцию работ, напечатанных в других изданиях или направленных в другие редакции. При обнаружении дублирования статей в нескольких изданиях они будут ретрагироваться (отзываться) решением редакционной коллегии.

3. Редакция оставляет за собой право сокращать и редактировать представленные работы. Все статьи, поступающие в редакцию журнала, проходят рецензирование в соответствии с требованиями ВАК РФ.

4. Принятые статьи публикуются бесплатно. Рукописи статей авторам не возвращаются.

5. Рукописи, оформленные не в соответствии с правилами, к публикации не принимаются.

6. Объем обзорных статей не должен превышать 20 страниц машинописного текста, оригинальных исследований — 15, исторических и дискуссионных статей — 10, кратких сообщений и заметок из практики — 5.

7. Статья должна быть напечатана на одной стороне листа размером А4, шрифтом Times New Roman, кеглем 12, межстрочный интервал — 1,5. Поля: верхнее и нижнее — 2,5 см, левое — 3,5 см, правое — 1,5 см, с нумерацией страниц (сверху в центре, первая страница без номера). Формат документа при отправке в редакцию — .doc или .docx.

8. Статьи следует высылать по электронной почте: gusevden-70@mail.ru или на сайт «Журнала инфектологии» <http://jofin.elpub.ru/> в формате MS Word с приложением сканированных копий направительного письма и первой страницы статьи с подписью всех авторов статьи в формате Adobe Acrobat (.pdf). Печатный экземпляр рукописи, подписанной авторами, и оригинал направительного письма высылаются по почте в адрес редакции.

9. Титульный лист должен содержать:

— название статьи (должно быть кратким и информативным, не допускается использование сокращений и аббревиатур, а также торговых (коммерческих) названий препаратов, медицинской аппаратуры, диагностического оборудования, диагностических тестов и т.п.);

— фамилию и инициалы авторов (рядом с фамилией автора и названием учреждения цифрами в верхнем регистре обозначается, в каком учреждении работает каждый из авторов. Если все авторы работают в одном учреждении, указывать место работы каждого авторы отдельно не нужно);

— наименование учреждений, в которых работают авторы, с указанием ведомственной принадлежности (Минздрав России, РАМН и т.п.), город, страна (префиксы учреждений, указывающие на форму собственности, статус организации (ГУ ВПО, ФГБУ и т.д.) не указываются);

— вся информация предоставляется на русском и английском языках. Фамилии авторов нужно транслитеровать по системе BGN (Board of Geographic Names), представленной на сайте www.translit.ru. Указывается официально принятый английский вариант наименования организаций!

10. На отдельном листе указываются сведения об авторах: фамилия, имя, отчество (полностью) на русском языке и в транслитерации, ученая степень, ученое звание, должность в учреждении/учреждениях, рабочий адрес с почтовым индексом, рабочий телефон и адрес электронной почты всех авторов. Сокращения не допускаются.

11. После титульного листа размещается резюме (аннотация) статьи на русском и английском

языках (объемом около 250 слов каждая). Резюме к оригинальной статье должно иметь следующую структуру: цель, материалы и методы, результаты, заключение. Все разделы выделяются по тексту. Для остальных статей (обзор, лекция, дискуссия) резюме должно включать краткое изложение основной концепции статьи. Резюме не должно содержать аббревиатур. Резюме является независимым от статьи источником информации для размещения в различных научных базах данных. Обращаем особое внимание на качество английской версии резюме! Оно будет опубликовано отдельно от основного текста статьи и должно быть понятным без ссылки на саму публикацию. В конце приводятся ключевые слова или словосочетания на русском и английском языках (не более 8) в порядке значимости.

12. Текст оригинального исследования должен состоять из выделяемых заголовками разделов: «Введение» «Цель исследования», «Задачи исследования», «Материалы и методы исследования», «Результаты исследования», «Обсуждение», «Выводы» или «Заключение», «Литература».

13. Если в статье имеется описание наблюдений на человеке, не используйте фамилии, инициалы больных или номера историй болезни, особенно на рисунках или фотографиях. При изложении экспериментов на животных укажите, соответствовало ли содержание и использование лабораторных животных правилам, принятым в учреждении, рекомендациям национального совета по исследованиям, национальным законам.

