

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

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ЖУРНАЛ ИНФЕКТОЛОГИИ

Том 18 №2, 2026

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, №2, 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 Асланов Б.И.

д.м.н. профессор Бабаченко И.В.

академик РАН д.м.н. профессор Беяков 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.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 Эсауленко Е.В.

Редакционный совет

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)

чл.-корр. НАН Республики Беларусь

д.м.н. профессор Карпов И.А. (Минск)

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)

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)

иностранный член РАН

профессор Франко де Роза (Италия)

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

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 Aslanov B.I.

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 Kovelonov 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.

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 Esaulenko E.V.

Editorial council

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)

Corresponding Member of the National Academy of Sciences of the Republic of Belarus

M.D. professor Karpov I.A. (Minsk)

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)

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)

M.D. professor Chulanov V.P.

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

- Апанович П.В., Домонова Э.А., Акимкин В.Г.
Т-лимфотропные вирусы человека 1 и 2 типов
в XXI веке (систематический обзор)5
- Суслов Н.А., Хрулев А.Е., Филатова Е.Н., Зайцева Н.Н.,
Ванеев И.Н., Уткин О.В.
Роль бета-герпес-вирусов 6а и 6b в патогенезе
рассеянного склероза: современный взгляд
на проблему17
- Харит С.М., Бишманова А.Ж., Тихомирова К.К.
Влияние вируса папилломы человека
на репродуктивную функцию мужчин и женщин
(обзор литературы)30
- Хохлова З.А., Селин И.И.
Саркопения у людей, живущих с ВИЧ: патогенез,
диагностика, направления клинической
стратификации и терапии (обзор литературы)42
- Бойко Э.В., Позняк А.Л., Карев В.Е., Ахмеджанов Т.Р.,
Сидорчук С.Н., Чигаркина А.П.
Диагностика хламидийных поражений переднего
сегмента глаза53

Оригинальное исследование

- Шамсутдинова Э.З., Гусев Д.А., Кабанов М.Ю.,
Сергеева Т.А., Касаев Р.Р., Сахаров В.И., Афончиков В.С.,
Руслякова И.А.
Предварительные результаты многоцентрового
исследования по применению патогенетической
терапии у пациентов с тяжелой внебольничной
пневмонией в зависимости от фенотипа сепсиса62
- Okoro C.J., David E.E., Iroha C.S., Ejikeugwu C., Dowe E.,
Nwabueze E.F., Iroha I.R.
Nasal methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carriage
in tertiary hospitals: Evidence of hospital-acquired
transmission in Nigeria71
- Сайфуллин М.А., Лубашевская А.И., Тесленко С.Е.,
Ляпейкова Е.А., Зверева Н.Н., Антипьят Н.А.,
Тюрин И.Н.
Поражение легких при генерализованных формах
менингококковой инфекции80
- Высоцкий Л.И., Зайцев С.А., Михайлова Е.В.
Клинико-эпидемиологическая характеристика
вспышки энтеровирусных менингитов в 2023 году:
опыт регионального стационара88
- Ситкина Е.Л., Антонова Т.В., Горчакова О.В.,
Сабдаш Н.В., Николаенко С.Л., Лиознов Д.А.
Сравнительная характеристика течения неинвазивных
вариантов гемофильной инфекции, вызванной
палочкой типа b и нетипируемыми штаммами,
у госпитализированных детей92
- Саркисян Н.С., Куличенко А.Н.
Новые аспекты патогенеза острого бруцеллёза101

CONTENTS

Review

- Apanovich P.V., Domonova E.A., Akimkin V.G.
Human T-lymphotropic viruses types 1 and 2
in the 21st century (A systematic review)5
- Suslov N.A., Hrulev A.E., Filatova E.N., Zajceva N.N.,
Vaneev I.N., Utkin O.V.
The role of human betaherpesviruses 6A and 6B
in the pathogenesis of multiple sclerosis: a modern view
of the problem17
- Kharit S.M., Bishmanova A.Zh., Tikhomirova K.K.
The impact of human papillomavirus on the reproductive
function of men and women (literature review)30
- Khokhlova Z.A., Selin I.I.
Sarcopenia in people living with HIV: pathogenesis,
diagnosis, clinical stratification and therapy (literature
review)42
- Boiko E.V., Pozniak A.L., Karev V.E., Akhmedzhanov T.R.,
Sidorchuk S.N., Chigarkina A.P.
Diagnosis of chlamydial lesions of the anterior
eye segment53

Original Research

- Shamsutdinova E.Z., Gusev D.A., Kabanov M.Yu.,
Sergeeva T.A., Kasaev R.R., Sakharov V.I., Afonchikov V.S.,
Ruslyakova I.A.
Preliminary results of a multicenter study on the use
of pathogenetic therapy in patients with severe
community-acquired pneumonia depending on the sepsis
phenotype62
- Okoro C.J., David E.E., Iroha C.S., Ejikeugwu C., Dowe E.,
Nwabueze E.F., Iroha I.R.
Носительство метициллин-резистентного золотистого
стафилококка в носовой полости в больницах третьего
уровня: доказательства внутрибольничной передачи
инфекции в Нигерии71
- Sayfullin M.A., Lubashevskaya A.I., Teslenko S.E.,
Lyapeikova E.A., Zvereva N.N., Antipyat N.A.,
Tyurin I.N.
Lung damage in generalized meningococcal disease80
- Vysotskii L.I., Zaitsev S.A., Mikhailova E.V.
Clinical and epidemiological characteristics
of the 2023 enterovirus meningitis outbreak: regional
hospital experience88
- Sitkina E.L., Antonova T.V., Gorchakova O.V.,
Sabadash N.V., Nikolaenko S.L., Lioznov D.A.
Comparative characteristics of the clinical course
of non-invasive haemophilus influenzae infection
caused by type B and non-typeable strains in hospitalized
children92
- Sarkisyan N.S., Kulichenko A.N.
New aspects of the pathogenesis of acute brucellosis101

<i>Останкова Ю.В., Давыденко В.С., Щемелев А.Н., Тотоян А.А.</i>	
Анализ некоторых вариантов гена <i>TRIM5</i> у ВИЧ-инфицированных лиц	107
<i>Романов В.В., Чесноков Е.В., Булыгин М.А., Козлов К.В., Марченко А.Н., Гудков Р.В.</i>	
Посмертная диагностика вич-инфекции, гепатитов В и С, сифилиса в учреждении судебно-медицинской экспертизы: результаты срезового исследования в Тюменской области.....	116
<i>Фомичев В.И., Голева О.В., Иожефович О.В., Ратников В.А., Самойлова И.Г., Романова Л.В., Тихомирова К.К.</i>	
Состояние и факторы противокорревого гуморального иммунитета у сотрудников инфекционного центра	127
<i>Прокопенко С.М., Кузин А.А., Зобов А.Е., Бузицкая Ж.В., Ерофеева М.К., Стукова М.А., Матяж И.А., Ляшенко Ю.И.</i>	
Клинико-эпидемиологические особенности острых респираторных инфекций верхних дыхательных путей в организованных коллективах	135
Эпидемиология	
<i>Любимова А.В., Богданова М.О., Сталевская А.В., Потапова Т.В., Гордеева С.А., Лебедева Е.В.</i>	
Эпидемиологическая характеристика острых кишечных инфекций у пациентов, госпитализированных в инфекционную больницу для взрослых в 2022 – 2025 гг.....	143
Клинический случай	
<i>Колмаков А.И., Нириштейн М.К., Александрович Ю.С., Эсауленко Е.В., Иброхимова А.Д.</i>	
Пневмококковый сепсис с ранним формированием иммунной дисрегуляции: результаты применения селективной ЛПС-гемосорбции (клинический случай)	153
<i>Новак К.Е., Сарыглар А.А., Клыс У.Е., Монгуш М.К., Ондар С.О., Эсауленко Е.В.</i>	
Гепатоцеллюлярная карцинома у пациентов с хроническим гепатитом С после достижения устойчивого вирусологического ответа: клинические случаи	160
Хроника	167
Иструкция для авторов	172

<i>Ostankova Yu.V., Davydenko V.S., Schemelev A.N., Totolian A.A.</i>	
Analysis of some <i>TRIM5</i> gene variants in HIV-infected patients.....	107
<i>Romanov V.V., Chesnokov E.V., Bulygin M.A., Kozlov K.V., Marchenko A.N., Gudkov R.V.</i>	
Postmortem diagnostics of HIV infection, hepatitis B and C, syphilis in forensic medical examination institution: results of a cross-sectional study in tyumen region	116
<i>Fomichev V.I., Goleva O.V., Iozefovich O.V., Ratnikov V.A., Samoilova I.G., Romanova L.V., Tikhomirova K.K.</i>	
State and Factors of Measles Humoral Immunity among Staff of an Infectious Diseases Center	127
<i>Prokopenko S.M., Kuzin A.A., Zobov A.E., Buzitskaya Zh.V., Erofeeva M.K., Stukova M.A., Matyazh I.A., Lyashenko Yu.I.</i>	
Clinical and epidemiological characteristics of acute upper respiratory tract infections in organized collectives	135
Epidemiology	
<i>Liubimova A.V., Bogdanova M.O., Stalevskaia A.V., Potapova T.V., Gordeeva S.A., Lebedeva E.V.</i>	
Epidemiological characteristics of acute intestinal infections in patients hospitalized in an adult infectious disease hospital in 2022-2025	143
Clinical Case	
<i>Kolmakov A.I., Nirshstein M.K., Aleksandrovich Yu.S., Esaulenko E.V., Ibrokhimova A.D.</i>	
Pneumococcal sepsis with early immune dysregulation: results of selective LPS hemoperfusion (case report)	153
<i>Novak K.E., Saryglar A.A., Klys U.E., Mongush M.K., Ondar S.O., Esaulenko E.V.</i>	
Hepatocellular Carcinoma in Patients with Chronic Hepatitis C After Achieving Sustained Virological Response: Case Reports.....	160
Chronicle	167
Instruction to autor	172



Т-ЛИМФОТРОПНЫЕ ВИРУСЫ ЧЕЛОВЕКА 1 И 2 ТИПОВ В XXI ВЕКЕ (СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР)

П.В. Апанович, Э.А. Домонова, В.Г. Акимкин

Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии, Москва, Россия

Human T-lymphotropic viruses types 1 and 2 in the 21st century (A systematic review)

P.V. Apanovich, E.A. Domonova, V.G. Akimkin

Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia

Резюме

Т-лимфотропные вирусы человека 1 и 2 типа (HTLV-1/2) (семейство *Retroviridae*, род *Deltaretrovirus*) благодаря особенностям геномной организации способны к длительной персистенции и латентности в организме человека. HTLV-1 является онкогенным вирусом, ассоциированным с развитием тяжелых заболеваний, таких как Т-клеточная лейкомия/лимфома взрослых и HTLV-1-ассоциированная миелопатия/тропический спастический парализ. HTLV-2 не связан с развитием злокачественных новообразований, но также может приводить к развитию ряда тяжелых неврологических и инфекционных заболеваний. Несмотря на значительное бремя заболеваний, ассоциированных с HTLV-1 в эндемичных регионах, глобально эта инфекция остается забытой. Данные о распространенности HTLV-1/2-инфекции в неэндемичных регионах практически не представлены. Скрининговые обследования доноров крови на маркеры HTLV-1/2-инфекции проводятся только в 50 странах мира. Отсутствие этиологического лечения и средств специфической вакцинации подчеркивает критическую важность скринингового тестирования, профилактики и раннего выявления в группах риска, информационно-разъяснительной работы с населением. Учитывая увеличение туристических и миграционных потоков, усиление эпидемиологического надзора и целевой скрининг групп риска также необходимы и в неэндемичных регионах. Целью настоящего систематического обзора является обобщение современных знаний о строении, геномной организации HTLV-1 и HTLV-2, эпидемиологии, патогенезе, клинических проявлениях, диагностике, лечении и профилактике HTLV-1/2-ассоциированных заболеваний.

Ключевые слова: Т-лимфотропный вирус человека, HTLV-1, HTLV-2, Т-клеточная лимфома, тропический спастический парализ, распространенность, диагностика, профилактика.

Введение

Т-лимфотропный вирус человека (Human T-lymphotropic virus, HTLV) был первым идентифицированным ретровирусом у человека. В настоящее время открыты 4 типа Т-лимфотропных вирусов, из которых HTLV-1 и HTLV-2 являются

Abstract

Human T-lymphotropic viruses types 1 and 2 (HTLV-1/2) (family *Retroviridae*, genus *Deltaretrovirus*), are due to their genomic organization capable of long persistence and latency in the human body. HTLV-1 is an oncogenic virus associated with severe diseases such as adult T-cell leukemia/lymphoma and HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. HTLV-2 is not associated with the development of malignant neoplasms, but can also lead to the development of a number of severe neurological and infectious diseases. Despite the significant burden of disease associated with HTLV-1 in endemic areas, this infection remains globally neglected. Data on the prevalence of HTLV-1/2 infection in non-endemic regions are almost unavailable. Screening of blood donors for HTLV-1/2 infection markers is performed in only 50 countries worldwide. The absence of etiological therapy and specific vaccines highlights the critical importance of screening programs, preventive measures, early detection among populations at risk, and public awareness initiatives. Given the growing trends in international tourist and migration flows, enhanced epidemiological surveillance and targeted screening of high-risk groups are also essential in areas non-endemic for HTLV-1/2. The aim of this systematic review is to summarize current knowledge on the structure, genomic organization of HTLV-1 and HTLV-2, epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, treatment and prevention of HTLV-1/2-associated diseases.

Key words: Human T-lymphotropic virus, HTLV-1, HTLV-2, T-cell lymphoma, tropical spastic paraparesis, prevalence, diagnosis, prevention.

наиболее изученными. Согласно обновленной в 2025 г. классификации Международного комитета по таксономии вирусов (ICTV) они принадлежат семейству *Retroviridae*, роду *Deltaretrovirus*. Видовое название HTLV-1 — *Deltaretrovirus priTlym1*, а HTLV-2 — *Deltaretrovirus priTlym2*.

HTLV-1 обладает онкогенным потенциалом, в основном поражает CD4⁺-лимфоциты. Длительная персистенция вируса приводит к развитию онкологических и неврологических заболеваний. Общая численность инфицированных оценивается в диапазоне от 5 до 10 млн человек по всему миру. Эндемичные регионы выделяют в Японии, странах Африки, на Карибских островах, в Центральной Австралии и Южной Америке [1, 2]. Впервые HTLV-1 выделили независимо друг от друга в Японии и США в начале 1980-х гг. [3, 4]. Большинство инфицированных HTLV-1 людей являются бессимптомными носителями, в 5–10% случаев могут развиться Т-клеточный лейкоз/лимфома взрослых (ATLL) или HTLV-1-ассоциированная миелопатия/тропический спастический парапарез (HAM/TSP), с высокой степенью инвалидизации и смертности [5].

HTLV-2 менее изучен, чем HTLV-1. HTLV-1 и HTLV-2 имеют схожую структуру генома и примерно 70% гомологии нуклеотидных последовательностей. Основными клетками-мишенями являются CD8⁺-лимфоциты. Хотя HTLV-2 впервые выделен из линии клеток от пациента с волосатоклеточным лейкозом, дальнейшие исследования показали, что, в отличие от HTLV-1, он не ассоциирован с развитием лейкоза. Глобальная распространенность HTLV-2 оценивается в ~800 тыс. человек с эндемичными регионами в Северной, Центральной и Южной Америке, а также в Центральной и Западной Африке [6, 7].

Цель обзора — обобщение современных знаний о строении, геномной организации HTLV-1/2, эпидемиологии, патогенезе, клинических проявлениях, диагностике, лечении и профилактике HTLV-1/2-ассоциированных заболеваний.

Строение и геномная организация

HTLV-1 — это РНК-содержащий вирус диаметром около 100–120 нм. Оболочка вириона содержит гликопротеины gp21 и gp46, необходимые для связывания вируса с клеточным рецептором и слияния оболочки с клеточной мембраной [8]. Белковый капсид, образованный белками p15, p19 и p24, содержит вирусный геном, состоящий из 2 идентичных молекул РНК, протеазы, обратной транскриптазы и интегразы. Обратная транскриптаза отвечает за транскрипцию одноцепочечной РНК в двухцепочечную молекулу ДНК, которая интегрируется в геном клетки-хозяина, образуя провирусную ДНК [8, 9].

Геном провируса длиной около 9 кб имеет сложную структуру. Он содержит длинные концевые повторы (LTR) с обеих сторон, гены структурных белков *gag* (капсид, нуклеокапсид, матрикс), *pro*, *pol*, *env*, а также гены регуляторных (*tax*, *rex*) и вспомогательных белков (*p12*, *p13*, *p30* и *HBZ*)

[10,11]. Наибольший интерес представляют гены *tax* и *HBZ*. *Tax* является геном-трансактиватором, который увеличивает скорость вирусной LTR-опосредованной транскрипции. Он модулирует экспрессию некоторых клеточных генов, участвующих в репарации ДНК, контроле клеточного цикла и пролиферации клеток. Ген *HBZ* модулирует экспрессию как клеточных, так и вирусных генов, играя решающую роль в пролиферации Т-клеток. Согласно экспериментальным данным гены *tax* и *HBZ* являются онкогенами и играют ключевую роль в трансформации клеток [12, 13].

Геномная организация HTLV-2 схожа с HTLV-1, включая гены *gag*, *pol*, *env* и регуляторные гены *tax* и *rex*. Одним из ключевых отличий является наличие уникального для HTLV-2 гена *APH-2* (antisense protein of HTLV-2), который является функциональным аналогом гена *HBZ* у HTLV-1 и также экспрессируется в антисмысловой цепи ДНК. Сравнение геномов HTLV-1 и HTLV-2 представлены на рисунке 1. Белок APH-2, как и HBZ, играет роль в поддержании латентности и модуляции клеточной пролиферации, что может объяснять различия в онкогенном потенциале и патогенезе 2 вирусов. Вариабельность структурных белков оказывает влияние на тропизм вируса [14].

Эпидемиология

HTLV-1 обладает высокой генетической стабильностью, что не характерно для ретровирусов. Это обусловлено тем, что размножение вируса в организме происходит путем клональной экспансии инфицированных клеток. Проведенные исследования не показали связи различных вариантов с развитием патологии [15]. Напротив, вариабельность штаммов зависит от географического происхождения. Описано 4 основных генотипа HTLV-1: космополитический генотип А, центральноафриканский генотип В, центральноафриканский/пигмейский генотип D и австрало-меланезийский генотип С, а также 3 редких генотипа, обнаруженных в Центральной Африке: Е, F и G. В свою очередь, космополитический генотип А делится на несколько подгрупп: трансконтинентальную (а-ТС), японскую (а-Jpn), западноафриканскую (а-WA), североафриканскую (а-NA), сенегальскую (а-Sen) и перуанскую (а-Per) [16]. Распределение основных генотипов HTLV-1 представлено на рисунке 2.