14. При первом упоминании терминов, неоднократно используемых в статье (однако не в заголовке статьи и не в резюме), необходимо давать их полное наименование и сокращение в скобках, в последующем применять только сокращение, однако их применение должно быть сведено к минимуму. Сокращение проводится по ключевым буквам слов в русском написании, например: источник ионизирующего излучения (ИИИ) и т.д. Тип приборов, установок следует приводить на языке оригинала, в кавычках; с указанием (в скобках) страны-производителя. Например: использовали спектрофотометр «СФ-16» (Россия), спектрофлуориметр фирмы «Hitachi» (Япония). Единицы измерения даются в системе СИ. Малоупотребительные и узкоспециальные термины также должны быть расшифрованы. При описании лекарственных препаратов при первом их упоминании должны быть указаны активная субстанция (международное непатентованное название — МНН), коммерческое название, фирма-производитель, страна производства, все названия и дозировки должны быть тщательно выверены.

9. Таблицы должны содержать только необходимые данные и представлять собой обобщенные

и статистически обработанные материалы. Каждая таблица снабжается заголовком, нумеруется и вставляется в текст сразу после ссылки на нее. Иллюстрации должны быть четкие, контрастные. Цифровые версии иллюстраций должны быть сохранены в отдельных файлах в формате Tiff, с разрешением 300 dpi и последовательно пронумерованы. Подрисуночные подписи должны быть размещены в основном тексте. Перед каждым рисунком, диаграммой или таблицей в тексте обязательно должна быть ссылка. В подписях к микрофотографиям, электронным микрофотографиям обязательно следует указывать метод окраски и обозначать масштабный отрезок. Диаграммы должны быть представлены в исходных файлах. Рисунки (диаграммы, графики) должны иметь подпись всех осей с указанием единиц измерения по системе СИ. Легенда выносится за пределы рисунка.

10. Библиографические ссылки в тексте должны даваться цифрами в квадратных скобках в соответствии со списком в конце статьи. Нумеруйте ссылки последовательно, в порядке их первого упоминания в тексте (не по алфавиту)! Для оригинальных статей — не более 30 источников, для лекций и обзоров — не более 60 источников, для других статей — не более 15 источников.

11. К статье прилагаются на отдельном листе два списка литературы.

12. В первом списке литературы (Литература) библиографическое описание литературных источников должно соответствовать требованиям ГОСТ 7.1-2003 «Библиографическая запись. Библиографическое описание документа. Общие требования и правила составления».

Примеры:

Книга с одним автором

Небылицин, В.Д. Избранные психологические труды / В.Д. Небылицин. — М.: Педагогика, 1990. — 144 с.

Книга с двумя авторами

Корнилов, Н.В. Травматологическая и ортопедическая помощь в поликлинике : руководство для врачей / Н.В. Корнилов, Э.Г. Грязнухин. — СПб.: Гиппократ, 1994. — 320 с.

Книга с тремя авторами

Иванов, В.В. Анализ научного потенциала / В.В. Иванов, А.С. Кузнецов, П.В. Павлов. — СПб.: Наука, 2005. — 254 с.

Книга с четырьмя авторами и более

Теория зарубежной судебной медицины: учеб. Пособие / В.Н. Алисиевич [и др.]. — М.: Изд-во МГУ, 1990. — 40 с.

Глава или раздел из книги

Зайчик, А.Ш. Основы общей патофизиологии / А.Ш. Зайчик, Л.П. Чурилов // Основы общей патологии : учеб. пособие для студентов медвузов. — СПб.: ЭЛБИ, 1999. — Ч. 1., гл. 2. — С. 124–169.

Книги на английском языке

Jenkins PF. Making sense of the chest x-ray: a hands-on guide. New York: Oxford University Press; c 2005. 194 p.

Iverson C, Flanagan A, Fontanarosa PB, et al. American Medical Association manual of style. 9th ed. Baltimore (MD): Williams & Wilkins; c1998. 660 p.

Глава или раздел из книги на английском языке

Riffenburgh RH. Statistics in medicine. 2nd ed. Amsterdam (Netherlands): Elsevier Academic Press; c2006. Chapter 24, Regression and correlation methods; p. 447-86.

Ettinger SJ, Feldman EC. Textbook of veterinary medicine: diseases of the dog and cat. 6th ed. St. Louis (MO): Elsevier Saunders; c2005. Section 7, Dietary considerations of systemic problems; p. 553-98.

Диссертация и автореферат диссертации

Жданов, К.В. Латентные формы вирусных гепатитов В и С у лиц молодого возраста: дис. ... д-ра мед. наук / К.В. Жданов. — СПб.: ВМедА, 2000. — 327 с.

Еременко, В.И. О Центральном и периферическом механизмах сердечно-сосудистых нарушений при длительном эмоциональном стрессе : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / В.И. Еременко. — СПб.: ВМедА, 1997. — 34 с.

Диссертация и автореферат диссертации на английском языке

Jones DL. The role of physical activity on the need for revision total knee arthroplasty in individuals with osteoarthritis of the knee [dissertation]. [Pittsburgh (PA)]: University of Pittsburgh; 2001. 436 p.

Roguskie JM. The role of Pseudomonas aeruginosa 1244 pilin glycan in virulence [master's thesis]. [Pittsburgh (PA)]: Duquesne University; 2005. 111 p.

Из сборника конференций (тезисы)

Михайленко, А.А. Хламидийные инфекции: гематозенцефалический и гистогематический барьеры / А.А. Михайленко, Л.С. Онищенко // Актуальные вопр. Клиники, диагностики и лечения: тезисы докл. науч. конф. — СПб.: ВМедА, 1999. — С. 284.

Жуковский, В.А. Разработка, производство и перспективы совершенствования сетчатых эндопротезов для пластической хирургии / В.А. Жуковский // Материалы 1-й междунар. конф. «Современные методы герниопластики и абдомино-

пластики с применением полимерных имплантатов». — М.: Наука, 2003. — С. 17–19.

Из сборника конференций (тезисы) на английском языке

Arendt, T. Alzheimer's disease as a disorder of dynamic brain self-organization. In: van Pelt J, Kamermans M, Levelt CN, van Ooyen A, Ramakers GJ, Roelfsema PR, editors. Development, dynamics, and pathology of neuronal networks: from molecules to functional circuits. Proceedings of the 23rd International Summer School of Brain Research; 2003 Aug 25-29; Royal Netherlands Academy of Arts and Sciences, Amsterdam, the Netherlands. Amsterdam (Netherlands): Elsevier; 2005. p.355-78.

Rice AS, Farquhar-Smith WP, Bridges D, Brooks JW. Cannabinoids and pain. In: Dostorovsky JO, Carr DB, Koltzenburg M, editors. Proceedings of the 10th World Congress on Pain; 2002 Aug 17-22; San Diego, CA. Seattle (WA): IASP Press; c2003. p. 437-68.

Из журнала

Быков, И.Ю. Концепция подготовки врачебного состава и кадровой политики медицинской службы Вооруженных Сил Российской Федерации / И.Ю. Быков, В.В. Шапо, В.М. Давыдов // Воен.-мед. журн. — 2006. — Т. 327, № 8. — С. 4–14.

Из журнала на английском языке

Petitti DB, Crooks VC, Buckwalter JG, Chiu V. Blood pressure levels before dementia. Arch Neurol. 2005 Jan;62(1):112-6.

Rastan S, Hough T, Kierman A, et al. Towards a mutant map of the mouse--new models of neurological, behavioural, deafness, bone, renal and blood disorders. Genetica. 2004 Sep;122(1):47-9.

Из газеты

Фомин, Н.Ф. Выдающийся ученый, педагог, воспитатель / Н.Ф. Фомин, Ф.А. Иванькович, Е.И. Веселов // Воен. врач. — 1996. — № 8 (1332). — С. 5.

Фомин, Н.Ф. Выдающийся ученый, педагог, воспитатель / Н.Ф. Фомин, Ф.А. Иванькович, Е.И. Веселов // Воен. врач. — 1996. — 5 сент.

Патент

Пат. № 2268031 Российская Федерация, МПК А61Н23.00. Способ коррекции отдаленных последствий радиационного воздействия в малых дозах / Карамуллин М.А., Шутко А.Н., Сосюкин А.Е. и др.; опубл. 20.01.2006, БИ № 02.

Патенты на английском языке

Cho ST, inventor; Hospira, Inc., assignee. Microneedles for minimally invasive drug delivery. United States patent US 6,980,855. 2005 Dec 27.

Poole I, Bissell AJ, inventors; Voxar Limited, assignee. Classifying voxels in a medical image. United Kingdom patent GB 2 416 944. 2006 Feb 8. 39 p.

Ссылки на интернет-источники

Complementary/Integrative Medicine [Internet]. Houston: University of Texas, M. D. Anderson Cancer Center; c2007 [cited 2007 Feb 21]. Available from: <http://www.mdanderson.org/departments/CIMER/>.

Hooper JF. Psychiatry & the Law: Forensic Psychiatric Resource Page [Internet]. Tuscaloosa (AL): University of Alabama, Department of Psychiatry and Neurology; 1999 Jan 1 [updated 2006 Jul 8; cited 2007 Feb 23]. Available from: <http://bama.ua.edu/~jhooper/>.