HTLV-1 характеризуется крайне неравномерным географическим распределением, которое свидетельствует о формировании исторических эндемичных очагов, связанных с дрейфом популяций и специфическими условиями передачи. В отличие от многих других вирусов, HTLV-1 не является широко распространенным в мире; его присутствие четко кластеризовано в нескольких ключевых регионах. Согласно расчетам, представ-

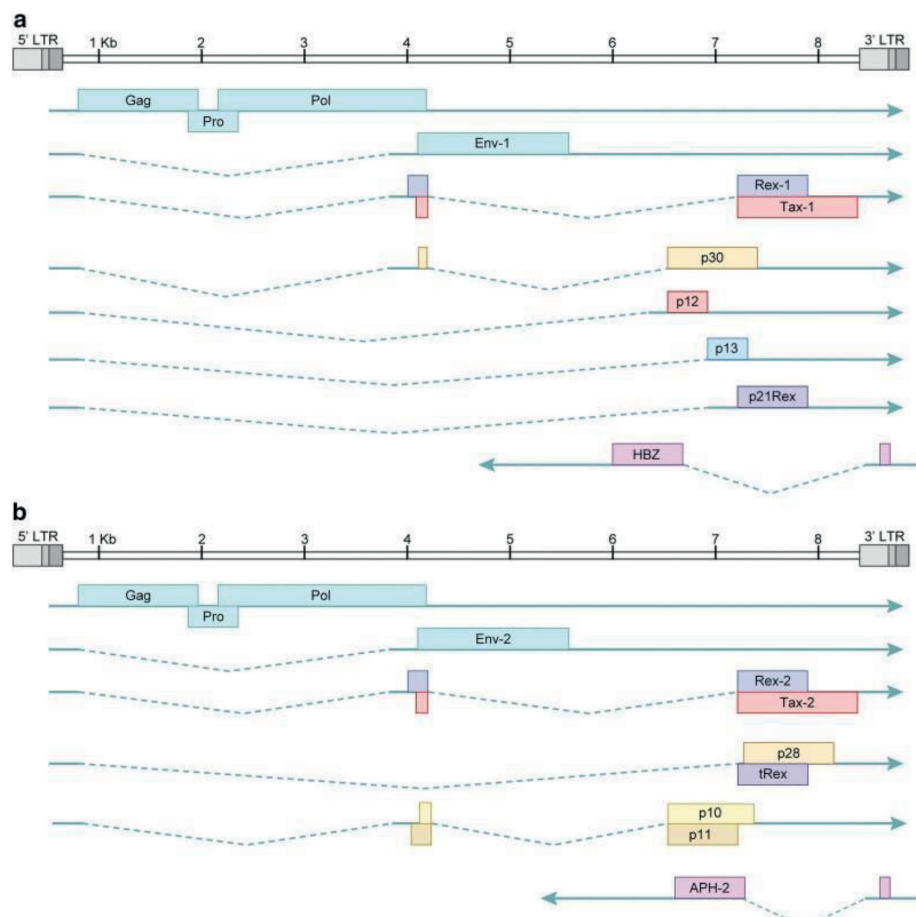


Рис. 1. Структура геномов и транскриптов HTLV-1 и HTLV-2: а — геном HTLV-1, транскрипты и ассоциированные белки; б — геном HTLV-2, транскрипты и ассоциированные белки [14]

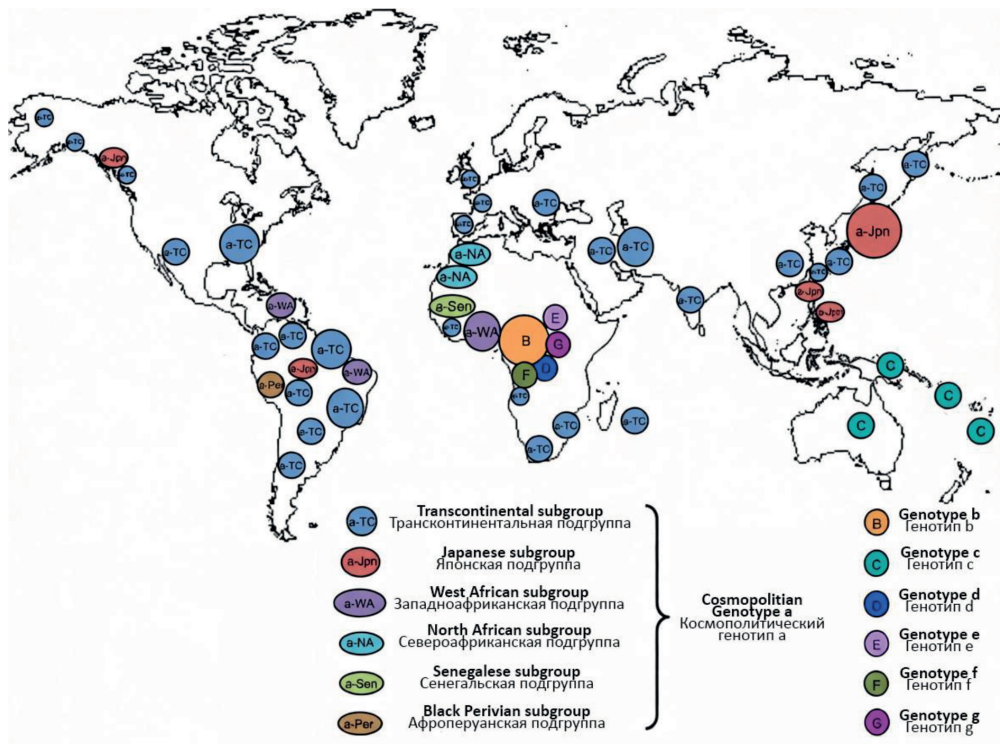


Рис. 2. Географическое распределение основных генотипов HTLV-1 по P. V. Afonso et al. [16] с изменениями

ленным в работе A. Gessain et al. (2012), число инфицированных HTLV-1 составляет от 5 до 10 млн. Однако полученные результаты были основаны на данных обследований 1,5 млрд человек из эндемичных регионов. Для большего числа населения планеты корректные данные о распространенности вируса отсутствуют, что может указывать на наличие скрытой инфекции во многих регионах [2,17].

Основными эндемичными регионами являются несколько крупных географических территорий, где распространенность HTLV-1 может достигать десятков процентов в определенных группах населения. В регионах Кюсю и Окинава (Япония) распространенность среди взрослых в возрасте старше 50 лет достигает 30–40% [18]. В странах Карибского бассейна и Южной Америки, особенно в сообществах коренных народов, распространенность также довольно высока. Например, в Перу она достигает 7%, среди боливийских аймара и кечуа — 5,3% и 4,5% соответственно [19]. В Бразилии, по разным оценкам, инфицировано около 800 тыс. человек, с самой высокой распространенностью в Сальвадоре — 1,48% [20]. В странах тропической Африки высокие показатели зарегистрированы в Габоне (8,5%), Нигерии (5,44%) и Конго (0,68%) [21–23]. На Ближнем Востоке значительный очаг инфекции находится в Иране в регионе Мешхед с распространенностью до 2,12% у здоровых добровольцев [24]. Высокая распространенность среди коренного населения наблюдается в Океании, включая Папуа — Новую Гвинею (до 14,6%), и Центральной Австралии, где в некоторых сообществах аборигенов распространенность у мужчин в возрасте старше 50 лет достигает 48,5% [25, 26].

HTLV-2 имеет иное географическое распределение. В основном вирус распространен среди коренных народов Северной, Центральной и Южной Америки (в Бразилии, Перу, Панаме), а также в некоторых популяциях в Центральной и Западной Африке. Также имеются данные о высоких показателях распространенности в Северной Америке и Европе среди потребителей инъекционных наркотиков (ПИН). По оценкам E.L. Murphy et al. (2015), число инфицированных HTLV-2 в мире насчитывается в диапазоне от 670 тыс. до 890 тыс. человек. Наибольшее число из них приходится на Соединенные Штаты — 400–500 тыс., Бразилия занимает второе место — 200–250 тыс. человек, индейские и пигмейские популяции в Латинской Америке и Центральной Африке немногочисленны и суммарно составляют 50–100 тыс. от всех инфицированных HTLV-2 [7].

Многолетняя динамика распространенности HTLV-1 в разных регионах также вариабельна. В мета-анализе, проведенном A. Usman et al. (2023), показано, что распространенность HTLV-1 в Нигерии, по данным исследований 1984–1991 гг.,

составила 5,6% в общей популяции, что было сопоставимо с данными 2010–2021 гг. среди беременных (5,44%). Представленные сведения указывают на стабильность эпидемии в течение десятилетий [22]. В то же время на острове Мартиника наблюдалось значительное снижение заболеваемости НАМ/TSP: 10,01‰ (1986–1990 гг., 6,78–13,28‰, 95% ДИ), 13,02‰ (1991–1995 гг., 9,34–16,70‰, 95% ДИ), 11,54‰ (1996–2000 гг., 8,13–14,95‰, 95% ДИ), 4,27‰ (2001–2005 гг., 2,24–6,28‰, 95% ДИ) и 2,03‰ (2006–2010 гг., 0,62–3,43‰, 95% ДИ) после введения профилактических мер в начале 1990-х гг., таких как скрининг беременных, доноров крови и проведение кампаний по повышению осведомленности об инфекциях, передаваемых половым путем [27]. Это демонстрирует, что профилактические меры могут существенно изменить ход развития эпидемии.

Увеличение международных поездок и миграции значительно влияет на распространенность HTLV-1. В глобальном исследовании T. A. Marinho et al. (2024), сфокусированном на иммигрантах и беженцах, средняя распространенность HTLV-1 составила 1,28% (95% ДИ: 0,58–2,81%) [28]. Это выше, чем общая распространенность HTLV-1 в мире, которая оценивается примерно в 0,91% (95% ДИ: 0,80–1,02%) [29]. Несмотря на незначительную, на первый взгляд, разницу, она скрывает огромную гетерогенность внутри разных популяций и регионов. Так, например, в Испании, у беременных распространенность среди мигранток оказалась в 10 раз выше, чем среди коренных жительниц — 0,55 и 0,05% соответственно [30]. В Бразилии среди японской диаспоры частота выявления HTLV-1 составила 5,1% (95% ДИ: 4,2–6,0%). Это выше, чем показатели в других регионах страны с учетом эндемичных, включая город Сальвадор с самым высоким уровнем распространенности HTLV-1 в Бразилии, составляющим 1,48% [31].

Согласно результатам мета-анализа G. Samraio et al (2023), в исследованиях, направленных на уточнение данных по качеству жизни населения, распространенность вируса сильно зависит от уровня индекса человеческого развития (ИЧР). В странах с низким ИЧР серопревалентность составляет 1,18% (95% ДИ: 1,03–1,34%), в то время как в странах с высоким ИЧР ($\geq 0,8$) она снижается примерно в 3 раза до 0,41% (95% ДИ: 0,27–0,57%), что указывает на важную роль социальных и экономических факторов в контроле и распространении инфекции [29].

Исследования по изучению распространенности HTLV-1 среди населения Российской Федерации практически отсутствуют. При поступлении в Банк стволовых клеток проводится обязательное тестирование на маркеры HTLV-1/2-инфекции всех образцов пуповинной/плацентарной крови

человека (приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации № 325 от 25 июля 2003 г. «О развитии клеточных технологий в Российской Федерации»). Хотя Российская Федерация не относится к эндемичному региону, в работе Н. Lou et al. (1998) было установлено, что 3,4% жителей коренного народа нивхов, проживающих на острове Сахалин, инфицированы HTLV-1. Полученные данные сопоставимы с распространенностью в странах эндемичных регионов [32]. Позднее А.В. Сырцев и др. (2009) обнаружили фрагменты гена *tax* HTLV-1 в образцах цельной крови у 21 из 51 больного грибовидным микозом (ГМ), в 5 из 11 обследованных семей больных с ГМ, а также у 1 из 100 доноров крови [33]. Эти данные демонстрируют необходимость проведения исследований по изучению распространенности HTLV-1 и HTLV-2 в нашей стране.

Патогенез

В эндемичных регионах основной путь передачи HTLV-1 вертикальный — от инфицированной матери ребенку. Частота передачи вируса в эндемичных регионах оценивается в 15–20%, причем в большинстве случаев заражение происходит при продолжительном грудном вскармливании [34, 35]. Вторым путем заражения является половой. Большое количество половых партнеров в течение жизни повышает риск передачи HTLV-1 как у мужчин, так и у женщин. При этом связь между серопозитивностью и количеством половых партнеров выше у женщин, чем у мужчин [36]. Также вирус может передаваться парентеральным путем при переливании цельной крови, клеточных компонентов крови или при использовании общих игл у ПИН. А. Manns et al (1992) в проспективном исследовании оценили риск передачи HTLV-1 при переливании крови. В случае переливания клеточных компонентов крови, инфицированных HTLV-1, сероконверсия составила 44% [37].

В отличие от других ретровирусов, вирионы внеклеточного HTLV-1 малоинфекционны. Основным путем передачи HTLV-1 является контакт «клетка — клетка» с образованием вирусологического синапса. После включения в клетки-мишени геномная РНК подвергается обратной транскрипции и случайным образом интегрируется в клеточную геномную ДНК, образуя провирус [38–40]. После интеграции происходит быстрое увеличение инфицированных CD4⁺-лимфоцитов с удвоением их количества в среднем каждые 1,43 дня, после чего наступает устойчивое состояние с поражением около 1% мононуклеарных клеток крови [41].

HTLV-1 является трансактивирующим ретровирусом и кодирует вспомогательные белки, которые вызывают трансформацию клеток в те-

чение длительного периода времени. Таким образом, помимо низкой пенетрантности, заболевания, опосредованные HTLV-1 уникальны благодаря длительному клиническому латентному периоду, превышающему несколько десятилетий. Это связано с экспрессией регуляторного белка *tax* и группы вспомогательных белков HTLV-1, которые напрямую участвуют в трансформации клетки [42, 43]. HTLV-1 вызывает персистирующую хроническую инфекцию, приводящую к развитию сопутствующих заболеваний, таких как ATLL и HAM/TSP. HTLV-1 является генетически стабильным вирусом, и один и тот же штамм вируса может приводить к различным клиническим исходам. До сих пор недостаточно информации о процессах, приводящих к развитию заболеваний, ассоциированных с HTLV-1. У многих людей инфекция может протекать бессимптомно, у некоторых развиться тяжелая форма ATLL или HAM/TSP, а у других наблюдаться умеренное течение заболевания.

Патогенез HTLV-2 менее изучен. В отличие от HTLV-1, он преимущественно инфицирует CD8⁺-лимфоциты. Это может частично объяснять более низкую ассоциацию с лимфопролиферативными заболеваниями. Недавние исследования показали различия между регуляторными белками *tax*, HBZ (HTLV-1) и APL-2 (HTLV-2) [14]. Эти вирусные белки задействуют различные клеточные пути и сигнальные механизмы, которые, как считается, лежат в основе различий в патогенном потенциале HTLV-1 и HTLV-2. Несмотря на то, что HTLV-2 считается менее патогенным, у части носителей развивается HTLV-2-ассоциированная миелопатия [44].

Заболевания, ассоциированные с HTLV-1/2

Лица, зараженные вирусом HTLV-1, на протяжении всей жизни остаются бессимптомными носителями, однако у 5–10% со временем развивается какое-либо патологическое состояние, опосредованное вирусом, наиболее серьезными из которых являются ATLL и HAM/TSP. Также в течение жизни может развиться и ряд заболеваний, связанных с дисфункцией иммунной системы и системного воспаления, а также другие сопутствующие заболевания [45].

Т-клеточный лейкоз/лимфома взрослых (ATLL)

ATLL является агрессивным злокачественным новообразованием, представляющим собой неопластический, клонированный рост Т-лимфоцитов, инфицированных вирусом. Согласно МКБ-10, ATLL относится к лимфоидным лейкозам и имеет код C91.5. Для клинического ведения ATLL используется классификация Шимоямы, которая четко различает 4 варианта заболева-

ния на основе вовлечения органов, уровня лактатдегидрогеназы и значений кальция [46].

Острый вариант — это наиболее агрессивный тип, составляющий ≈60% всех случаев ATLL. Характеризуется массивной лейкоемией с высоким уровнем атипичных лимфоцитов в периферической крови, которые являются патогномоничным признаком заболевания. Также характерны выраженные кожные проявления, лимфаденопатия, гепатоспленомегалия и гиперкальциемия. Гиперкальциемия, возникающая в более чем 70% случаев, является серьезным осложнением, вызывающим почечную недостаточность и нейропсихиатрические расстройства. Патогенез гиперкальциемии связан с продукцией ATLL-клетками белка Wnt5a, который стимулирует остеокластогенез. Средняя выживаемость составляет всего 8,3 месяцев [47]. Лимфоматозный вариант также агрессивен, но его отличительной чертой является выраженная лимфаденопатия без лейкоемии. Поражение кожи и гиперкальциемия встречаются реже [46]. Хроническая форма характеризуется лимфоцитозом, который может быть стабильным в течение месяцев или даже лет, кожными проявлениями, отсутствием органомегалии, отсутствием гиперкальциемии и уровнем лактатдегидрогеназы (ЛДГ), близким к физиологической норме. При вялотекущем ATLL симптомы обычно отсутствуют или проявляются в виде кожной сыпи. В отличие от хронической формы, количество лейкоцитов в крови в пределах физиологической нормы, лимфоцитоз отсутствует, а атипичных циркулирующих лимфоцитов менее 3%. Представлено несколько сообщений о прогрессировании заболевания в острую форму у пациентов с хроническим и вялотекущим ATLL [48].

HTLV-1-ассоциированная миелопатия/тропический спастический парализ

Клиническая картина HAM/TSP хорошо изучена и включает в себя ряд характерных симптомов. Заболевание обычно начинается в старшем возрасте, в среднем между 40 и 60 годами, хотя возможны ранние и поздние формы. Распространенность HAM/TSP среди женщин в 3 раза выше, чем среди мужчин [49]. Ключевыми проявлениями являются прогрессирующая мышечная слабость и спастичность в нижних конечностях, что приводит к трудностям при ходьбе. Одним из самых ранних и частых симптомов является дисфункция тазовых органов, включая ночную полиурию, недержание мочи, задержку мочи и проблемы с дефекацией. Со временем развиваются клинические симптомы, такие как гиперрефлексия и мышечная спастичность [50]. Качество жизни пациентов с HAM/TSP значительно снижено из-за хронической боли, ограничения мобильности и необходимости в постоянном медицинском уходе.

Другие HTLV-1 ассоциированные заболевания

Увеит, ассоциированный с HTLV-1 (HAU), — это офтальмологическое нарушение, включающее васкулит, экссудацию или дегенерацию периферической сетчатки и сухой кератоконъюнктивит [51].

Дерматологические поражения часто возникают при HTLV-1-инфекции. Они имеют особое значение, поскольку поражение кожи у бессимптомного носителя считается предвестником развития ATLL или HAM/TSP. Инфекционный дерматит характеризуется тяжелым рецидивирующим течением с поражениями кожи головы, шеи, наружного уха, подмышечных впадин и паха [52]. Корковая чесотка является тяжелым вариантом чесотки. Возникает в результате гиперинвазии чесоточным клещом у лиц с иммуносупрессией. Смертность при данном заболевании в течение 5 лет может достигать 50% [53].

У носителей HTLV-1 также отмечают следующие сопутствующие заболевания: стронгилоидоз, внелегочный гистоплазмоз, ревматоидный артрит и синдром Шегрена [51].

Заболевания, ассоциированные с HTLV-2

HTLV-2 наиболее тесно связан с неврологическим синдромом, известным как HTLV-2-ассоциированная миелопатия, клинически сходной с HAM/TSP при HTLV-1, но с менее выраженными симптомами и медленным прогрессированием. Также отмечают повышенную частоту развития пневмонии, бронхита, туберкулеза, инфекций мочевого пузыря или почек, абсцессов. В ряде исследований показано, что респираторные заболевания значительно чаще встречаются у лиц, инфицированных HTLV-2, однако механизм этого явления до конца не изучен [54].

Диагностика, лечение и профилактика

Диагностику проводят с помощью лабораторных методов исследования. В связи с тем, что большинство носителей HTLV-1 не знают о своем статусе и являются потенциальным источником инфекции, крайне важно проводить тестирование в группах возможного риска. Вирусы HTLV-1 и HTLV-2 эффективно передаются при переливании крови и ее продуктов, поэтому во многих странах введен обязательный скрининг на HTLV-инфекцию доноров крови и плазмы. По данным Всемирной организации здравоохранения, скрининговые обследования на маркеры HTLV-1/2-инфекции всех доноров крови внедрены в 35 странах мира, а в 15 странах осуществляется выборочное тестирование доноров крови из других регионов или впервые сдающих кровь [55].

В настоящее время основным скрининговым методом лабораторной диагностики является вы-

явление специфических антител к HTLV-1/2 в сыворотке или плазме крови с помощью иммуноферментного (ИФА) или иммунохемилюминисцентного (ИХЛА) анализа [56]. Эти методы демонстрируют высокую чувствительность и специфичность, однако имеют ряд недостатков. Во-первых, они не позволяют дифференцировать тип вируса, так как HTLV-1 и HTLV-2 имеют высокую гомологию. Во-вторых, из-за недостаточной специфичности выявляется значительное количество ложноположительных результатов, особенно в регионах с низким уровнем распространенности. В случае сомнительных результатов анализа необходимо использование дополнительных тестов [57].

Существуют 2 типа дополнительных тестов: иммунохимические и молекулярно-биологические. К иммунохимическим относят вестерн-блоттинг (ВБ) и линейный иммуноанализ (ЛИА). ЛИА обладает большей точностью по сравнению с ВБ, однако в обоих случаях могут возникать сомнительные результаты, особенно при обследовании пациентов с ко-инфекцией ВИЧ, гепатитом В или гепатитом С. В таких случаях тестирование проводят с помощью молекулярно-биологических методов [58]. Молекулярно-биологические методы исследования направлены на обнаружение провирусной ДНК в клетках крови. В настоящее время используются тесты, основанные на методе полимеразной цепной реакции (ПЦР), в различных модификациях: вложенная ПЦР (nested PCR), количественная ПЦР с детекцией результатов в режиме реального времени (ПЦР-РВ), а также петлевая изотермическая амплифи-

кация (LAMP). ПЦР-РВ для определения HTLV-1 — это высокочувствительный метод, используемый как для подтверждения, особенно в случаях получения неопределенных результатов иммунохимических тестов, так и для количественной оценки концентрации провирусной ДНК, в качестве маркера, позволяющего рассчитать риск развития заболеваний, связанных с HTLV-1 [59]. Современные мультиплексные/дуплексные форматы, нацеленные на консервативные гены, позволяют осуществлять мониторинг уровня (концентрации) провирусной ДНК и дифференциацию HTLV-1 от HTLV-2 при исследовании образцов венозной крови. Сравнительные характеристики основных методов специфической лабораторной диагностики HTLV-1/2-инфекции приведены в таблице.

Несмотря на высокую чувствительность и специфичность, молекулярно-биологические методы до сих пор не являются рутинными. Это связано с различными факторами, такими как наличие необходимой инфраструктуры и оборудования, необходимость унификации протоколов, а также стандартизации и валидации применяемых методик. Также имеются факторы, приводящие к ошибкам и затруднениям в интерпретации полученных результатов. Среди них несоблюдение правил транспортировки и хранение биологических образцов, неоптимальный выбор праймеров и зондов для исследования, а также возникновение новых мутаций [60].

В настоящее время в Российской Федерации для диагностики HTLV-1/2-инфекции применяют-

Таблица

Характеристика методов специфической лабораторной диагностики HTLV-1/2-инфекции

Название метода	Тип теста; биологический материал	Особенности результатов	Назначение
<i>Скрининговые тесты</i>			
Иммунохимический	ИФА, ИХЛА; сыворотка/плазма венозной крови	Выявляет вирусоспецифические антитела к HTLV-1/2; требуется подтверждение полученных результатов из-за перекрестной реактивности	Первичное обследование, выявление специфических маркеров HTLV-1/2-инфекции [58, 59]
<i>Дополнительные тесты</i>			
Иммунохимический	ВБ, ЛИА; сыворотка/плазма венозной крови	Дифференциация HTLV-1 и HTLV-2 по специфическим вирусным белкам	Подтверждение результатов скринингового теста, в ряде случаев результаты могут быть сомнительными [58, 59]
Молекулярно-биологический	МАНК* (качественный формат); цельная венозная кровь	Идентификация провирусной ДНК HTLV-1 и HTLV-2	Подтверждение результатов иммунохимического исследования, выявление бессимптомных носителей [58, 60]
	МАНК (количественный формат); цельная венозная кровь	Определение концентрации провирусной ДНК HTLV-1 и HTLV-2	Высокий уровень провирусной нагрузки увеличивает риск развития ATLL и HAM/TSP [59, 60]

* Метод амплификации нуклеиновых кислот.

ся коммерческие наборы реагентов зарубежных производителей на основе иммунохимических методов. Разработка и валидация доступных современных инструментов для диагностики *in vitro* позволила бы сократить расходы, а также внедрить молекулярно-биологические методы в качестве рутинных.

Этиотропная противовирусная терапия HTLV-1/2-инфекции отсутствует. Терапевтическая помощь направлена на лечение ассоциированных патологий [15].

Отказ от грудного вскармливания для матерей с положительными результатами тестирования на маркеры HTLV-1-инфекции, выявленных при дородовом скрининге, может снизить частоту передачи вируса от матери ребенку с 20,3% при длительном (≥ 6 месяцев) грудном вскармливании и с 7,4% при непродолжительном (< 6 месяцев) грудном вскармливании до 2,5%. Национальные программы скрининга беременных, внедренные в Японии с 2011 г., позволили снизить передачу HTLV-1 от матери ребенку [17].

Согласно рекомендациям ВОЗ, эффективными мерами профилактики для предотвращения передачи HTLV-1 являются: использование искусственных смесей вместо грудного вскармливания у инфицированных женщин, использование презервативов, программы обмена игл, лейкоредукция, скрининг донорской крови, а также информационно-разъяснительная работа с населением [61].

Заключение

HTLV-1 — широко распространенный, но недооцененный онкоретровирус, вызывающий тяжелые онкологические и неврологические заболевания, такие как ATLL, HAM/TSP. HTLV-2 не является онкогенным, но также может приводить к развитию ряда тяжелых неврологических и инфекционных заболеваний. Значительное количество проведенных за последние годы исследований позволили получить дополнительные сведения о геномной структуре вирусов HTLV-1 и HTLV-2, путях и механизмах их передачи, ассоциированных заболеваниях. Однако до сих пор не удалось создать противовирусный препарат или специфическую вакцину против HTLV-1/2. Отсутствие эффективного лечения заболеваний, связанных с HTLV-1/2, значительно ухудшает качество жизни пациентов. На данный момент ключевыми в борьбе с распространением вирусов остаются скрининг доноров и беременных, профилактика передачи половым путем и ранняя диагностика ассоциированных заболеваний. В рамках профилактики в странах, эндемичных по HTLV-1/2, а также ряде других стран внедрено скрининговое тестирование групп риска. Активное развитие ту-

ризма, а также увеличение миграционного потока в последние десятилетия привели к увеличению числа случаев заражения HTLV-1 в странах эндемичных регионов, что повышает риски для общественного здоровья. В связи с этим необходимо расширение эпидемиологического надзора, включая скрининг групп риска. Также важно развивать стандартизированные методы диагностики, позволяющие увеличить специфичность, а также дифференцировать HTLV-1 и HTLV-2.

Литература

1. Joseph SN, Richards C, Yakubu Y et al. Antenatal Screening for HTLV-1 and -2 Among Pregnant Women in Grenada: Combined Seroprevalence, Trends, and Public Health Implications (2015-2024). *Viruses*. 2025 17(11): 1514. <https://doi.org/10.3390/v17111514>
2. Gessain A, Cassar O. Epidemiological Aspects and World Distribution of HTLV-1 Infection. *Frontiers in microbiology*. 2012 3: 388. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2012.00388>
3. Poiesz BJ, Ruscetti FW, Gazdar AF et al. Detection and isolation of type C retrovirus particles from fresh and cultured lymphocytes of a patient with cutaneous T-cell lymphoma. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 1980 77: 7415-7419. <https://doi.org/10.1073/pnas.77.12.7415>
4. Yoshida M, Miyoshi I, Hinuma Y. Isolation and characterization of retrovirus from cell lines of human adult T-cell leukemia and its implication in the disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 1982 79: 2031-2035. <https://doi.org/10.1073/pnas.79.6.2031>
5. Duchateau T, Afonso PV, Journo C. Untangling the causes of geographical disparities in the clinical outcome of HTLV-1 infection: a critical perspective on the contribution of viral genetic diversity. *Journal of virology*. 2025 99(8): e0060125. <https://doi.org/10.1128/jvi.00601-25>
6. Feuer G, Green PL. Comparative biology of human T-cell lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) and HTLV-2. *Oncogene*. 2005 24(39): 5996–6004. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1208971>
7. Murphy EL, Cassar O, Gessain A. Estimating the number of HTLV-2 infected persons in the world. *Retrovirology* 2015 12(Suppl 1): O5. <https://doi.org/10.1186/1742-4690-12-S1-O5>
8. Coskun AK, Sutton RE. Expression of Glucose Transporter 1 Confers Susceptibility to Human T-Cell Leukemia Virus Envelope-Mediated Fusion. *J Virol*. 2005 79: 7. <https://doi.org/10.1128/jvi.79.7.4150-4158.2005>
9. Fogarty KH, Zhang W, Grigsby IF et al. New insights into HTLV-1 particle structure, assembly, and Gag-Gag interactions in living cells. *Viruses*. 2011 3(6): 770–793. <https://doi.org/10.3390/v3060770>
10. Panfil AR, Green PL, Yoder KE. CRISPR Genome Editing Applied to the Pathogenic Retrovirus HTLV-1. *Frontiers in cellular and infection microbiology*. 2020 10: 580371. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.580371>
11. Kannian P, Green PL. Human T Lymphotropic Virus Type 1 (HTLV-1): Molecular Biology and Oncogenesis. *Viruses*. 2010 2(9): 2037–2077. <https://doi.org/10.3390/v2092037>
12. Pise-Masison CA, Franchini G. Hijacking. Host Immunity by the Human T-Cell Leukemia Virus Type-1: Implications for Therapeutic and Preventive Vaccines. *Viruses*. (2022) 14(10): 2084. <https://doi.org/10.3390/v14102084>
13. Arnold J, Zimmerman B, Li M et al. Human T-cell leukemia virus type-1 antisense-encoded gene, Hbz, promotes T-lymphocyte proliferation. *Blood*. 2008 112(9): 3788–3797. <https://doi.org/10.1182/blood-2008-04-154286>

14. Martinez MP, Al-Saleem J, Green PL. Comparative virology of HTLV-1 and HTLV-2. *Retrovirology*. 2019 16(1): 21. <https://doi.org/10.1186/s12977-019-0483-0>
15. Wang TT, Hirons A, Doerflinger M et al. Current State of Therapeutics for HTLV-1. *Viruses* 2024 16(10): 1616. <https://doi.org/10.3390/v16101616>
16. Afonso PV, Cassar O, Gessain A. Molecular epidemiology, genetic variability and evolution of HTLV-1 with special emphasis on African genotypes. *Retrovirology*. 2019 16(1): 39. <https://doi.org/10.1186/s12977-019-0504-z>
17. Kowada A. Cost-effectiveness of human T-cell leukemia virus type 1 (HTLV-1) antenatal screening for prevention of mother-to-child transmission. *PLoS neglected tropical diseases*. 2023 17(2): e0011129. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0011129>
18. Tajima K, Kamura S, Ito S et al. Epidemiological features of HTLV-1 carriers and incidence of ATL in an ATL-endemic island: a report of the community-based co-operative study in Tsushima, Japan. *International journal of cancer*. 1987 40(6): 741 – 746. <https://doi.org/10.1002/ijc.2910400605>
19. Sánchez-Núñez JP, de-Miguel-Balsa E, Soriano V et al. Prevalence of HTLV-1/2 infection in pregnant women in Central and South America and the Caribbean: a systematic review and meta-analysis. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases*. 2024 143: 107018. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2024.107018>
20. Orletti MPS, Assone T, Sarnaglia GD et al. Prevalence of infection by human T Cell lymphotropic viruses (HTLV-1/2) in adult population in Vitria-ES. *The Brazilian journal of infectious diseases : an official publication of the Brazilian Society of Infectious Diseases*. 2021 25(5): 101631. <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2021.101631>
21. Etenna SL, Caron M, Besson G et al. New insights into prevalence, genetic diversity, and proviral load of human T-cell leukemia virus types 1 and 2 in pregnant women in Gabon in equatorial central Africa. *Journal of clinical microbiology*. 2008 46(11): 3607 – 3614. <https://doi.org/10.1128/JCM.01249-08>
22. Usman A, Musa MH, Shuaib BI et al. Seroprevalence of maternal peripartum human T-cell lymphotropic virus type-1 infection: a systematic review and meta-analysis of the Nigerian literature. *Clinical and experimental pediatrics*. 2023 66(7): 307 – 316. <https://doi.org/10.3345/cep.2022.00710>
23. Tuppin P, Makuwa M, Guerna T et al. Low HTLV-1/2 seroprevalence in pregnant women in Congo and a geographic cluster of an HTLV-like indeterminate western blot pattern. *Journal of acquired immune deficiency syndromes and human retrovirology : official publication of the International Retrovirology Association*. 1996 11(1): 105 – 107. <https://doi.org/10.1097/00042560-199601010-00014>
24. Rafatpanah H, Hedayati-Moghaddam MR, Fathimoghaddam F et al. High prevalence of HTLV-1 infection in Mashhad, Northeast Iran: a population-based seroepidemiology survey. *Journal of clinical virology: the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology*. 2011 52(3): 172 – 176. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2011.07.004>
25. Takao S, Ishida T, Bhatia KK et al. Seroprevalence of human T-lymphotropic virus type 1 in Papua New Guinea and Irian Jaya measured using different western blot criteria. *Journal of clinical virology: the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology*. 2000 16(2): 129 – 133. [https://doi.org/10.1016/s1386-6532\(99\)00087-6](https://doi.org/10.1016/s1386-6532(99)00087-6)
26. Einsiedel L, Woodman RJ, Flynn M et al. Human T-Lymphotropic Virus type 1 infection in an Indigenous Australian population: epidemiological insights from a hospital-based cohort study. *BMC public health*. 2016 16: 787. <https://doi.org/10.1186/s12889-016-3366-5>
27. Rosadas C, Baylon J, Greiller C et al. Incidence of HTLV-1-associated myelopathy in the UK from 1991 to 2024: a longitudinal observational cohort study. *Frontiers in medicine*. 2025 11: 1519750. <https://doi.org/10.3389/fmed.2024.1519750>
28. Marinho TA, Okita MT, Guimaraes RA et al. The Global Prevalence of HTLV-1 and HTLV-2 Infections among Immigrants and Refugees-A Systematic Review and Meta-Analysis. *Viruses*. 2024 16(10): 1526. <https://doi.org/10.3390/v16101526>
29. Sampaio GCL, Ribeiro JR, de Almeida CN et al. Human T Cell Lymphotropic Virus Type 1 Global Prevalence Associated with the Human Development Index: Systematic Review with Meta-Analysis. *AIDS research and human retroviruses*. 2023 39(4): 145 – 165. <https://doi.org/10.1089/AID.2021.0230>
30. Encinas B, Benito R, Rojo S et al. Human T-lymphotropic virus-1 infection among Latin American pregnant women living in Spain. *IJID regions*. 2023 10: 146 – 149. <https://doi.org/10.1016/j.ijregi.2023.11.010>
31. Bandeira LM, Puga MAM., Weis-Torres SMS et al. Human T-cell leukemia virus type 1 infection among Japanese immigrants and their descendants living in Southeast Brazil: A call for preventive and control responses. *PLoS neglected tropical diseases*. 2021 15(2): e0009066. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0009066>
32. Lou H, Li HC, Kuwayama M et al. HLA class I and class II of the Nivkhi, an indigenous population carrying HTLV-1 in Sakhalin, Far Eastern Russia. *Tissue antigens*. 1998 52(5): 444 – 451. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0039.1998.tb03071.x>
33. Вирус Т-клеточного лейкоза человека (HTLV-1) у серонегативных пациентов с лимфомами кожи, классическим лейкозом и бессимптомных носителей в России / Сырцев АВ, Бавыкин АС, Огородникова Е [и др.] // Молекулярная медицина. – 2009. – Т.6, – С.25 – 32.
34. Itabashi K, Miyazawa T, Uchimaru K. How Can We Prevent Mother-to-Child Transmission of HTLV-1? *International journal of molecular sciences*. 2023 24(8): 6961. <https://doi.org/10.3390/ijms24086961>
35. Nyambi PN, Ville Y, Louwagie J et al. Mother-to-child transmission of human T-cell lymphotropic virus types I and II (HTLV-1/2) in Gabon: a prospective follow-up of 4 years. *Journal of acquired immune deficiency syndromes and human retrovirology : official publication of the International Retrovirology Association*. 1996 12(2): 187 – 192. <https://doi.org/10.1097/00042560-199606010-00013>
36. Martel M, Gotuzzo E. HTLV-1 Is Also a Sexually Transmitted Infection. *Frontiers in public health*. 2022 10: 840295. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.840295>
37. Manns A, Wilks RJ, Murphy EL et al. A prospective study of transmission by transfusion of HTLV-1 and risk factors associated with seroconversion. *International journal of cancer*. 1992 51(6): 886 – 891. <https://doi.org/10.1002/ijc.2910510609>
38. Matsuoka M, Jeang KT. Human T-cell leukaemia virus type 1 (HTLV-1) infectivity and cellular transformation. *Nature reviews. Cancer*. 2007 7(4): 270 – 280. <https://doi.org/10.1038/nrc2111>
39. Yamamoto N, Okada M, Koyanagi Y et al. Transformation of human leukocytes by cocultivation with an adult T cell leukemia virus producer cell line. *Science (New York, N.Y.)*. 1982 217(4561): 737 – 739. <https://doi.org/10.1126/science.6980467>
40. Yasunaga J, Matsuoka M. Molecular mechanisms of HTLV-1 infection and pathogenesis. *International journal of hematology*. 2011 94(5): 435 – 442. <https://doi.org/10.1007/s12185-011-0937-1>
41. Cook LB, Melamed A, Demontis MA et al. Rapid dissemination of human T-lymphotropic virus type 1 during primary infection in transplant recipients. *Retrovirology*. 2016 13: 3. <https://doi.org/10.1186/s12977-015-0236-7>

42. Ernzen KJ, Panfil AR. Regulation of HTLV-1 transformation. *Bioscience reports*. 2022 42(3): BSR20211921. <https://doi.org/10.1042/BSR20211921>
43. Kulkarni A, Bangham CRM. HTLV-1: Regulating the Balance Between Proviral Latency and Reactivation. *Frontiers in microbiology*. 2018 9: 449. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.00449>
44. Branda F, Romano C, Pavia G et al. Human T-Lymphotropic Virus (HTLV): Epidemiology, Genetic, Pathogenesis, and Future Challenges. *Viruses*. 2025 17(5): 664. <https://doi.org/10.3390/v17050664>
45. Schierhout G, McGregor S, Gessain A et al. Association between HTLV-1 infection and adverse health outcomes: a systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *The Lancet. Infectious diseases*. 2020 20(1): 133–143. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(19\)30402-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(19)30402-5)
46. Rodríguez-Zúñiga MJ, Cortez-Franco F, Qujiano-Gomero E. Adult T-cell leukemia/lymphoma in a Peruvian hospital in human T-lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) positive patients. *International journal of dermatology*. 2017 56(5): 503–509. <https://doi.org/10.1111/ijd.13567>
47. Qayyum S, Choi JK. Adult T-cell leukemia/lymphoma. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2014 138(2): 282–286. <https://doi.org/10.5858/arpa.2012-0379-RS>
48. Matutes E. Adult T-cell leukaemia/lymphoma. *Journal of clinical pathology*. 2007 60(12): 1373–1377. <https://doi.org/10.1136/jcp.2007.052456>
49. Enose-Akahata Y, Jacobson S. Immunovirological markers in HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP). *Retrovirology*. 2019 16(1): 35. <https://doi.org/10.1186/s12977-019-0499-5>
50. Saab L, DiCapua D, Zubair AS. HTLV-1 associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP): Case based discussion of risk factors, clinical, and therapeutic considerations. *Journal of the neurological sciences*. 2024 459: 122973. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2024.122973>
51. Gonçalves DU, Proietti FA, Ribas JG et al. Epidemiology, treatment, and prevention of human T-cell leukemia virus type 1-associated diseases. *Clinical microbiology reviews*. 2010 23(3): 577–589. <https://doi.org/10.1128/CMR.00063-09>
52. LaGrenade L, Hanchard B, Fletcher V et al. Infective dermatitis of Jamaican children: a marker for HTLV-1 infection. *Lancet (London, England)*. 1990 336(8727): 1345–1347. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(90\)92896-p](https://doi.org/10.1016/0140-6736(90)92896-p)
53. Roberts LJ, Huffam SE, Walton SF, Currie BJ. Crusted scabies: clinical and immunological findings in seventy-eight patients and a review of the literature. *The Journal of infection*. 2005 50(5): 375–381. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2004.08.033>
54. Roucoux DF, Murphy EL. The epidemiology and disease outcomes of human T-lymphotropic virus type II. *AIDS reviews*. 2004 6(3): 144–154. PMID: 15595431.
55. World Health Organization Global status report on blood safety and availability 2021. 2022. <https://iris.who.int/handle/10665/356165>
56. da Silva Brito V, Santos FLN, Gonçalves NLS et al. Performance of Commercially Available Serological Screening Tests for Human T-Cell Lymphotropic Virus Infection in Brazil. *Journal of clinical microbiology*. 2018 56(12): e00961-18. <https://doi.org/10.1128/JCM.00961-18>
57. Ji H, Chang L, Yan Y et al. A Strategy for Screening and Confirmation of HTLV-1/2 Infections in Low-Endemic Areas. *Frontiers in microbiology*. 2020 11: 1151. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.01151>
58. Caterino-de-Araujo A, Barbosa-Stancioli EF, Alonso Neto JB et al. Laboratory diagnosis of human T-lymphotropic virus in Brazil: assays, flowcharts, challenges, and perspectives. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 2021 54: e01752021. <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0175-2021>
59. Gonçalves MG, Fukasawa LO, Campos KR et al. Development and Validation of Multiplex Quantitative Real-Time PCR Assays for Simultaneous Detection and Differentiation of HTLV-1 and HTLV-2, Using Different PCR Platforms and Reagent Brands. *Frontiers in microbiology*. 2022 13: 831594. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.831594>
60. Caterino-de-Araujo A, Gonçalves MG. Diagnóstico molecular de vírus T-linfotrópico humano (HTLV): histórico e estado da arte. *BEPA. Boletim Epidemiológico Paulista*. 2021. 18: 212.
61. World Health Organization. Human T-lymphotropic virus type 1: technical report. 2021. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240020221>