Polgreen PM, Diekema DJ, Vandenberg J, Wiblin RT, Chen YY, David S, Rasmus D, Gerdtz N, Ross A, Katz L, Herwaldt LA. Risk factors for groin wound infection after femoral artery catheterization: a case-control study. Infect Control Hosp Epidemiol [Internet]. 2006 Jan [cited 2007 Jan 5];27(1):34-7. Available from: <http://www.journals.uchicago.edu/ICHE/journal/issues/v27n1/2004069/2004069.web.pdf>

Richardson ML. Approaches to differential diagnosis in musculoskeletal imaging [Internet]. Version 2.0. Seattle (WA): University of Washington School of Medicine; c2000 [revised 2001 Oct 1; cited 2006 Nov 1]. Available from: <http://www.rad.washington.edu/mskbook/index.html>

13. Второй список литературы (References) полностью соответствует первому списку литературы. При этом в библиографических источниках на русском языке фамилии и инициалы авторов, а также название журнала и издания должны быть транслитерированы. Название работы (если требуется) переводится на английский язык и/или транслитерируется. Иностранные библиографические источники из первого списка полностью повторяются во втором списке. Более подробно правила представления литературных источников во втором списке представлены ниже.

Примеры:

Книги (фамилия и инициалы автора транслитерируются, название, место издания и название издательства переводится на английский язык)

Lobzin Yu.V., Uskov A.N., Yushchuk N.D. Ixodes tick-borne borreliosis (etiology, epidemiology, clinical manifestations, diagnosis, treatment and prevention): Guidelines for Physicians. Moscow; 2007 (in Russian).

Из журналов (фамилия и инициалы автора транслитерируются, название статьи не приводится, название журнала транслитерируется)

Kondrashin A.V. Meditsinskaya parazitologiya i parazitarnyye bolezni. 2012; 3: 61-3 (in Russian).

Диссертация (фамилия и инициалы автора транслитерируются, название диссертации транслитерируется, дается перевод названия на

английский язык, выходные данные транслитерируются)

Popov A.F. Tropicheskaya malyariya u neimunnykh lits (diagnostika, patogenez, lecheniye, profilaktika) [Tropical malaria in non-immune individuals (diagnosis, pathogenesis, treatment, prevention)] [dissertation]. Moscow (Russia): Sechenov Moscow Medical Academy; 2000. 236 p (in Russian).

Патенты (фамилия и инициалы авторов, название транслитерируются)

Bazhenov A.N., Ilyushina L.V., Plesovskaya I.V., inventors; Bazhenov AN, Ilyushina LV, Plesovskaya IV, assignee. Metodika lecheniia pri revmatoidnom artrite. Russian Federation patent RU 2268734; 2006 Jan 27 (in Russian).

Из сборника конференций (тезисы) (фамилия и инициалы автора транслитерируются, название тезисов транслитерируется и дается перевод названия на английский язык, выходные данные конференции транслитерируются и дается перевод названия на английский язык)

Kiryushenkova VV, Kiryushenkova SV, Khramov MM, et al. Mikrobiologicheskii monitoring vozбудiteley ostrykh kishhechnykh infektsiy u vzroslykh g. Smolenska [Microbiological monitoring of pathogens of acute intestinal infections in adults in Smolensk]. In: Materialy mezhdunarodnogo Yevro-aziatskogo kongressa po infektsionnym bolezniam [International Euro-Asian Congress on Infectious Diseases]. Vol.1. Vitebsk; 2008. p. 53. (in Russian).

Boetsch G. Le temps du malheur: les representations artistiques de l'epidemie. [Tragic times: artistic representations of the epidemic]. In: Guerci A, editor. La cura delle malattie: itinerari storici [Treating illnesses: historical routes]. 3rd Colloquio Europeo di Etnofarmacologia; 1st Conferenza Internazionale di Antropologia e Storia della Salute e delle Malattie [3rd European Colloquium on Ethnopharmacology; 1st International Conference on Anthropology and History of Health and Disease]; 1996 May 29-Jun 2; Genoa, Italy. Genoa (Italy): Erga Edizione; 1998. p. 22-32. (in French).

Ответственность за правильность изложения библиографических данных возлагается на автора.

Статьи направляются по адресу: 197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 9, Редакция «Журнала инфектологии» и по e-mail: gusevden-70@mail.ru или на сайт журнала <http://journal.niidi.ru/>

Справки по телефону: +7-921-950-80-25 (ответственный секретарь «Журнала инфектологии» профессор Гусев Денис Александрович).