References

1. Joseph SN, Richards C, Yakubu Y et al. Antenatal Screening for HTLV-1 and -2 Among Pregnant Women in Grenada: Combined Seroprevalence, Trends, and Public Health Implications (2015-2024). *Viruses*. 2025 17(11): 1514. <https://doi.org/10.3390/v17111514>
2. Gessain A, Cassar O. Epidemiological Aspects and World Distribution of HTLV-1 Infection. *Frontiers in microbiology*. 2012 3: 388. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2012.00388>
3. Poesz BJ, Ruscetti FW, Gazdar AF et al. Detection and isolation of type C retrovirus particles from fresh and cultured lymphocytes of a patient with cutaneous T-cell lymphoma. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 1980 77: 7415-7419. <https://doi.org/10.1073/pnas.77.12.7415>
4. Yoshida M, Miyoshi I, Hinuma Y. Isolation and characterization of retrovirus from cell lines of human adult T-cell leukemia and its implication in the disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 1982 79: 2031-2035. <https://doi.org/10.1073/pnas.79.6.2031>
5. Duchateau T, Afonso PV, Journo C. Untangling the causes of geographical disparities in the clinical outcome of HTLV-1 infection: a critical perspective on the contribution of viral genetic diversity. *Journal of virology*. 2025 99(8): e0060125. <https://doi.org/10.1128/jvi.00601-25>
6. Feuer G, Green PL. Comparative biology of human T-cell lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) and HTLV-2. *Oncogene*. 2005 24(39): 5996–6004. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1208971>
7. Murphy EL, Cassar O, Gessain A. Estimating the number of HTLV-2 infected persons in the world. *Retrovirology* 2015 12(Suppl 1): O5. <https://doi.org/10.1186/1742-4690-12-S1-O5>
8. Coskun AK, Sutton RE. Expression of Glucose Transporter 1 Confers Susceptibility to Human T-Cell Leukemia Virus Envelope-Mediated Fusion. *J Virol*. 2005 79: 7. <https://doi.org/10.1128/jvi.79.7.4150-4158.2005>
9. Fogarty KH, Zhang W, Grigsby IF et al. New insights into HTLV-1 particle structure, assembly, and Gag-Gag interactions in living cells. *Viruses*. 2011 3(6): 770–793. <https://doi.org/10.3390/v3060770>
10. Panfil AR, Green PL, Yoder KE. CRISPR Genome Editing Applied to the Pathogenic Retrovirus HTLV-1. *Frontiers in cellular and infection microbiology*. 2020 10: 580371. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.580371>
11. Kannian P, Green PL. Human T Lymphotropic Virus Type 1 (HTLV-1): Molecular Biology and Oncogenesis. *Viruses*. 2010 2(9): 2037–2077. <https://doi.org/10.3390/v2092037>
12. Pise-Masison CA, Franchini G. Hijacking. Host Immunity by the Human T-Cell Leukemia Virus Type-1: Implica-

tions for Therapeutic and Preventive Vaccines. *Viruses*. (2022) 14(10): 2084. <https://doi.org/10.3390/v14102084>

13. Arnold J, Zimmerman B, Li M et al. Human T-cell leukemia virus type-1 antisense-encoded gene, Hbz, promotes T-lymphocyte proliferation. *Blood*. 2008 112(9): 3788–3797. <https://doi.org/10.1182/blood-2008-04-154286>

14. Martinez MP, Al-Saleem J, Green PL. Comparative virology of HTLV-1 and HTLV-2. *Retrovirology*. 2019 16(1): 21. <https://doi.org/10.1186/s12977-019-0483-0>

15. Wang TT, Hirons A, Doerflinger M et al. Current State of Therapeutics for HTLV-1. *Viruses* 2024 16(10): 1616. <https://doi.org/10.3390/v16101616>

16. Afonso PV, Cassar O, Gessain A. Molecular epidemiology, genetic variability and evolution of HTLV-1 with special emphasis on African genotypes. *Retrovirology*. 2019 16(1): 39. <https://doi.org/10.1186/s12977-019-0504-z>

17. Kowada A. Cost-effectiveness of human T-cell leukemia virus type 1 (HTLV-1) antenatal screening for prevention of mother-to-child transmission. *PLoS neglected tropical diseases*. 2023 17(2): e0011129. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0011129>

18. Tajima K, Kamura S, Ito S et al. Epidemiological features of HTLV-1 carriers and incidence of ATL in an ATL-endemic island: a report of the community-based co-operative study in Tsushima, Japan. *International journal of cancer*. 1987 40(6): 741–746. <https://doi.org/10.1002/ijc.2910400605>

19. Sánchez-Núñez JP, de-Miguel-Balsa E, Soriano V et al. Prevalence of HTLV-1/2 infection in pregnant women in Central and South America and the Caribbean: a systematic review and meta-analysis. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases*. 2024 143: 107018. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2024.107018>

20. Orletti MPS, Assone T, Sarnaglia GD et al. Prevalence of infection by human T Cell lymphotropic viruses (HTLV-1/2) in adult population in Vitória-ES. *The Brazilian journal of infectious diseases : an official publication of the Brazilian Society of Infectious Diseases*. 2021 25(5): 101631. <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2021.101631>

21. Etenna SL, Caron M, Besson G et al. New insights into prevalence, genetic diversity, and proviral load of human T-cell leukemia virus types 1 and 2 in pregnant women in Gabon in equatorial central Africa. *Journal of clinical microbiology*. 2008 46(11): 3607–3614. <https://doi.org/10.1128/JCM.01249-08>

22. Usman A, Musa MH, Shuaib BI et al. Seroprevalence of maternal peripartum human T-cell lymphotropic virus type-1 infection: a systematic review and meta-analysis of the Nigerian literature. *Clinical and experimental pediatrics*. 2023 66(7): 307–316. <https://doi.org/10.3345/cep.2022.00710>

23. Tuppin P, Makuwa M, Guerna T et al. Low HTLV-1/2 seroprevalence in pregnant women in Congo and a geographic cluster of an HTLV-like indeterminate western blot pattern. *Journal of acquired immune deficiency syndromes and human retrovirology : official publication of the International Retrovirology Association*. 1996 11(1): 105–107. <https://doi.org/10.1097/00042560-199601010-00014>

24. Rafatpanah H, Hedayati-Moghaddam MR, Fathimoghaddam F et al. High prevalence of HTLV-1 infection in Mashhad, Northeast Iran: a population-based seroepidemiology survey. *Journal of clinical virology: the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology*. 2011 52(3): 172–176. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2011.07.004>

25. Takao S, Ishida T, Bhatia KK et al. Seroprevalence of human T-lymphotropic virus type 1 in Papua New Guinea and Irian Jaya measured using different western blot criteria. *Journal of clinical virology: the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology*. 2000 16(2): 129–133. [https://doi.org/10.1016/s1386-6532\(99\)00087-6](https://doi.org/10.1016/s1386-6532(99)00087-6)

26. Einsiedel L, Woodman RJ, Flynn M et al. Human T-Lymphotropic Virus type 1 infection in an Indigenous Australian population: epidemiological insights from a hospital-based cohort study. *BMC public health*. 2016 16: 787. <https://doi.org/10.1186/s12889-016-3366-5>

27. Rosadas C, Baylon J, Greiller C et al. Incidence of HTLV-1-associated myelopathy in the UK from 1991 to 2024: a longitudinal observational cohort study. *Frontiers in medicine*. 2025 11: 1519750. <https://doi.org/10.3389/fmed.2024.1519750>

28. Marinho TA, Okita MT, Guimaraes RA et al. The Global Prevalence of HTLV-1 and HTLV-2 Infections among Immigrants and Refugees-A Systematic Review and Meta-Analysis. *Viruses*. 2024 16(10): 1526. <https://doi.org/10.3390/v16101526>

29. Sampaio GCL, Ribeiro JR, de Almeida CN et al. Human T Cell Lymphotropic Virus Type 1 Global Prevalence Associated with the Human Development Index: Systematic Review with Meta-Analysis. *AIDS research and human retroviruses*. 2023 39(4): 145–165. <https://doi.org/10.1089/AID.2021.0230>

30. Encinas B, Benito R, Rojo S et al. Human T-lymphotropic virus-1 infection among Latin American pregnant women living in Spain. *IJID regions*. 2023 10: 146–149. <https://doi.org/10.1016/j.ijregi.2023.11.010>

31. Bandeira LM, Puga MAM., Weis-Torres SMS et al. Human T-cell leukemia virus type 1 infection among Japanese immigrants and their descendants living in Southeast Brazil: A call for preventive and control responses. *PLoS neglected tropical diseases*. 2021 15(2): e0009066. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0009066>

32. Lou H, Li HC, Kuwayama M et al. HLA class I and class II of the Nivkhi, an indigenous population carrying HTLV-1 in Sakhalin, Far Eastern Russia. *Tissue antigens*. 1998 52(5): 444–451. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0039.1998.tb03071.x>

33. Syrtsev AV, Bavykin AS, Ogorodnikova E et al. Virus T-kletochnogo leykoza cheloveka (HTLV-1) u seronegativnykh patsiyentov s limfomami kozhi, klassicheskimi leykozom i bes-simptomnykh nositeley v Rossii. *Molekulyarnaya meditsina*. 2009 6: 25–32.

34. Itabashi K, Miyazawa T, Uchimaru K. How Can We Prevent Mother-to-Child Transmission of HTLV-1? *International journal of molecular sciences*. 2023 24(8): 6961. <https://doi.org/10.3390/ijms24086961>

35. Nyambi PN, Ville Y, Louwagie J et al. Mother-to-child transmission of human T-cell lymphotropic virus types I and II (HTLV-1/2) in Gabon: a prospective follow-up of 4 years. *Journal of acquired immune deficiency syndromes and human retrovirology : official publication of the International Retrovirology Association*. 1996 12(2): 187–192. <https://doi.org/10.1097/00042560-199606010-00013>

36. Martel M, Gotuzzo E. HTLV-1 Is Also a Sexually Transmitted Infection. *Frontiers in public health*. 2022 10: 840295. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.840295>

37. Manns A, Wilks RJ, Murphy EL et al. A prospective study of transmission by transfusion of HTLV-1 and risk factors associated with seroconversion. *International journal of cancer*. 1992 51(6): 886–891. <https://doi.org/10.1002/ijc.2910510609>

38. Matsuoka M, Jeang KT. Human T-cell leukaemia virus type 1 (HTLV-1) infectivity and cellular transformation. *Nature reviews. Cancer*. 2007 7(4): 270–280. <https://doi.org/10.1038/nrc2111>

39. Yamamoto N, Okada M, Koyanagi Y et al. Transformation of human leukocytes by cocultivation with an adult T cell leukemia virus producer cell line. *Science (New York, N.Y.)*. 1982 217(4561): 737–739. <https://doi.org/10.1126/science.6980467>

40. Yasunaga J, Matsuoka M. Molecular mechanisms of HTLV-1 infection and pathogenesis. *International journal of hematology*. 2011 94(5): 435–442. <https://doi.org/10.1007/s12185-011-0937-1>
41. Cook LB, Melamed A, Demontis MA et al. Rapid dissemination of human T-lymphotropic virus type 1 during primary infection in transplant recipients. *Retrovirology*. 2016 13: 3. <https://doi.org/10.1186/s12977-015-0236-7>
42. Ernzen KJ, Panfil AR. Regulation of HTLV-1 transformation. *Bioscience reports*. 2022 42(3): BSR20211921. <https://doi.org/10.1042/BSR20211921>
43. Kulkarni A, Bangham CRM. HTLV-1: Regulating the Balance Between Proviral Latency and Reactivation. *Frontiers in microbiology*. 2018 9: 449. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.00449>
44. Branda F, Romano C, Pavia G et al. Human T-Lymphotropic Virus (HTLV): Epidemiology, Genetic, Pathogenesis, and Future Challenges. *Viruses*. 2025 17(5): 664. <https://doi.org/10.3390/v17050664>
45. Schierhout G, McGregor S, Gessain A et al. Association between HTLV-1 infection and adverse health outcomes: a systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *The Lancet. Infectious diseases*. 2020 20(1): 133–143. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(19\)30402-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(19)30402-5)
46. Rodríguez-Zúñiga MJ, Cortez-Franco F, Qujiano-Gomero E. Adult T-cell leukemia/lymphoma in a Peruvian hospital in human T-lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) positive patients. *International journal of dermatology*. 2017 56(5): 503–509. <https://doi.org/10.1111/ijd.13567>
47. Qayyum S, Choi JK. Adult T-cell leukemia/lymphoma. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2014 138(2): 282–286. <https://doi.org/10.5858/arpa.2012-0379-RS>
48. Matutes E. Adult T-cell leukaemia/lymphoma. *Journal of clinical pathology*. 2007 60(12): 1373–1377. <https://doi.org/10.1136/jcp.2007.052456>
49. Enose-Akahata Y, Jacobson S. Immunovirological markers in HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP). *Retrovirology*. 2019 16(1): 35. <https://doi.org/10.1186/s12977-019-0499-5>
50. Saab L, DiCapua D, Zubair AS. HTLV-1 associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP): Case based discussion of risk factors, clinical, and therapeutic considerations. *Journal of the neurological sciences*. 2024 459: 122973. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2024.122973>
51. Gonçalves DU, Proietti FA, Ribas JG et al. Epidemiology, treatment, and prevention of human T-cell leukemia virus type 1-associated diseases. *Clinical microbiology reviews*. 2010 23(3): 577–589. <https://doi.org/10.1128/CMR.00063-09>
52. LaGrenade L, Hanchard B, Fletcher V et al. Infective dermatitis of Jamaican children: a marker for HTLV-1 infection. *Lancet (London, England)*. 1990 336(8727): 1345–1347. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(90\)92896-p](https://doi.org/10.1016/0140-6736(90)92896-p)
53. Roberts LJ, Huffam SE, Walton SF, Currie BJ. Crusted scabies: clinical and immunological findings in seventy-eight patients and a review of the literature. *The Journal of infection*. 2005 50(5): 375–381. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2004.08.033>
54. Roucoux DF, Murphy EL. The epidemiology and disease outcomes of human T-lymphotropic virus type II. *AIDS reviews*. 2004 6(3): 144–154. PMID: 15595431.
55. World Health Organization Global status report on blood safety and availability 2021. 2022. <https://iris.who.int/handle/10665/356165>
56. da Silva Brito V, Santos FLN, Gonçalves NLS et al. Performance of Commercially Available Serological Screening Tests for Human T-Cell Lymphotropic Virus Infection in Brazil. *Journal of clinical microbiology*. 2018 56(12): e00961-18. <https://doi.org/10.1128/JCM.00961-18>
57. Ji H, Chang L, Yan Y et al. A Strategy for Screening and Confirmation of HTLV-1/2 Infections in Low-Endemic Areas. *Frontiers in microbiology*. 2020 11: 1151. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.01151>
58. Caterino-de-Araujo A, Barbosa-Stancioli EF, Alonso Neto JB et al. Laboratory diagnosis of human T-lymphotropic virus in Brazil: assays, flowcharts, challenges, and perspectives. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 2021 54: e01752021. <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0175-2021>
59. Gonçalves MG, Fukasawa LO, Campos KR et al. Development and Validation of Multiplex Quantitative Real-Time PCR Assays for Simultaneous Detection and Differentiation of HTLV-1 and HTLV-2, Using Different PCR Platforms and Reagent Brands. *Frontiers in microbiology*. 2022 13: 831594. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.831594>
60. Caterino-de-Araujo A, Gonçalves MG. Diagnóstico molecular de vírus T-linfotrópico humano (HTLV): histórico e estado da arte. *BEPa. Boletim Epidemiológico Paulista*. 2021. 18: 212.
61. World Health Organization. Human T-lymphotropic virus type 1: technical report. 2021. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240020221>

Авторский коллектив:

Апанович Павел Васильевич — научный сотрудник лаборатории молекулярной диагностики и эпидемиологии оппортунистических инфекций отдела молекулярной диагностики и эпидемиологии Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии; тел.: 8(495)974-96-46, e-mail: apanovich@cmd.ru

Домонова Эльвира Алексеевна — заведующий лабораторией молекулярной диагностики и эпидемиологии оппортунистических инфекций отдела молекулярной диагностики и эпидемиологии Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии, д.м.н.; тел.: 8(495)974-96-46, e-mail: elvira.domonova@pcr.ms

Акимкин Василий Геннадьевич — директор Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии, д.м.н., профессор, академик РАН, заслуженный врач Российской Федерации, лауреат премии Правительства Российской Федерации в области науки и техники, медицинской науки; тел.: 8(495)672-10-69, e-mail: vgakimkin@yandex.ru



РОЛЬ БЕТА-ГЕРПЕС-ВИРУСОВ 6А И 6В В ПАТОГЕНЕЗЕ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА: СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

Н.А. Суслов¹, А.Е. Хрулев², Е.Н. Филатова¹, Н.Н. Зайцева¹, И.Н. Ванеев², О.В. Уткин¹

¹Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. академика И.Н. Блохиной, Нижний Новгород, Россия

²Приволжский исследовательский медицинский университет, Нижний Новгород, Россия

The role of human betaherpesviruses 6A and 6B in the pathogenesis of multiple sclerosis: a modern view of the problem

N.A. Suslov¹, A.E. Hrulev², E.N. Filatova¹, N.N. Zajceva¹, I.N. Vaneev², O.V. Utkin¹

¹Nizhny Novgorod Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after academician I.N. Blokhina, Nizhny Novgorod, Russia

²Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia

Резюме

Роль вируса герпеса человека 6А и вируса герпеса человека 6В в патогенезе рассеянного склероза остается предметом дискуссий, что во многом обусловлено мультифакторной природой заболевания. В данном обзоре систематизированы данные о потенциальном влиянии вирусов герпеса человека 6А и 6В на возникновение и/или развитие рассеянного склероза. Приведены факты обнаружения лабораторно-диагностических маркеров рассматриваемых бета-герпес-вирусов у пациентов с рассеянным склерозом. Описаны гипотетические механизмы патогенеза рассеянного склероза при участии вирусов герпеса человека 6А и 6В (молекулярная мимикрия, включение белков клетки-хозяина), в том числе в виде микст-инфекции с другими вирусами. Рассмотрены механизмы активации иммунной системы и развития нейровоспаления при воздействии данных бета-герпес-вирусов. Описаны основные проблемы, нерешенные вопросы и направления для будущих исследований в контексте роли вирусов герпеса человека 6А и 6В как участников патогенеза рассеянного склероза.

Ключевые слова: ВГЧ6А, ВГЧ6В, рассеянный склероз, инфекция, патогенез, фактор риска, механизмы.

Abstract

The role of human herpes virus 6A and human herpes virus 6B in the pathogenesis of multiple sclerosis remains a matter of debate, largely due to the multifactorial nature of the neurological disease. This review systematizes data on the potential effect of human herpes viruses 6A and 6B on the occurrence and/or development of multiple sclerosis. The facts of the detection of laboratory diagnostic markers of beta-herpesviruses in patients with multiple sclerosis are highlighted. Hypothetical mechanisms of the pathogenesis of multiple sclerosis involving human herpes viruses 6A and 6B (molecular mimicry, incorporation of host cell proteins), including as part of a mixed infection with other viruses, are described. The mechanisms of activation of the immune system and the development of neuroinflammation under the influence of these beta-herpesviruses are considered. The main problems, unresolved issues and directions for future research in the context of the role of human herpes viruses 6A and 6B in multiple sclerosis are described.

Key words: HHV6A, HHV6B, multiple sclerosis, infection, pathogenesis, risk factor, mechanisms.

Введение

Roseolovirus human beta 6a (вирус герпеса человека 6А, ВГЧ6А) и *Roseolovirus human beta 6b* (вирус герпеса человека 6В, ВГЧ6В) — двуцепочечные ДНК-содержащие вирусы, относящиеся к семейству *Orthoherpesviridae*, подсемейству *Betaherpesvirinae*. Оба вируса характеризуются широким распространением в человеческой популяции. Термин ВГЧ6 традиционно является общим названием для ВГЧ6А и ВГЧ6В, которые были признаны самостоятельными видами Международным комитетом по таксономии вирусов

(ICTV) в 2012 г. как результат накопления знаний о генетических, эпидемиологических различиях, особенностях клеточного тропизма 2 вирусов и их ассоциированности с различными заболеваниями [1].

В 1988 г. Yamanishi K. et al. было установлено, что ВГЧ6В является возбудителем внезапной экзантемы или детской розеола — часто встречающегося заболевания у детей раннего возраста [2]. Данная патология составляет 97–100% всех случаев первичной ВГЧ6В-инфекции в США, Европе и Азии. Первичная ВГЧ6А-инфекция менее оха-

рактеризована, а ее клинические проявления описаны в работах, в основном выполненных на территории стран Центральной Африки [1]. ВГЧ6А позиционируется как более нейровирулентный по сравнению с ВГЧ6В и часто выявляется у пациентов с демиелинизирующими поражениями центральной нервной системы (ЦНС), как и в случае с рассеянным склерозом (РС) [3, 4].

Патологические изменения при РС характеризуются демиелинизацией, приводящей к снижению способности нейронов передавать нервные импульсы. Типичные симптомы РС включают сенсорные и моторные нарушения, варьирующие в зависимости от пораженного участка ЦНС. Ранее считалось, что в основе патогенеза РС лежит исключительно воспаление, однако в последнее время предполагается, что важную роль в инвалидизации пациентов играют процессы нейродегенерации [4].

Консультативный комитет Национального общества рассеянного склероза США по клиническим испытаниям создал классификацию дескрипторов клинического течения РС в 1996 г., также называемую классификацией Люблина — Рейнгольда [5]. Согласно ей, выделяют 3 клинических типа РС, отличающихся темпом и активностью течения: ремиттирующе-рецидивирующий (РРРС) (наличие обострений без явной инвалидизации), вторично-прогрессирующий (ВПРС) (относительно медленная, но неуклонная инвалидизация) и первично-прогрессирующий (ППРС) (изначальная ускоренная прогрессия заболевания) [4]. У большинства пациентов (~80%) болезнь дебютирует по типу РРРС, который может трансформироваться в ВПРС. Такой переход наблюдается у 50% пациентов с РРРС через 15 лет и у 2/3 через 30 лет от начала заболевания. Примерно у 15% пациентов исходно диагностируется ППРС [6, 7].

По данным Атласа международной ассоциации рассеянного склероза, число пациентов с РС во всем мире увеличилось с 2,3 до 2,9 млн человек в период 2013—2023 гг. Рост заболеваемости, вероятно, обусловлен не только истинным увеличением случаев РС, но и улучшением качества диагностики и терапии РС за последние годы [7]. Эти клинические успехи базируются на спектре научных исследований, обеспечивающих доказательную базу для разработки новых методов диагностики и лечения РС. При этом поиск новых подходов к профилактике и лечению заболевания остается актуальной задачей в свете неопределенности в отношении этиологических факторов и механизмов развития РС. В качестве основных этиологических факторов РС рассматривают наследственность, половую принадлежность, географическую широту проживания (в разрезе дефицита витамина D), а также некоторые инфекционные агенты, в том числе ВГЧ6А и ВГЧ6В [8].

В настоящем обзоре проанализированы работы, опубликованные в 1995—2025 гг., с акцентом на роли ВГЧ6А и ВГЧ6В в качестве этиологических агентов и участников патогенеза РС.

Лабораторно-диагностические маркеры ВГЧ6А/В при рассеянном склерозе

Для подтверждения причинно-следственной связи между ВГЧ6А/В и возникновением и/или развитием РС необходимо определить критерии, на основании которых можно достоверно оценить взаимосвязь инфекционного агента и заболевания. В данном случае могут применяться критерии, предложенные в обзоре Komaroff A.L. et al. (2020), сфокусированном на роли ВГЧ6А/В в развитии заболеваний головного мозга [8]. Основным доказательством роли ВГЧ6А/В в возникновении и/или развитии РС является обнаружение лабораторно-диагностических маркеров вирусов у людей с диагностированным заболеванием.

Большинство публикаций, затрагивающих тематику ассоциированности ВГЧ6А/В и РС, концентрируются на таких маркерах ВГЧ6А/В, как вирусные ДНК и мРНК, продукты их трансляции (белковые антигены) и антитела к ВГЧ6А/В. Основным материалом исследований являются бляшки РС, спинномозговая жидкость (СМЖ) и периферическая кровь. Ранние исследования (1990-е гг. и начало 2000-х гг.) по большей части демонстрировали различия в обнаружении маркеров ВГЧ6А/В между пациентами с РС и контрольной группой. Более поздние работы сместили фокус на изучение корреляции вирусных маркеров с фенотипами течения РС, мета-анализ и систематический обзор исследований, а также на раскрытие механизмов вовлеченности ВГЧ6А/В в патогенез РС.

Маркеры ВГЧ6А/В в бляшках РС

В большинстве работ в бляшках РС по сравнению с контрольными тканями мозга без признаков данного заболевания регистрировали более высокие уровни ДНК [9—12], мРНК [12] и экспрессии антигенов ВГЧ6А/В [9, 10, 12], хотя не все смогли подтвердить эти находки [13]. Пилотное исследование Challoner P.B. et al. (1995) впервые засвидетельствовало более высокую частоту обнаружения ДНК и белков ВГЧ6А/В в пораженной ткани и, в частности, в олигодендроцитах по сравнению с контрольной тканью [9]. Группой Goodman A.D. et al. (2003) с помощью метода ПЦР *in situ* были выявлены многочисленные олигодендроциты, лимфоциты и микроглия, содержащие геном ВГЧ6А/В. Кроме того, вирусная нагрузка была выше при остром нежели при хроническом течении РС [10]. Острые (активные) поражения в бляшках РС могут быть определены по наличию выраженного воспалительного инфильтрата и ма-

крофагов, содержащих остатки миелина. Хронические поражения не имеют аналогичных патологических проявлений [11].

Маркеры ВГЧ6А/В в спинномозговой жидкости

Изучение образцов СМЖ пациентов с РС показало значительное повышение частоты обнаружения ДНК ВГЧ6А/В по сравнению с группой клинически здоровых доноров [14, 15]. Подобные результаты были получены не во всех исследованиях, упомянутых ранее и сходных с ними по дизайну [13,16]. В ряде публикаций регистрировали повышенные титры анти-ВГЧ6А/В IgG [17] и IgM [18] в СМЖ пациентов с РС, а также констатировали специфичность олигоклональных полос к ВГЧ6А/В [19]. Олигоклональные полосы представляют собой интратекально продуцируемые иммуноглобулины, являющиеся отличительной чертой и диагностическим маркером РС, а также заболеваний ЦНС, обусловленных инфекцией [20]. Derfuss T. et al. (2005) чаще выявляли интратекальные IgG против ВГЧ6А/В у лиц с РС, чем у пациентов с другими неврологическими заболеваниями [17].

Маркеры ВГЧ6А/В в периферической крови

Внеклеточную ДНК ВГЧ6А/В (преимущественно ВГЧ6А) в сыворотке крови и циркулирующих лейкоцитах у людей с РС обнаруживали чаще, чем у клинически здоровых доноров [13, 21 – 23]. В некоторых работах статистически значимые различия выявлены не были [16, 24], но отмечалось более частое обнаружение ДНК ВГЧ6А в сыворотке и СМЖ при РС по сравнению с ДНК ВГЧ6В [25].

Повышенные уровни вирусной нагрузки и анти-ВГЧ6А/В IgG наблюдали у пациентов с РС во время обострения заболевания [26], что свидетельствовало о наличии корреляции между ВГЧ6А/В-инфекцией и рецидивами РС. В исследовании Ortega-Madueño I. et al. (2014) показана связь между изменением титров IgG к ВГЧ6А/В и клиническим ответом у пациентов с РС, получавших терапию. Так, 69% пациентов с РС, у которых наблюдалось снижение титров IgG к ВГЧ6А/В, не имели рецидивов и прогрессирования заболевания в течение 2 лет по сравнению с 40,7% пациентов с РС, у которых регистрировалось повышение титров антител IgG к ВГЧ6А/В ($p < 0,001$) [27]. Уровни сывороточных IgM к ВГЧ6А/В также были достоверно выше у лиц с РС, чем в контрольной группе [23, 28]. Кроме того, у пациентов с РС выявлялась высокая концентрация антител к белку U94/REP, являющемуся маркером латентной ВГЧ6А/В-инфекции [22]. Полученные данные согласуются с результатами масштабного когортного исследования Engdahl E. et al. (2019), посвященного изучению серологического ответа у более чем 8500 че-

ловек с РС и ~7000 здоровых доноров. В нем с помощью мультиплексного серологического анализа измеряли IgG-реактивность против немедленно-ранних белков 1 ВГЧ6А (IE1А) и ВГЧ6В (IE1В), кодируемых открытой рамкой считывания U89–U90, наиболее дивергентной между вирусами. Выявлен положительный IgG-ответ к IE1А, указывающий на возможную связь ВГЧ6А с РС ($OR = 1,55$, $p < 0,001$) и повышенным риском развития нейропатологии в будущем ($OR = 2,22$, $p < 0,001$). В отношении IE1В ВГЧ6В подобную закономерность установить не удалось [29]. Следует отметить, что повышенные уровни IgG к ВГЧ6А/В у людей с РС описаны не во всех работах [30].

Маркеры ВГЧ6А/В в моче

Исследования, посвященные изучению частоты встречаемости ДНК ВГЧ6А/В в моче, носят единичный характер. В доступной работе категории качества А (высшая) вирусная ДНК была обнаружена в 13,8% (23 из 60) образцов мочи, полученных от пациентов с РС, в то время как ни один из 60 образцов мочи здоровых лиц, входящих в контрольную группу, не дал положительного результата [25].

Мета-анализ

Убедительными доказательствами в пользу связи ВГЧ6А/В с РС являются результаты нескольких мета-анализов, изучавших находки более ранних исследований. Мета-анализ Voumvourakis et al. (2010) показал, что 41% (25 из 61) исследований связи ВГЧ6А/В и РС, из которых 60% (15 из 25) были отнесены к категории качества А, показали статистически значимый результат [31]. В 2022 г. упомянутый систематический обзор был актуализирован, базировался на результатах анализа работ, выполненных в 2010 – 2021 гг., изучавших ВГЧ6А/В в контексте РС. Показано, что 90% (27 из 30) исследований, из которых 86% (18 из 27) категории качества А, продемонстрировали статистически значимую связь 2 показателей [32]. Мета-анализ 39 исследований и более 2500 пациентов с РС, выполненный Pormohammad A. et al. (2018), обнаружил статистически значимую связь между ВГЧ6А/В и риском развития РС ($OR = 2,23$ (95% ДИ: 1,5 – 3,3)). Более того, связь только усилилась, когда анализ был ограничен исследованиями najwyżшего качества ($OR = 6,7$ (95% ДИ: 4,8 – 8,6)) [33]. Объединенный анализ ассоциированности 7 герпес-вирусов с РС Khesi Z. et al. (2023) показал, что общая распространенность всех вирусов герпеса человека среди пациентов с РС составила 50% (95% ДИ: 45 – 55%), а в отношении ВГЧ6А/В – 39% (95% ДИ: 31 – 48%) [34]. В недавнем исследовании Vitturi B.K. et al. (2025) изучили 42 экологических фактора, потенциально влияющих на риск раз-

вития РС (вирусы, курение, уровень витамина D и др.), среди которых инфицированность ВГЧ6А/В имела наибольшую статистическую значимость ($ES = 2,84$ (95% ДИ: 2,08 – 3,89)) [35].

ВГЧ6А/В-опосредованные механизмы развития рассеянного склероза

Молекулярная мимикрия

В настоящее время самым обсуждаемым механизмом развития РС с участием ВГЧ6А/В является молекулярная мимикрия. Ее суть заключается в структурном сходстве между эпитопами возбудителя и белками организма-хозяина, что приводит к перекрестной иммунореактивности и развитию аутоиммунной патологии [3]. Примером молекулярной мимикрии в контексте ВГЧ6А/В и РС является гомология между вирусным интегральным мембранным белком ВГЧ6А/В U24 и основным белком миелина (англ. myelin basic protein, MBP) — ключевым компонентом миелиновой оболочки аксонов (рис.). Показано, что короткий аминокислотный участок в белке U24 ВГЧ6А/В (аминокислотные остатки 1 – 13) полностью идентичен последовательности MBP человека (аминокислотные остатки 93 – 105). Tejada-Simon M.V. et al. (2003) впервые показали, что пациенты с РС демонстрировали повышенную частоту обнаружения предшественников кросс-реактивных $CD4^+$ Т-клеток, распознающих пептиды из MBP и U24 ВГЧ6А/В по сравнению с группой здоровых лиц [36]. Это означает, что Т-клетки, активированные антигенными детерминантами ВГЧ6А/В, перекрестно реагируют на основной белок миелина, оказывая патогенетический эффект. Сделанные выводы нашли подтверждение в более позднем исследовании китайских ученых, показавших наличие перекрестно-реактивных $CD8^+$ цитотоксических Т-клеток. Установление данного факта особенно важно, поскольку эта популяция лимфоцитов обладает способностью непосредственно повреждать олигодендроциты при РС [37].

Гипотеза включения белков клетки-хозяина

ВГЧ6А/В являются крупными оболочечными вирусами, суперкапсид которых содержит белки клеточной мембраны, приобретаемые в результате экзоцитоза на финальных этапах созревания вириона (гипотеза включения). Этот факт дает основание рассматривать данные вирусы в качестве причины возникновения аутоиммунных процессов при РС [3, 38].

ВГЧ6А/В могут использовать все ядродержащие клетки хозяина, проникая внутрь благодаря взаимодействию уникального тетрамерного комплекса gH/gL/gQ1/gQ2, локализованного в оболочке вириона, с трансмембранным белком CD46,

экспрессирующимся на разных клетках [1], в том числе олигодендроцитах, астроцитах и клетках микроглии. Считается, что ВГЧ6А использует этот рецептор чаще, чем ВГЧ6В, для которого основным рецептором является белок CD134 на поверхности Т-лимфоцитов [39]. Таким образом, ВГЧ6В имеет более ограниченный тропизм в отношении спектра клеток мозга. Однако, следуя логике гипотезы включения, ВГЧ6В потенциально способен расширять спектр восприимчивых клеток-мишеней за счет модификации собственного суперкапсид [38].

По мнению Dunn N. et al. (2020), при фагоцитозе АПК вируса с инкорпорированными в суперкапсид белками клетки-хозяина (например, олигодендроцитов), аутологичные пептиды процессируются в составе вирусных антигенов. В дальнейшем, АПК активируют специфические В- и Т-клеточные ответы против антигенов как вируса, так и клетки-хозяина. Кроме того, некоторые субпопуляции В-лимфоцитов способны активироваться в результате процессинга мембранных липидов клетки-хозяина в составе вирусной оболочки [38]. Отметим, что данной гипотезе противоречит наблюдение, согласно которому, инфицирование олигодендроцитов *in vitro* не сопровождалось высвобождением вирионов [40].

В обзоре 2022 г. Lundström W. и Gustafsson R. приводят контраргументы моделям молекулярной мимикрии и включения белков клетки-хозяина. Они ссылаются на работы, указывающие на снижение способности АПК активировать как аллогенные, так и аутогенные Т-лимфоциты при заражении ВГЧ6А/В *in vitro* [3].

Активация иммунной системы: влияние на нейровоспаление и нейродегенерацию

Говоря о РС как о воспалительном заболевании, стоит упомянуть об эффекте «невиновного свидетеля» (англ. bystander effect), в основе которого лежит предположение, что ВГЧ6А/В инициирует или способствует развитию нейровоспаления при РС [41]. Согласно этой гипотезе, в воспалительный процесс, возникший в результате вирусной инфекции, вовлекаются клетки ЦНС, что приводит к их повреждению, высвобождению и процессингу аутоантигенов в АПК. В итоге формируется пул аутореактивных Т- и В-лимфоцитов [42]. Mechelli R. et al. (2021) отмечают, что эффект «невиновного свидетеля» характерен для многих нейротропных вирусов. Однако в контексте возникновения и/или развития РС с участием ВГЧ6А/В некоторые патологические процессы являются специфичными [39] и будут рассмотрены нами в дальнейшем.

In vivo для изучения роли ВГЧ6А/В в развитии нейровоспаления и нейродегенерации при РС разработано несколько животных моделей латентной

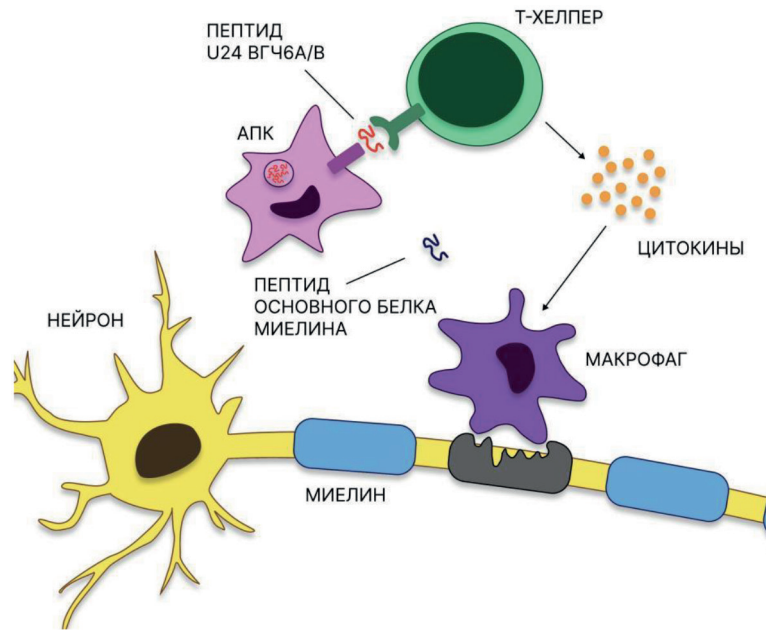


Рис. Потенциальный механизм молекулярной мимикрии вирусов герпеса человека 6А и 6В при рассеянном склерозе: АПК — антигенпрезентирующая клетка

вирусной инфекции. Широкое применение нашли модели гуманизированных трансгенных мышей (экспрессирующих клеточный рецептор CD46, отсутствующий у грызунов) [39] и свиноморских макаков [8, 43]. Модель экспериментального аутоиммунного энцефаломиелита (англ. experimental autoimmune encephalomyelitis, EAE) воспроизводит *in vivo* индуцированный аутоиммунный ответ в отношении компонентов миелина. EAE по ряду параметров схож с РС, включая инфильтрацию лимфоцитов в ЦНС, демиелинизацию и развитие паралича у животных [3]. В качестве объекта в этой модели используются приматы: обыкновенные игрунки или мармозетки (лат. *Callithrix jacchus*), клетки которых экспрессируют CD46 и могут быть инфицированы ВГЧ6А/В [8]. Индукция EAE достигается посредством инокуляции гомогенатов цельного мозга или пептидов миелин-олигодендроцитарного гликопротеина (англ. myelin oligodendrocyte glycoprotein, MOG). Leibovitch et al. (2013) использовали интраназальную инокуляцию ВГЧ6А/В у EAE-игрунок, имитирующую типичный путь заражения людей, что вызывало латентную бессимптомную инфекцию, которая впоследствии ускоряла нейровоспаление [44].

Изучение роли ВГЧ6А/В в моделях *in vivo* подтвердило их вклад в индукцию и/или развитие нейровоспаления при РС. Reynaud J.M. et al. (2014) с применением модели трансгенных мышей, инфицированных ВГЧ6А, описали хроническую инфекцию головного мозга, сопровождающуюся инфильтрацией лимфоцитов в перивентрикулярные области мозга, что указывало на нейровоспаление. ВГЧ6А стимулировал выработку ряда провоспали-

тельных хемокинов в первичных культурах глии головного мозга, включая CCL2, CCL5 и CXCL10, а также вызывал продукцию цитокинов посредством стимуляции Toll-подобного рецептора 9 (TLR9). При этом заражение мышей ВГЧ6В (штамм Z29) было неэффективным [43]. На модели EAE показано, что у игрунок, инфицированных ВГЧ6А/В до индукции аутоиммунного энцефаломиелита, увеличивалось время до появления первых симптомов и развития радиологически подтвержденных поражений ЦНС. Кроме того, EAE-игрунки, инфицированные ВГЧ6А внутривенно, демонстрировали развитие неврологических симптомов, в то время как для животных, инфицированных интраназально, было характерно бессимптомное течение инфекции.

Предполагается, что развитие нейровоспаления при РС осуществляется в том числе благодаря реактивации Т-лимфоцитов, продуцирующих воспалительные цитокины, что приводит к дополнительной активации макрофагов и дальнейшему разрушению гематоэнцефалического барьера [39]. В экспериментах *in vitro* показано, что инфицирование Т-клеток ВГЧ6А/В сопровождалось продукцией нескольких медиаторов воспаления: IFN- γ , CCR9 и IL-17A, а также гранзима В — сериновой протеазы, имеющей решающее значение для быстрой индукции апоптоза клеток-мишеней цитотоксическими Т-клетками [45]. Исследование Keyvani H. et al. (2020) продемонстрировало, что сывороточные концентрации TNF- α , IFN- γ , IL-1 β , IL-6 и CCL-5 были выше, а уровни IL-12, IL-10 и CCL-2 значительно ниже у ВГЧ6А/В-серопозитивных пациентов по срав-

нению с ВГЧ6А/В-серонегативными пациентами с РС ($p < 0,05$). Подобные изменения цитокинового профиля свидетельствуют о развитии выраженной воспалительной реакции у ВГЧ6А/В-серопозитивных пациентов с РС. Кроме того, средние значения расширенной шкалы определения статуса инвалидизации (англ. Expanded Disability Status Scale, EDSS) были значительно выше у ВГЧ6А/В-серопозитивных пациентов с РС по сравнению с ВГЧ6А/В-серонегативными ($p < 0,05$) [46]. Meeuwse S. et al. (2005), изучавшие экспрессию 268 цитокинов, хемокинов, факторов роста и их рецепторов в астроцитах человека, инфицированных ВГЧ6А, показали, что вирус практически не влиял на их генный профиль. При этом реакция астроцитов на провоспалительные цитокины была существенной и заключалась в продукции высоких уровней IL-10, IL-11, хемотаксических и ростовых факторов, а также факторов, контролирующих продукцию интерферонов I типа. На основании полученных результатов авторы предположили, что сам ВГЧ6А не вызывает провоспалительной реакции в астроцитах, но, вероятно, активирует иммуномодулирующие факторы на фоне воспаления [47].

Существует предположение, что ВГЧ6А/В, связываясь с CD46, усиливает активацию системы комплемента, способствуя развитию РС. Об этом свидетельствует повышение уровня растворимого CD46 в сыворотке и СМЖ у пациентов с РС [48], а также усиление экспрессии CD46 у пациентов с РС по сравнению с контрольной группой [21]. С помощью метода иммуноаффинной очистки образцов сыворотки крови пациентов с РС была обнаружена ДНК ВГЧ6А/В, связанная с растворимым CD46 [49].

Лимфопрлиферативный ответ циркулирующих в крови и СМЖ лимфоцитов на антигены ВГЧ6А/В свидетельствует об участии вирусов в развитии локального иммунного ответа в ЦНС у пациентов с нейропатологией. Так в периферической крови пациентов с РС ВГЧ6А/В-специфичные ответы CD4⁺ Т-клеток наблюдались чаще, чем в контрольной группе [50, 51]. Подобные результаты получены не во всех исследованиях [14]. Установлено, что у пациентов с РС интратекальные CD4⁺ и CD8⁺ Т-клетки демонстрируют выраженную реактивность в отношении антигенов ВГЧ6А/В [50].

ВГЧ6А/В способствовал нарушению регуляции поглощения глутаминовой кислоты инфицированными клетками ЦНС. В работе Fotheringham J. et al. (2008) показано, что инфицирование астроцитов ВГЧ6А или ВГЧ6В сопровождалось ранним увеличением, а затем стойким снижением экспрессии глиального транспортера глутамата EAAT-2. Важнейшая роль астроцитов в ЦНС заключается в активном поддержании глутамата,

являющегося ключевым нейромедиатором. Нарушение регуляции глутамата рассматривается как потенциальный механизм развития эпилепсии и РС. Оба заболевания демонстрируют повышенный уровень глутамата в СМЖ и могут быть связаны с дисрегуляцией глутаматной сигнализации, захвата и метаболизма нейромедиатора [52]. Нарушения гомеостаза глутамата приводят к чрезмерной активации AMPA- и канинатов рецепторов, а также последующей эксайтотоксической гибели олигодендроглиальных клеток [53].

Большое значение в развитии РС играют процессы, нарушающие восстановление миелиновых волокон, то есть ремиелинизацию. В 2017 г. Campbell A. et al. сообщили, что экспрессия белка ВГЧ6А U94, маркера латентности в клетках-предшественниках олигодендроцитов, нарушала миграцию последних и приводила к нарушению ремиелинизации [54]. В данном контексте особенно актуальна гипотеза, согласно которой, именно потеря способности нервных волокон к ремиелинизации становится отправной точкой прогрессирования РС [4].

Участие ВГЧ6А/В в патогенезе РС также может быть опосредовано через патологическое действие на клетки, потенциально вовлеченные в развитие демиелинизирующего процесса. Супернатанты клеток SupT1, инфицированных ВГЧ6А (штаммы GS и U1102) или ВГЧ6В (штамм Z29), значительно снижали пролиферацию клеток-гибридов астроцитов и олигодендроцитов МО3.1 на $75\% \pm 10\%$, $78\% \pm 8\%$ или $51\% \pm 9\%$ соответственно. Более того, супернатанты ВГЧ6А/В значительно увеличивали гибель клеток МО3.1 и первичных клеток-предшественников олигодендроцитов человека [55]. Апоптотический эффект ВГЧ6А также показан в человеческих астроцитарных, олигодендроцитарных и нейрональных клеточных линиях [56]. Воздействие ВГЧ6А на дендритные клетки приводило к их гибели и высвобождению белка HMGB1 (англ. high-mobility group protein B1), являющегося медиатором воспаления [57]. Повышенная экспрессия HMGB1 и его рецепторов (RAGE, TLR4 и TRL2) была показана в исследованиях, посвященных изучению патогенеза РС и ЕАЕ. Таким образом, HMGB1 рассматривается как биомаркер РС и перспективная мишень для терапии [58].

Серопозитивность в отношении ВГЧ6А ассоциирована с признаками повреждения аксонов и, вероятно, оказывает патологическое действие уже в доклинический период РС. Известно, что РС предшествует продромальная фаза, характеризующаяся повышенным сывороточным содержанием легкой цепи нейрофиламента (англ. serum neurofilament light chain, sNfL), являющегося маркером аксонального повреждения. В недавнем исследовании Grut V. et al. (2024) показано, что серо-

позитивность к ВГЧ6А была достоверно ассоциирована с уровнем sNfL (+11% (95% ДИ: 0,2–24%), $p=0,045$). Эта связь была наиболее выражена у пациентов с РС младше 24,7 лет (+24% (95% ДИ: 6-45%), $p=0,007$), свидетельствуя о наиболее заметной доклинической роли вируса именно в этот период. Кроме того, уровень sNfL заметно повышался у пациентов, коинфицированных ВГЧ6А и ВЭБ, по сравнению с теми, кто был инфицирован только ВЭБ [59]. Предполагается, что 2 вируса действуют синергически при РС, вызывая повреждение тканей ЦНС.

Взаимодействие ВГЧ6А/В и других вирусов

Наряду с ВГЧ6А/В, на роль вирусных факторов риска развития РС были предложены ВЭБ [60] и человеческие эндогенные ретровирусы (HERV) [61]. Результаты нескольких исследований, посвященных изучению роли ВЭБ и HERV, свидетельствуют о том, что они могут быть трансактивированы ВГЧ6А/В, позволяя предположить роль микст-инфекции в патогенезе РС [62–66].

Для описания потенциального механизма взаимодействия ВГЧ6А/В (особенно ВГЧ6А) и вируса Эпштейна – Барр (ВЭБ), а также их комбинированного влияния на патогенез РС, были предложены модели эстафеты вирусной реактивации (англ. viral reactivation relay). Fiertz W. в 2017 г. предложил модель, согласно которой, нейротропный ВГЧ6А приводит к активации латентно инфицированных ВЭБ В-клеток в ЦНС. Оба вируса вызывают Т-клеточный ответ: либо специфический к ВГЧ6А и ВЭБ, либо неспецифический в ответ на суперантиген, кодируемый HERV-K18. Такие вирус-индуцированные Т-клеточные ответы могут вторично запускать различные аутоиммунные процессы, наблюдаемые при РС [66]. В свою очередь, Park D.J. в 2025 г. представил альтернативную объединяющую модель РС, в которой первенство в вирусной эстафете отводилось ВЭБ. Инфицированные ВЭБ В-клетки мигрируют в головной мозг и формируют долгосрочные латентные резервуары. Параллельно с этим олигодендроциты и/или нейроны ЦНС инфицируются ВГЧ6А. После установления персистенции обоих вирусов ВЭБ может быть реактивирован в резидентных В-клетках мозга посредством различных триггеров, после чего уже сам способствует реактивации ВГЧ6А в клетках ЦНС. Стимулом для реактивации ВГЧ6А могут являться прямая передача сигналов секретлируемыми факторами и/или индукция иммуносупрессии. Именно реактивированный ВГЧ6А рассматривается в данной модели как главный эффектор повреждения клеток ЦНС, способный инициировать демиелинизацию и аксональную дегенерацию через цитопатические и провоспалительные механизмы [6]. Cree B.A.C. (2024) предположил, что

связь ВГЧ6А и ВЭБ с риском развития РС включает в себя процесс двойного поражения (англ. two-hit process), при котором инфицирование ВГЧ6А после перенесенной ВЭБ-инфекции увеличивает риск возникновения заболевания [67].

Хромосомно-интегрированный ВГЧ6А/В

Состояние, при котором полный геном ВГЧ6А/В интегрирован в геном зародышевой линии хозяина и передается потомкам в соответствии с менделевским типом наследования, называется хромосомно-интегрированным ВГЧ6А/В (хиВГЧ6А/В). Приблизительно 1% мирового населения характеризуется наличием интегрированного генома ВГЧ6А/В в каждой клетке своего организма. Основным диагностическим маркером хиВГЧ6А/В является пожизненная высокая концентрация ДНК ВГЧ6А/В в крови ($>5,5 \log_{10}$ копий/мл цельной крови) [68] и других биосубстратах (ногтевые пластины, волосы). На сегодняшний день нет публикаций, освещающих роль хиВГЧ6А/В в патогенезе РС. Однако Peddu V. et al. (2019) показали, что у лиц с интегрированным геномом ВГЧ6А/В наблюдались высокие уровни экспрессии генов хиВГЧ6А/В в головном мозге, а также усиление антителообразования в ответ на экспрессию вирусного гена *U90* (кодирует белок IE1) [69].

Проблемы, нерешенные вопросы и будущие направления

Анализ публикаций, использованных в данном обзоре, позволил установить ряд проблем, нерешенных вопросов, а также сформулировать предложения, касающиеся будущих направлений исследований, посвященных изучению роли ВГЧ6А/В при РС.

Первой и явной проблемой является отсутствие четких диагностических параметров. В настоящее время разные исследовательские группы используют различные критерии, вследствие чего объективно оценивать результаты их работы затруднительно. Например, спорным нередко становится вопрос о клинической значимости низких вирусных нагрузок ВГЧ6А/В. Стандартизация подобных параметров могла бы решить проблему гетерогенности результатов лабораторных исследований. В контексте мета-анализа данный аспект приобретает ключевое значение. Voumvourakis K.I. et al. (2022) отмечают, что необходимо установить универсальный порог позитивности образца в отношении ВГЧ6А/В [32]. Кроме того, некоторые работы, использующие ПЦР для количественного определения вирусной ДНК, дают совершенно разные и нередко противоречивые результаты, обусловленные неодинаковой чувствительностью и специфичностью применяемых тест-систем [8].

Вторым ключевым аспектом является корректность формирования контрольных групп. Для установления достоверной связи между наличием ВГЧ6А/В и развитием РС необходимы контрольные группы, максимально сопоставимые с группой пациентов не только по полу и возрасту, но и по другим признакам (этническим, географическим и т.д.). Такой подход исключает случайное влияние перечисленных факторов на результаты исследования, позволяя объективно оценивать вклад ВГЧ6А и ВГЧ6В в развитие РС [32].

Третьей проблемой, затрудняющей анализ и интерпретацию полученных результатов, является отсутствие дифференцированной диагностики ВГЧ6А и ВГЧ6В не только в работах до 2012 г., но и на современном этапе исследований. Это создает значительные сложности для ретроспективного анализа и точной оценки независимого вклада каждого вида вируса в патогенез РС.

Четвертым проблемным аспектом является недооценка ВГЧ6В. Большинство исследователей считают приоритетной задачей характеристику более значимого для РС ВГЧ6А. При этом роль ВГЧ6В в развитии РС должна быть изучена более подробно, поскольку существуют данные о его участии в патогенезе заболевания, наряду с ВГЧ6А. Кроме того, ВГЧ6В более распространен среди населения Америки, Европы и Азии, чем ВГЧ6А. Мы полагаем, что тенденция преимущественного изучения ВГЧ6А в определенной степени связана с тем, что он является типовым видом рода, так как был открыт/выделен в 1986 г., а его геном секвенирован раньше, чем ВГЧ6В (в 1995 г.) [1].

Наконец, важным и нерешенным вопросом в изучении ВГЧ6А и ВГЧ6В является отсутствие учета молекулярно-генетического разнообразия 2 вирусов. Ранее мы представили авторскую классификацию геновариантов ВГЧ6В, основанную на полиморфизмах немедленно-раннего гена *U90*. При мононуклеозоподобном синдроме у детей, обусловленном разными геновариантами ВГЧ6В, наблюдаются изменения клинико-лабораторных показателей течения заболевания, в том числе лейкоцитарной формулы. Данное обстоятельство позволяет предположить, что разные геноварианты вируса различным образом модулируют работу иммунной системы. Данное обстоятельство приобретает особое значение в контексте аутоиммунной компоненты РС [70]. Дальнейшее изучение молекулярно-генетического разнообразия ВГЧ6А/В у пациентов с РС может стать ключом к пониманию этиопатогенетической роли данных вирусов.

Заключение

На сегодняшний день исследования, представленные в данном обзоре, не способны однозначно определить роль ВГЧ6А/В в патогенезе РС. Тем не

менее, опубликованные результаты убедительно свидетельствуют о наличии маркеров ВГЧ6А/В в тканях пациентов с РС, а также влиянии этих вирусов на частоту рецидивов заболевания, активацию нейровоспалительных и нейродегенеративных процессов. До сих пор остается открытым вопрос о том, играют ли ВГЧ6А/В активную роль в инициации РС или же являются маркером активности заболевания. Несмотря на это обстоятельство, положительные находки мотивируют множество исследовательских групп продолжать работу в данном направлении, в том числе в сфере разработки новых диагностических и терапевтических подходов, учитывающих генетический полиморфизм герпес-вирусов.

Литература

1. Попкова М.И., Уткин О.В., Брызгалова Д.А. Сравнительная характеристика бета-герпес-вирусов человека 6А и 6В. Современный взгляд на проблему. Журнал инфектологии. 2021;13(3):5-18. doi:10.22625/2072-6732-2021-13-3-5-18.
2. Yamanishi K, Okuno T, Shiraki K, et al. Identification of human herpesvirus-6 as a causal agent for exanthem subitum. *Lancet*. 1988;1(8594):1065-1067. doi:10.1016/s0140-6736(88)91893-4.
3. Lundström W, Gustafsson R. Human Herpesvirus 6A Is a Risk Factor for Multiple Sclerosis. *Frontiers in Immunology*. 2022;13:840753. doi:10.3389/fimmu.2022.840753.
4. Садовничук Е.А., Топузова М.П., Малько В.А., Щербакова О.А., Бисара Г.Н. Рассеянный склероз: механизмы нейродегенерации. Инструментально выявляемые маркеры нейродегенерации. Российский нейрохирургический журнал им. проф. А.А. Поленова. 2023;15(3):158-163. doi:10.56618/2071-2693_2023_15_3_158.
5. Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. *Neurology*. 1996;46(4):907-911. doi:10.1212/wnl.46.4.907.
6. Park D.J. A unifying model for multiple sclerosis. *Clinical and Experimental Medicine*. 2025;25(1):133. doi:10.1007/s10238-025-01666-3.
7. Прокаева А.И., Архипов И.Е., Дорчинец Е.Е., Коробко Д.С., Малкова Н.А. Рассеянный склероз: современные диагностические маркеры и прогностические факторы прогрессирования. Сибирский научный медицинский журнал. 2024;44(1):39-51. doi:10.18699/SSMJ20240105.
8. Komaroff AL, Pellett PE, Jacobson S. Human Herpesviruses 6A and 6B in Brain Diseases: Association versus Causation. *Clinical Microbiology Reviews*. 2020;34(1):e00143-20. doi:10.1128/CMR.00143-20.
9. Challoner PB, Smith KT, Parker JD, et al. Plaque-associated expression of human herpesvirus 6 in multiple sclerosis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1995;92(16):7440-7444. doi:10.1073/pnas.92.16.7440.
10. Goodman AD, Mock DJ, Powers JM, Baker JV, Blumberg BM. Human herpesvirus 6 genome and antigen in acute multiple sclerosis lesions. *J Infect Dis*. 2003;187(9):1365-1376. doi:10.1086/368172.
11. Cermelli C, Berti R, Soldan SS, et al. High frequency of human herpesvirus 6 DNA in multiple sclerosis plaques isolated by laser microdissection. *J Infect Dis*. 2003;187(9):1377-1387. doi:10.1086/368166.

12. Opsahl ML, Kennedy PG. Early and late HHV-6 gene transcripts in multiple sclerosis lesions and normal appearing white matter. *Brain*. 2005;128(3):516-527. doi:10.1093/brain/awh390.
13. Gustafsson R, Reitsma R, Strålfors A, Lindholm A, Press R, Fogdell-Hahn A. Incidence of human herpesvirus 6 in clinical samples from Swedish patients with demyelinating diseases. *J Microbiol Immunol Infect*. 2014;47(5):418-421. doi:10.1016/j.jmii.2013.03.009.
14. Tejada-Simon MV, Zang YC, Hong J, Rivera VM, Killian JM, Zhang JZ. Detection of viral DNA and immune responses to the human herpesvirus 6 101-kilodalton virion protein in patients with multiple sclerosis and in controls. *J Virol*. 2002;76(12):6147-6154. doi:10.1128/jvi.76.12.6147-6154.2002.
15. Alvarez-Lafuente R, Garcia-Montojo M, De Las Heras V, et al. Herpesviruses and human endogenous retroviral sequences in the cerebrospinal fluid of multiple sclerosis patients. *Mult Scler*. 2008;14(5):595-601. doi:10.1177/1352458507086425.
16. Franciotta D, Bestetti A, Sala S, et al. Broad screening for human herpesviridae DNA in multiple sclerosis cerebrospinal fluid and serum. *Acta Neurol Belg*. 2009;109(4):277-282.
17. Derfuss T, Hohlfeld R, Meinl E. Intrathecal antibody (IgG) production against human herpesvirus type 6 occurs in about 20% of multiple sclerosis patients and might be linked to a polyspecific B-cell response. *J Neurol*. 2005;252(8):968-971. doi:10.1007/s00415-005-0794-z.
18. Ablashi DV, Lapps W, Kaplan M, Whitman JE, Richert JR, Pearson GR. Human Herpesvirus-6 (HHV-6) infection in multiple sclerosis: a preliminary report. *Mult Scler*. 1998;4(6):490-496. doi:10.1177/135245859800400606.
19. Virtanen JO, Wohler J, Fenton K, Reich DS, Jacobson S. Oligoclonal bands in multiple sclerosis reactive against two herpesviruses and association with magnetic resonance imaging findings. *Mult Scler*. 2014;20(1):27-34. doi:10.1177/1352458513490545.
20. Leibovitch EC, Jacobson S. Evidence linking HHV-6 with multiple sclerosis: an update. *Curr Opin Virol*. 2014 Dec;9:127-33. doi:10.1016/j.coviro.2014.09.016.
21. Alvarez-Lafuente R, Garcia-Montojo M, De Las Heras V, Dominguez-Mozo MI, Bartolome M, Arroyo R. CD46 expression and HHV-6 infection in patients with multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand*. 2009;120(4):246-250. doi:10.1111/j.1600-0404.2009.01163.x.
22. Ben-Fredj N, Ben-Selma W, Rotola A, et al. Prevalence of human herpesvirus U94/REP antibodies and DNA in Tunisian multiple sclerosis patients. *J Neurovirol*. 2013;19(1):42-47. doi:10.1007/s13365-012-0138-6.
23. Ramroodi N, Sanadgol N, Ganjali Z, Niazi AA, Sarabandi V, Moghtaderi A. Monitoring of active human herpes virus 6 infection in Iranian patients with different subtypes of multiple sclerosis. *J Pathog*. 2013;2013:194932. doi:10.1155/2013/194932.
24. Nejati A, Shoja Z, Farahmand M, et al. Human herpes virus 6 status in relapsing-remitting multiple sclerosis patients. *Intern Med J*. 2017;47(3):339-341. doi:10.1111/imj.13363.
25. Akhyani N, Berti R, Brennan MB, et al. Tissue distribution and variant characterization of human herpesvirus (HHV)-6: increased prevalence of HHV-6A in patients with multiple sclerosis. *J Infect Dis*. 2000;182(5):1321-1325. doi:10.1086/315893.
26. Simpson S Jr, Taylor B, Dwyer DE, et al. Anti-HHV-6 IgG titer significantly predicts subsequent relapse risk in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2012;18(6):799-806. doi:10.1177/1352458511428081.
27. Ortega-Madueño I, Garcia-Montojo M, Dominguez-Mozo MI, et al. Anti-human herpesvirus 6A/B IgG correlates with relapses and progression in multiple sclerosis. *PLoS One*. 2014;9(8):e104836. doi:10.1371/journal.pone.0104836.
28. Khaki M, Ghazavi A, Ghasami K, et al. Evaluation of viral antibodies in Iranian multiple sclerosis patients. *Neurosciences (Riyadh)*. 2011;16(3):224-228.
29. Engdahl E, Gustafsson R, Huang J, et al. Increased Serological Response Against Human Herpesvirus 6A Is Associated With Risk for Multiple Sclerosis. *Front Immunol*. 2019;10:2715. doi:10.3389/fimmu.2019.02715.
30. Comabella M, Montalban X, Horga A, et al. Anti-viral immune response in patients with multiple sclerosis and healthy siblings. *Mult Scler*. 2010;16(3):355-358. doi:10.1177/1352458509357066.
31. Voumvourakis KI, Kitsos DK, Tsiodras S, Petrikos G, Stamboulis E. Human herpesvirus 6 infection as a trigger of multiple sclerosis. *Mayo Clin Proc*. 2010;85(11):1023-1030. doi:10.4065/mcp.2010.0350.
32. Voumvourakis KI, Fragkou PC, Kitsos DK, Foska K, Chondrogianni M, Tsiodras S. Human herpesvirus 6 infection as a trigger of multiple sclerosis: an update of recent literature. *BMC Neurol*. 2022;22(1):57. doi:10.1186/s12883-022-02568-7.
33. Pormohammad A, Azimi T, Falah F, Faghhihloo E. Relationship of human herpes virus 6 and multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *J Cell Physiol*. 2018;233(4):2850-2862. doi:10.1002/jcp.26000.
34. Khalesi Z, Tamrchi V, Razizadeh MH, et al. Association between human herpesviruses and multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Microb Pathog*. 2023;177:106031. doi:10.1016/j.micpath.2023.106031.
35. Vitturi BK, Cellerino M, Boccia D, et al. Environmental risk factors for multiple sclerosis: a comprehensive systematic review and meta-analysis. *J Neurol*. 2025;272(8):513. doi:10.1007/s00415-025-13248-0.
36. Tejada-Simon MV, Zang YC, Hong J, Rivera VM, Zhang JZ. Cross-reactivity with myelin basic protein and human herpesvirus-6 in multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2003;53(2):189-197. doi:10.1002/ana.10425.
37. Cheng W, Ma Y, Gong F, et al. Cross-reactivity of autoreactive T cells with MBP and viral antigens in patients with MS. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2012;17(5):1648-1658. doi:10.2741/4010.
38. Dunn N, Kharlamova N, Fogdell-Hahn A. The role of herpesvirus 6A and 6B in multiple sclerosis and epilepsy. *Scand J Immunol*. 2020;92(6):e12984. doi:10.1111/sji.12984.
39. Mechelli R, Romano C, Reni R, et al. Viruses and neuroinflammation in multiple sclerosis. *Neuroimmunol Neuroinflammation*. 2021;8:269-83. doi:10.20517/2347-8659.2021.01.
40. Mock DJ, Strathmann F, Blumberg BM, Mayer-Proschel M. Infection of murine oligodendroglial precursor cells with Human Herpesvirus 6 (HHV-6)--establishment of a murine in vitro model. *J Clin Virol*. 2006;37(1):17-23. doi:10.1016/S1386-6532(06)70006-3.
41. Sedighi S, Gholizadeh O, Yasamineh S, et al. Comprehensive Investigations Relationship Between Viral Infections and Multiple Sclerosis Pathogenesis. *Curr Microbiol*. 2022;80(1):15. doi:10.1007/s00284-022-03112-z.
42. Donati D. Viral infections and multiple sclerosis. *Drug Discov Today Dis Models*. 2020;32:27-33. doi:10.1016/j.ddmod.2020.02.003.
43. Reynaud JM, Jégou JF, Welsch JC, Horvat B. Human herpesvirus 6A infection in CD46 transgenic mice: viral persistence in the brain and increased production of proinflammatory chemokines via Toll-like receptor 9. *J Virol*. 2014;88(10):5421-5436. doi:10.1128/JVI.03763-13.
44. Leibovitch E, Wohler JE, Cummings Macri SM, et al. Novel marmoset (*Callithrix jacchus*) model of human Herpesvirus 6A and 6B infections: immunologic, virologic and radiologic characterization. *PLoS Pathog*. 2013;9(1):e1003138. doi:10.1371/journal.ppat.1003138.

45. Yao K, Graham J, Akahata Y, Oh U, Jacobson S. Mechanism of neuroinflammation: enhanced cytotoxicity and IL-17 production via CD46 binding. *J Neuroimmune Pharmacol.* 2010;5(3):469-478. doi:10.1007/s11481-010-9232-9.
46. Keyvani H, Zahednasab H, Aljanabi HAA, et al. The role of human herpesvirus-6 and inflammatory markers in the pathogenesis of multiple sclerosis. *J Neuroimmunol.* 2020;346:577313. doi:10.1016/j.jneuroim.2020.577313.
47. Meeuwssen S, Persoon-Deen C, Bsibsi M, et al. Modulation of the cytokine network in human adult astrocytes by human herpesvirus-6A. *J Neuroimmunol.* 2005;164(1-2):37-47. doi:10.1016/j.jneuroim.2005.03.013.
48. Soldan SS, Fogdell-Hahn A, Brennan MB, et al. Elevated serum and cerebrospinal fluid levels of soluble human herpesvirus type 6 cellular receptor, membrane cofactor protein, in patients with multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 2001;50(4):486-493. doi:10.1002/ana.1135.
49. Fogdell-Hahn A, Soldan SS, Shue S, et al. Co-purification of soluble membrane cofactor protein (CD46) and human herpesvirus 6 variant A genome in serum from multiple sclerosis patients. *Virus Res.* 2005;110(1-2):57-63. doi:10.1016/j.virusres.2005.01.005.
50. Wuest SC, Mexhitaj I, Chai NR, et al. A complex role of herpes viruses in the disease process of multiple sclerosis. *PLoS One.* 2014;9(8):e105434. doi:10.1371/journal.pone.0105434.
51. Soldan SS, Leist TP, Juhng KN, McFarland HF, Jacobson S. Increased lymphoproliferative response to human herpesvirus type 6A variant in multiple sclerosis patients. *Ann Neurol.* 2000;47(3):306-313.
52. Fotheringham J, Williams EL, Akhyani N, Jacobson S. Human herpesvirus 6 (HHV-6) induces dysregulation of glutamate uptake and transporter expression in astrocytes. *J Neuroimmune Pharmacol.* 2008;3(2):105-116. doi:10.1007/s11481-007-9084-0.
53. Matute C, Alberdi E, Domercq M, Prez-Cerd F, Prez-Samart n A, Sanchez-Gomez MV. The link between excitotoxic oligodendroglial death and demyelinating diseases. *Trends Neurosci.* 2001;24(4):224-230. doi:10.1016/s0166-2236(00)01746-x.
54. Campbell A, Hogestyn JM, Folts CJ, et al. Expression of the Human Herpesvirus 6A Latency-Associated Transcript U94A Disrupts Human Oligodendrocyte Progenitor Migration. *Sci Rep.* 2017;7(1):3978. doi:10.1038/s41598-017-04432-y.
55. Kong H, Baerbig Q, Duncan L, Shepel N, Mayne M. Human herpesvirus type 6 indirectly enhances oligodendrocyte cell death. *J Neurovirol.* 2003;9(5):539-550. doi:10.1080/13550280390241241.
56. Gardell JL, Dazin P, Islar J, Menge T, Genain CP, Lalive PH. Apoptotic effects of Human Herpesvirus-6A on glia and neurons as potential triggers for central nervous system autoimmunity. *J Clin Virol.* 2006;37(1):11-16. doi:10.1016/S1386-6532(06)70005-1.
57. Gustafsson R. Human Herpesvirus 6A Induces Dendritic Cell Death and HMGB1 Release without Virus Replication. *Pathogens.* 2021;10(1):57. doi:10.3390/pathogens10010057.
58. Paudel YN, Angelopoulou E, C BK, Piperi C, Othman I. High mobility group box 1 (HMGB1) protein in Multiple Sclerosis (MS): Mechanisms and therapeutic potential. *Life Sci.* 2019;238:116924. doi:10.1016/j.lfs.2019.116924.
59. Grut V, Biström M, Salzer J, et al. Human herpesvirus 6A and axonal injury before the clinical onset of multiple sclerosis. *Brain.* 2024;147(1):177-185. doi:10.1093/brain/awad374.
60. Tao C, Simpson-Yap S, Taylor B, et al. Markers of Epstein-Barr virus and Human Herpesvirus-6 infection and multiple sclerosis clinical progression. *Mult Scler Relat Disord.* 2022;59:103561. doi:10.1016/j.msard.2022.103561.
61. Censi ST, Mariani-Costantini R, Granzotto A, Tomasini V, Sensi SL. Endogenous retroviruses in multiple sclerosis: A network-based etiopathogenic model. *Ageing Res Rev.* 2024;99:102392. doi:10.1016/j.arr.2024.102392.
62. Charvet B, Reynaud JM, Gourru-Lesimple G, Perron H, Marche PN, Horvat B. Induction of Proinflammatory Multiple Sclerosis-Associated Retrovirus Envelope Protein by Human Herpesvirus-6A and CD46 Receptor Engagement. *Front Immunol.* 2018;9:2803. doi:10.3389/fimmu.2018.02803.
63. Flamand L, Menezes J. Cyclic AMP-responsive element-dependent activation of Epstein-Barr virus zebra promoter by human herpesvirus 6. *J Virol.* 1996;70(3):1784-1791. doi:10.1128/JVI.70.3.1784-1791.1996.
64. Cuomo L, Angeloni A, Zompetta C, et al. Human herpesvirus 6 variant A, but not variant B, infects EBV-positive B lymphoid cells, activating the latent EBV genome through a BZLF-1-dependent mechanism. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 1995;11(10):1241-1245. doi:10.1089/aid.1995.11.1241.
65. Turcanova VL, Bundgaard B, Hllsberg P. Human herpesvirus-6B induces expression of the human endogenous retrovirus K18-encoded superantigen. *J Clin Virol.* 2009;46(1):15-19. doi:10.1016/j.jcv.2009.05.015.
66. Fierz W. Multiple sclerosis: an example of pathogenic viral interaction?. *Virol J.* 2017;14(1):42. doi:10.1186/s12985-017-0719-3.
67. Cree BAC. Herpes viral infection and the multiple sclerosis prodrome: is HHV-6A infection a second hit?. *Brain.* 2024;147(1):7-9. doi:10.1093/brain/awad418.
68. Gough KL, Anderson TK, Whitley DM, Sweeney EL. The diagnostic complexities of human herpesvirus 6 (HHV-6) infections. *J Clin Virol.* 2025;182:105905. doi: 10.1016/j.jcv.2025.105905.
69. Peddu V, Dubuc I, Gravel A, et al. Inherited Chromosomally Integrated Human Herpesvirus 6 Demonstrates Tissue-Specific RNA Expression In Vivo That Correlates with an Increased Antibody Immune Response. *J Virol.* 2019;94(1):e01418-19. doi:10.1128/JVI.01418-1.
70. Филатова Е.Н., Сахарнов Н.А., Суслов Н.А., Попкова М.И., Уткин О.В. Первые данные о молекулярно-генетическом разнообразии ВГЧ6В и его влиянии на клинико-лабораторное течение мононуклеозоподобного синдрома у детей. *Инфекция и иммунитет.* 2025;15(3):476-488. doi:10.15789/2220-7619-FDO-17827.

References

1. Popkova MI, Utkin OV, Bryzgalova DA. Comparative characteristics of human betaherpesviruses 6A and 6B. A modern view on the problem. *Journal Infectology.* 2021;13(3):5-18. (In Russian) doi:10.22625/2072-6732-2021-13-3-5-18
2. Yamanishi K, Okuno T, Shiraki K, et al. Identification of human herpesvirus-6 as a causal agent for exanthem subitum. *Lancet.* 1988;1(8594):1065-1067. doi:10.1016/s0140-6736(88)91893-4.
3. Lundström W, Gustafsson R. Human Herpesvirus 6A Is a Risk Factor for Multiple Sclerosis. *Frontiers in Immunology.* 2022;13:840753. doi:10.3389/fimmu.2022.840753.
4. Sadovnichuk EA, Topuzova MP, Malko VA, Shcherbakova OA, Bisaga GN. Multiple sclerosis: mechanisms of neurodegeneration. Instrumental markers of neurodegeneration. *Rossiiskii neirokhirurgicheskii zhurnal imeni professora A.L. Polenova.* 2023;15(3):158-163. (In Russian) doi:10.56618/2071-2693_2023_15_3_158
5. Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. *Neurology.* 1996;46(4):907-911. doi:10.1212/wnl.46.4.907.

6. Park D.J. A unifying model for multiple sclerosis. *Clinical and Experimental Medicine*. 2025;25(1):133. doi:10.1007/s10238-025-01666-3.4.
7. Prokaeva AI, Arkhipov IE, Dorchinets EE, Korobko DS, Malkova NA. Multiple sclerosis: modern diagnostic markers and prognostic factors of disease progression. *Siberian Scientific Medical Journal*. 2024;44(1):39-51. (In Russian) doi:10.18699/SSMJ20240105
8. Komaroff AL, Pellett PE, Jacobson S. Human Herpesviruses 6A and 6B in Brain Diseases: Association versus Causation. *Clinical Microbiology Reviews*. 2020;34(1):e00143-20. doi:10.1128/CMR.00143-20.
9. Challoner PB, Smith KT, Parker JD, et al. Plaque-associated expression of human herpesvirus 6 in multiple sclerosis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1995;92(16):7440-7444. doi:10.1073/pnas.92.16.7440.
10. Goodman AD, Mock DJ, Powers JM, Baker JV, Blumberg BM. Human herpesvirus 6 genome and antigen in acute multiple sclerosis lesions. *J Infect Dis*. 2003;187(9):1365-1376. doi:10.1086/368172.
11. Cermelli C, Berti R, Soldan SS, et al. High frequency of human herpesvirus 6 DNA in multiple sclerosis plaques isolated by laser microdissection. *J Infect Dis*. 2003;187(9):1377-1387. doi:10.1086/368166.
12. Opsahl ML, Kennedy PG. Early and late HHV-6 gene transcripts in multiple sclerosis lesions and normal appearing white matter. *Brain*. 2005;128(3):516-527. doi:10.1093/brain/awh390.
13. Gustafsson R, Reitsma R, Strålfors A, Lindholm A, Press R, Fogdell-Hahn A. Incidence of human herpesvirus 6 in clinical samples from Swedish patients with demyelinating diseases. *J Microbiol Immunol Infect*. 2014;47(5):418-421. doi:10.1016/j.jmii.2013.03.009.
14. Tejada-Simon MV, Zang YC, Hong J, Rivera VM, Killian JM, Zhang JZ. Detection of viral DNA and immune responses to the human herpesvirus 6 101-kilodalton virion protein in patients with multiple sclerosis and in controls. *J Virol*. 2002;76(12):6147-6154. doi:10.1128/jvi.76.12.6147-6154.2002.
15. Alvarez-Lafuente R, Garcia-Montojo M, De Las Heras V, et al. Herpesviruses and human endogenous retroviral sequences in the cerebrospinal fluid of multiple sclerosis patients. *Mult Scler*. 2008;14(5):595-601. doi:10.1177/1352458507086425.
16. Franciotta D, Bestetti A, Sala S, et al. Broad screening for human herpesviridae DNA in multiple sclerosis cerebrospinal fluid and serum. *Acta Neurol Belg*. 2009;109(4):277-282.
17. Derfuss T, Hohlfeld R, Meinl E. Intrathecal antibody (IgG) production against human herpesvirus type 6 occurs in about 20% of multiple sclerosis patients and might be linked to a polyspecific B-cell response. *J Neurol*. 2005;252(8):968-971. doi:10.1007/s00415-005-0794-z.
18. Ablashi DV, Lapps W, Kaplan M, Whitman JE, Richert JR, Pearson GR. Human Herpesvirus-6 (HHV-6) infection in multiple sclerosis: a preliminary report. *Mult Scler*. 1998;4(6):490-496. doi:10.1177/135245859800400606.
19. Virtanen JO, Wohler J, Fenton K, Reich DS, Jacobson S. Oligoclonal bands in multiple sclerosis reactive against two herpesviruses and association with magnetic resonance imaging findings. *Mult Scler*. 2014;20(1):27-34. doi:10.1177/1352458513490545.
20. Leibovitch EC, Jacobson S. Evidence linking HHV-6 with multiple sclerosis: an update. *Curr Opin Virol*. 2014 Dec;9:127-33. doi:10.1016/j.coviro.2014.09.016.
21. Alvarez-Lafuente R, Garcia-Montojo M, De Las Heras V, Dominguez-Mozo MI, Bartolome M, Arroyo R. CD46 expression and HHV-6 infection in patients with multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand*. 2009;120(4):246-250. doi:10.1111/j.1600-0404.2009.01163.x.
22. Ben-Fredj N, Ben-Selma W, Rotola A, et al. Prevalence of human herpesvirus U94/REP antibodies and DNA in Tunisian multiple sclerosis patients. *J Neurovirol*. 2013;19(1):42-47. doi:10.1007/s13365-012-0138-6.
23. Ramroodi N, Sanadgol N, Ganjali Z, Niazi AA, Sarabandi V, Moghtaderi A. Monitoring of active human herpes virus 6 infection in Iranian patients with different subtypes of multiple sclerosis. *J Pathog*. 2013;2013:194932. doi:10.1155/2013/194932.
24. Nejati A, Shoja Z, Farahmand M, et al. Human herpes virus 6 status in relapsing-remitting multiple sclerosis patients. *Intern Med J*. 2017;47(3):339-341. doi:10.1111/imj.13363.
25. Akhyani N, Berti R, Brennan MB, et al. Tissue distribution and variant characterization of human herpesvirus (HHV)-6: increased prevalence of HHV-6A in patients with multiple sclerosis. *J Infect Dis*. 2000;182(5):1321-1325. doi:10.1086/315893.
26. Simpson S Jr, Taylor B, Dwyer DE, et al. Anti-HHV-6 IgG titer significantly predicts subsequent relapse risk in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2012;18(6):799-806. doi:10.1177/1352458511428081.
27. Ortega-Madueño I, Garcia-Montojo M, Dominguez-Mozo MI, et al. Anti-human herpesvirus 6A/B IgG correlates with relapses and progression in multiple sclerosis. *PLoS One*. 2014;9(8):e104836. doi:10.1371/journal.pone.0104836.
28. Khaki M, Ghazavi A, Ghasami K, et al. Evaluation of viral antibodies in Iranian multiple sclerosis patients. *Neurosciences (Riyadh)*. 2011;16(3):224-228.
29. Engdahl E, Gustafsson R, Huang J, et al. Increased Serological Response Against Human Herpesvirus 6A Is Associated With Risk for Multiple Sclerosis. *Front Immunol*. 2019;10:2715. doi:10.3389/fimmu.2019.02715.
30. Comabella M, Montalban X, Horga A, et al. Anti-viral immune response in patients with multiple sclerosis and healthy siblings. *Mult Scler*. 2010;16(3):355-358. doi:10.1177/1352458509357066.
31. Voumvourakis KI, Kitsos DK, Tsiodras S, Petrikos G, Stamboulis E. Human herpesvirus 6 infection as a trigger of multiple sclerosis. *Mayo Clin Proc*. 2010;85(11):1023-1030. doi:10.4065/mcp.2010.0350.
32. Voumvourakis KI, Fragkou PC, Kitsos DK, Foska K, Chondrogianni M, Tsiodras S. Human herpesvirus 6 infection as a trigger of multiple sclerosis: an update of recent literature. *BMC Neurol*. 2022;22(1):57. doi:10.1186/s12883-022-02568-7.
33. Pormohammad A, Azimi T, Falah F, Faghihloo E. Relationship of human herpes virus 6 and multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *J Cell Physiol*. 2018;233(4):2850-2862. doi:10.1002/jcp.26000.
34. Khalesi Z, Tamrchi V, Razizadeh MH, et al. Association between human herpesviruses and multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Microb Pathog*. 2023;177:106031. doi:10.1016/j.micpath.2023.106031.
35. Vitturi BK, Cellerino M, Boccia D, et al. Environmental risk factors for multiple sclerosis: a comprehensive systematic review and meta-analysis. *J Neurol*. 2025;272(8):513. doi:10.1007/s00415-025-13248-0.
36. Tejada-Simon MV, Zang YC, Hong J, Rivera VM, Zhang JZ. Cross-reactivity with myelin basic protein and human herpesvirus-6 in multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2003;53(2):189-197. doi:10.1002/ana.10425.
37. Cheng W, Ma Y, Gong F, et al. Cross-reactivity of autoreactive T cells with MBP and viral antigens in patients with MS. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2012;17(5):1648-1658. doi:10.2741/4010.
38. Dunn N, Kharlamova N, Fogdell-Hahn A. The role of herpesvirus 6A and 6B in multiple sclerosis and epilepsy. *Scand J Immunol*. 2020;92(6):e12984. doi:10.1111/sji.12984.
39. Mechelli R, Romano C, Reniè R, et al. Viruses and neuroinflammation in multiple sclerosis. *Neuroimmunol*

- Neuroinflammation. 2021;8:269-83. doi:10.20517/2347-8659.2021.01.
40. Mock DJ, Strathmann F, Blumberg BM, Mayer-Proschel M. Infection of murine oligodendroglial precursor cells with Human Herpesvirus 6 (HHV-6)--establishment of a murine in vitro model. *J Clin Virol.* 2006;37(1):17-23. doi:10.1016/S1386-6532(06)70006-3.
 41. Sedighi S, Gholizadeh O, Yasamineh S, et al. Comprehensive Investigations Relationship Between Viral Infections and Multiple Sclerosis Pathogenesis. *Curr Microbiol.* 2022;80(1):15. doi:10.1007/s00284-022-03112-z.
 42. Donati D. Viral infections and multiple sclerosis. *Drug Discov Today Dis Models.* 2020;32:27-33. doi:10.1016/j.ddmod.2020.02.003.
 43. Reynaud JM, J gou JF, Welsch JC, Horvat B. Human herpesvirus 6A infection in CD46 transgenic mice: viral persistence in the brain and increased production of proinflammatory chemokines via Toll-like receptor 9. *J Virol.* 2014;88(10):5421-5436. doi:10.1128/JVI.03763-13.
 44. Leibovitch E, Wohler JE, Cummings Macri SM, et al. Novel marmoset (*Callithrix jacchus*) model of human Herpesvirus 6A and 6B infections: immunologic, virologic and radiologic characterization. *PLoS Pathog.* 2013;9(1):e1003138. doi:10.1371/journal.ppat.1003138.
 45. Yao K, Graham J, Akahata Y, Oh U, Jacobson S. Mechanism of neuroinflammation: enhanced cytotoxicity and IL-17 production via CD46 binding. *J Neuroimmune Pharmacol.* 2010;5(3):469-478. doi:10.1007/s11481-010-9232-9.
 46. Keyvani H, Zahednasab H, Aljanabi HAA, et al. The role of human herpesvirus-6 and inflammatory markers in the pathogenesis of multiple sclerosis. *J Neuroimmunol.* 2020;346:577313. doi:10.1016/j.jneuroim.2020.577313.
 47. Meeuwse S, Persoon-Deen C, Bsibsi M, et al. Modulation of the cytokine network in human adult astrocytes by human herpesvirus-6A. *J Neuroimmunol.* 2005;164(1-2):37-47. doi:10.1016/j.jneuroim.2005.03.013.
 48. Soldan SS, Fogdell-Hahn A, Brennan MB, et al. Elevated serum and cerebrospinal fluid levels of soluble human herpesvirus type 6 cellular receptor, membrane cofactor protein, in patients with multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 2001;50(4):486-493. doi:10.1002/ana.1135.
 49. Fogdell-Hahn A, Soldan SS, Shue S, et al. Co-purification of soluble membrane cofactor protein (CD46) and human herpesvirus 6 variant A genome in serum from multiple sclerosis patients. *Virus Res.* 2005;110(1-2):57-63. doi:10.1016/j.virusres.2005.01.005.
 50. Wuest SC, Mexhitaj I, Chai NR, et al. A complex role of herpes viruses in the disease process of multiple sclerosis. *PLoS One.* 2014;9(8):e105434. doi:10.1371/journal.pone.0105434.
 51. Soldan SS, Leist TP, Juhng KN, McFarland HF, Jacobson S. Increased lymphoproliferative response to human herpesvirus type 6A variant in multiple sclerosis patients. *Ann Neurol.* 2000;47(3):306-313.
 52. Fotheringham J, Williams EL, Akhyani N, Jacobson S. Human herpesvirus 6 (HHV-6) induces dysregulation of glutamate uptake and transporter expression in astrocytes. *J Neuroimmune Pharmacol.* 2008;3(2):105-116. doi:10.1007/s11481-007-9084-0.
 53. Matute C, Alberdi E, Domercq M, Pérez-Cerdá F, Pérez-Samartín A, Sánchez-Gómez MV. The link between excitotoxic oligodendroglial death and demyelinating diseases. *Trends Neurosci.* 2001;24(4):224-230. doi:10.1016/S0166-2236(00)01746-x.
 54. Campbell A, Hogestyn JM, Folts CJ, et al. Expression of the Human Herpesvirus 6A Latency-Associated Transcript U94A Disrupts Human Oligodendrocyte Progenitor Migration. *Sci Rep.* 2017;7(1):3978. doi:10.1038/s41598-017-04432-y.
 55. Kong H, Baerbig Q, Duncan L, Shepel N, Mayne M. Human herpesvirus type 6 indirectly enhances oligodendrocyte cell death. *J Neurovirol.* 2003;9(5):539-550. doi:10.1080/13550280390241241.
 56. Gardell JL, Dazin P, Islar J, Menge T, Genain CP, Lalive PH. Apoptotic effects of Human Herpesvirus-6A on glia and neurons as potential triggers for central nervous system autoimmunity. *J Clin Virol.* 2006;37(1):11-16. doi:10.1016/S1386-6532(06)70005-1.
 57. Gustafsson R. Human Herpesvirus 6A Induces Dendritic Cell Death and HMGB1 Release without Virus Replication. *Pathogens.* 2021;10(1):57. doi:10.3390/pathogens10010057.
 58. Paudel YN, Angelopoulou E, C BK, Piperi C, Othman I. High mobility group box 1 (HMGB1) protein in Multiple Sclerosis (MS): Mechanisms and therapeutic potential. *Life Sci.* 2019;238:116924. doi:10.1016/j.lfs.2019.116924.
 59. Grut V, Biström M, Salzer J, et al. Human herpesvirus 6A and axonal injury before the clinical onset of multiple sclerosis. *Brain.* 2024;147(1):177-185. doi:10.1093/brain/awad374.
 60. Tao C, Simpson-Yap S, Taylor B, et al. Markers of Epstein-Barr virus and Human Herpesvirus-6 infection and multiple sclerosis clinical progression. *Mult Scler Relat Disord.* 2022;59:103561. doi:10.1016/j.msard.2022.103561.
 61. Censi ST, Mariani-Costantini R, Granzotto A, Tomasini V, Sensi SL. Endogenous retroviruses in multiple sclerosis: A network-based etiopathogenic model. *Ageing Res Rev.* 2024;99:102392. doi:10.1016/j.arr.2024.102392.
 62. Charvet B, Reynaud JM, Gourru-Lesimple G, Perron H, Marche PN, Horvat B. Induction of Proinflammatory Multiple Sclerosis-Associated Retrovirus Envelope Protein by Human Herpesvirus-6A and CD46 Receptor Engagement. *Front Immunol.* 2018;9:2803. doi:10.3389/fimmu.2018.02803.
 63. Flamand L, Menezes J. Cyclic AMP-responsive element-dependent activation of Epstein-Barr virus zebra promoter by human herpesvirus 6. *J Virol.* 1996;70(3):1784-1791. doi:10.1128/JVI.70.3.1784-1791.1996.
 64. Cuomo L, Angeloni A, Zompetta C, et al. Human herpesvirus 6 variant A, but not variant B, infects EBV-positive B lymphoid cells, activating the latent EBV genome through a BZLF1-dependent mechanism. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 1995;11(10):1241-1245. doi:10.1089/aid.1995.11.1241.
 65. Turcanova VL, Bundgaard B, Hllsberg P. Human herpesvirus-6B induces expression of the human endogenous retrovirus K18-encoded superantigen. *J Clin Virol.* 2009;46(1):15-19. doi:10.1016/j.jcv.2009.05.015.
 66. Fierz W. Multiple sclerosis: an example of pathogenic viral interaction?. *Virol J.* 2017;14(1):42. doi:10.1186/s12985-017-0719-3.
 67. Cree BAC. Herpes viral infection and the multiple sclerosis prodrome: is HHV-6A infection a second hit?. *Brain.* 2024;147(1):7-9. doi:10.1093/brain/awad418.
 68. Gough KL, Anderson TK, Whitley DM, Sweeney EL. The diagnostic complexities of human herpesvirus 6 (HHV-6) infections. *J Clin Virol.* 2025;182:105905. doi: 10.1016/j.jcv.2025.105905.
 69. Peddu V, Dubuc I, Gravel A, et al. Inherited Chromosomally Integrated Human Herpesvirus 6 Demonstrates Tissue-Specific RNA Expression In Vivo That Correlates with an Increased Antibody Immune Response. *J Virol.* 2019;94(1):e01418-19. doi:10.1128/JVI.01418-1.
 70. Filatova EN, Sakharov NA, Suslov NA, Popkova MI, Utkin OV. First data on the molecular genetic diversity of HHV6B and its impact on the clinical and laboratory course of mononucleosis-like syndrome in children. *Russian Journal of Infection and Immunity.* 2025;15(3):476-488. (In Russian) doi:10.15789/2220-7619-FDO-17827.

Авторский коллектив:

Суслов Никита Алексеевич — лаборант лаборатории молекулярной биологии и биотехнологии Нижегородского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. академика И.Н. Блохиной; тел.: 8(831)469-79-46, факс: 8(831)469-79-20, e-mail: suslovnikita98gr@gmail.com

Хрулев Алексей Евгеньевич — профессор кафедры нервных болезней Приволжского исследовательского медицинского университета, д.м.н., доцент; тел.: + 7-903-607-24-64, e-mail: alexey_khrulev@mail.ru

Филатова Елена Николаевна — ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной биологии и биотехнологии Нижегородского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. академика И.Н. Блохиной, к.б.н.; тел.: 8(831)469-79-46, факс: 8(831)469-79-20, e-mail: el.filatova83@mail.ru

Зайцева Наталья Николаевна — директор Нижегородского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. академика И.Н. Блохиной, д.м.н., профессор; тел.: 8(831)469-79-01, факс: 8(831)469-79-20, e-mail: nniiem@yandex.ru

Ванеев Иван Николаевич — студент 6 курса лечебного факультета Приволжского -исследовательского медицинского университета; тел.: + 7-902-885-73-88, e-mail: polina_popova43@mail.ru

Уткин Олег Владимирович — ведущий научный сотрудник — заведующий лабораторией молекулярной биологии и биотехнологии Нижегородского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. академика И.Н. Блохиной, к.б.н.; тел.: 8(831) 469-79-45, факс: 8(831)469-79-20, e-mail: utkino2004@mail.ru



ВЛИЯНИЕ ВИРУСА ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА НА РЕПРОДУКТИВНУЮ ФУНКЦИЮ МУЖЧИН И ЖЕНЩИН (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

С.М. Харит^{1,2}, А.Ж. Бишманова³, К.К. Тихомирова^{1,2}

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

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

³ Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова, Алматы, Казахстан

The impact of human papillomavirus on the reproductive function of men and women (literature review)

S.M. Kharit^{1,2}, A.Zh. Bishmanova³, K.K. Tikhomirova^{1,2}

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

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

³ Kazakh National Medical University named after S. D. Asfendiyarov, Almaty, Kazakhstan

Резюме

Вирус папилломы человека — один из наиболее распространённых патогенов, передающихся половым путем, и в последние годы рассматривается не только как причина онкологических и неонкологических образований, но и как фактор, приводящий к нарушению репродуктивной функции. У женщин вирус меняет состав влагалищной микробиоты, снижает функциональную активность гранулёзных клеток, созревание яйцеклеток, способность слизистой оболочки матки к имплантации, формированию плаценты, влияет на развитие эмбриона, увеличивает риск неблагоприятных исходов беременности и преждевременных родов.

У мужчин вирус папилломы человека изменяет подвижность сперматозоидов, их морфологические характеристики, способствует повреждению генетического материала, что рассматривается как одна из причин мужского бесплодия. Внедрение вируса папилломы человека в сперматозоид переносит его в яйцеклетку, что нарушает процессы раннего эмбрионального развития.

Изучается негативное влияние вируса папилломы человека и на эффективность вспомогательных репродуктивных технологий. У инфицированных мужчин и женщин наблюдается уменьшение числа эмбрионов высокого качества и вероятности наступления беременности, а также повышение частоты ранних репродуктивных потерь. Изучения роли вируса папилломы человека как фактора субфертильности при его высокой распространенности может являться дополнительным аргументом широкой гендерно нейтральной вакцинопрофилактики этой инфекции.

Ключевые слова: вирус папилломы человека, фертильность, бесплодие.

Abstract

Human papillomavirus (HPV) is one of the most common sexually transmitted pathogens. In recent years, it has been considered not only as a cause of cancer and non-cancerous growths, but also as a factor in reproductive dysfunction. In women, the virus alters the composition of the vaginal microbiota, reduces the functional activity of granulosa cells, egg maturation, and the ability of the uterine mucosa to implant and form the placenta. It also affects embryonic development and increases the risk of adverse pregnancy outcomes and premature birth.

In men, HPV alters sperm motility and morphological characteristics, and contributes to damage to genetic material, which is considered a cause of male infertility. When HPV is introduced into the sperm, it is transferred to the egg, disrupting early embryonic development.

The negative impact of HPV on the effectiveness of assisted reproductive technologies is also being studied. Infected men and women experience a reduced number of high-quality embryos and the likelihood of pregnancy, as well as an increased incidence of early reproductive losses. Studying the role of HPV as a factor in subfertility, given its high prevalence, may provide additional support for widespread, gender-neutral vaccination against this infection.

Key words: human papillomavirus, fertility, infertility.

Введение

Инфекции, передающиеся половым путём (ИППП), остаются серьёзной проблемой глобального здравоохранения. По оценкам Всемирной

организации здравоохранения, ежедневно более 1 млн человек заражаются одним или несколькими возбудителями ИППП [1]. На сегодняшний день известно свыше 30 патогенов, оказывающих вли-

яние на репродуктивное здоровье, сведения о некоторых, включая герпес-вирусы и SARS-CoV-2, продолжают активно изучаться [2–5]. Наиболее распространенный из них — вирус папилломы человека (ВПЧ). Из более чем 200 известных генотипов около 40 инфицируют урогенитальный тракт, а высокоонкогенные типы являются признанными факторами риска развития цервикальной, аногенитальной и орофарингеальной неоплазии [6–8]. Наряду с онкогенным действием, в последние годы растёт интерес к влиянию ВПЧ на фертильность, его воздействию на различные звенья репродуктивной системы.

Ряд исследований показывают ассоциацию между ВПЧ и нарушением вагинального микробиома, снижением овариального резерва, оксидативным стрессом, нарушением имплантации и повышением частоты ранних репродуктивных потерь [9–14]. У мужчин ВПЧ-инфекция ассоциирована со снижением подвижности сперматозоидов, нарушением их морфологии, повышением индекса фрагментации ДНК, а также с изменением воспалительных и иммунных реакций семенной плазмы [15–18]. Особое значение имеет возможность проникновения вирусной ДНК в сперматозоиды и её перенос в ооцит, что подтверждено как клиническими исследованиями, так и экспериментальными моделями [16, 19].

Интерес к ВПЧ в контексте вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) также существенно возрос. Показано, что ВПЧ у мужчин и женщин может ассоциироваться со снижением качества эмбрионов, уменьшением частоты клинической беременности, повышением риска прерывания беременности и ухудшением результатов ИКСИ и ЭКО [13, 14, 29–36]. Кроме того, современные мета-анализы демонстрируют связь между ВПЧ-инфекцией у матери и неблагоприятными исходами беременности, включая преждевременный разрыв плодных оболочек и преждевременные роды [37–39].

Несмотря на накопление данных, роль ВПЧ в развитии субфертильности остаётся недостаточно оценённой в клинических рекомендациях, а скрининг мужчин и женщин перед программами ВРТ не является обязательным. Это подчёркивает необходимость комплексного анализа разработанных к настоящему времени данных и оценки потенциала ВПЧ как фактора репродуктивного риска.

Цель обзора — обобщение и систематизация современных данных о влиянии вируса папилломы человека на репродуктивное здоровье женщин и мужчин, включая его роль в нарушении гаметогенеза, раннего эмбрионального развития и исходов вспомогательных репродуктивных технологий, на основе анализа клинических, экспериментальных

и эпидемиологических исследований, опубликованных в 2006–2025 гг.

Материалы и методы исследования

Настоящая работа выполнена как обзор современной литературы и основана на анализе данных, опубликованных в международных и национальных базах научных публикаций. Поиск источников проводился в PubMed, Scopus, Web of Science, Cochrane Library, Google Scholar, а также в отчетах и руководствах Всемирной организации здравоохранения, включая материалы по инфекциям, передающимся половым путём, и обновленные позиции по вакцинации против ВПЧ [1, 7, 8].

При формировании выборки учитывались публикации, отражающие влияние ВПЧ на репродуктивную систему, включая клинические исследования, экспериментальные работы, мета-анализы и систематические обзоры, посвященные мужскому и женскому бесплодию, особенностям сперматогенеза, состоянию ооцитов, эмбриогенезу и исходам вспомогательных репродуктивных технологий [2–6, 9–14].

Поиск литературы охватывал период 2006–2025 гг., что позволило включить существенный объем данных, включая крупные мета-аналитические исследования, опубликованные в последние годы [29–36]. Для повышения качества отбора использовались комбинации ключевых слов: «*human papillomavirus*», «*HPV*», «*male infertility*», «*female infertility*», «*oocyte*», «*embryo development*», «*ovarian reserve*», «*DNA fragmentation*».

В обзор включались работы, соответствующие критериям: наличие четко описанной методологии, корректный статистический анализ, достаточный объем выборки, использование валидных диагностических методов (ПЦР, секвенирование, ВРТ-лабораторные стандарты), а также релевантность поставленным целям исследования. Исключались публикации, содержащие недостаточный объем первичных данных, низкое качество методологии или представляющие собой единичные клинические наблюдения без аналитической составляющей.

Анализ включённых исследований проводился с учетом их дизайна, численности выборок, характеристик обследованных групп, методов определения ВПЧ и оценки параметров фертильности, в том числе сперматозоидов, ооцитов, эмбрионов и клинических исходов ВРТ. Систематические обзоры и мета-анализы рассматривались как источники наиболее высокого уровня доказательности [29–39], а сопоставление их данных с результатами клинических и экспериментальных работ позволило сформировать целостное представление о механизмах влияния ВПЧ на репродуктивные процессы у мужчин и женщин.

ВПЧ и фертильность женщин

Исследования последних 20 лет демонстрируют, что ВПЧ способен оказывать влияние на различные звенья женской репродуктивной системы, выходя далеко за рамки традиционных представлений о его онкогенной роли. Появляется всё больше данных о том, что ВПЧ может воздействовать на изменение вагинального микробиома, снижение овариального резерва, развитие трофобласта и рецептивность эндометрия, имплантацию и ранние этапы эмбрионального развития, что приводит к выкидышу. Ключевые механизмы воздействия ВПЧ на женскую репродуктивную систему представлены на рисунке 1. Эти эффекты формируют патофизиологическую основу нарушений фертильности, не всегда связанных с цервикальной патологией [9–14].

Одним из важнейших механизмов является нарушение вагинального микробиома. Переход от нормального лактобациллярного доминирования к смешанным или анаэробным сообществам повышает риск воспалительных изменений, активации иммунного ответа и оксидативного стресса. Исследования, выполненные в популяциях женщин, про-

ходивших лечение бесплодия, показывают более высокую частоту нарушений микробиома у пациенток с ВПЧ-положительным статусом, что может влиять на качество цервикальной слизи и условия для транспортировки сперматозоидов [10]. Эти изменения создают менее благоприятную среду для оплодотворения и последующей имплантации.

Особое внимание уделяется потенциалу ВПЧ влиять на овариальный резерв. В нескольких исследованиях выявлена ассоциация между ВПЧ-инфекцией и снижением уровня антимюллерова гормона (АМГ), являющегося одним из ключевых маркеров овариальной функции. В мета-анализе, проведённом Fakor et al., показано, что женщины с ВПЧ статистически чаще имеют показатели АМГ ниже возрастной нормы [9]. Поскольку гранулёзные клетки фолликулов чувствительны к оксидативному стрессу и иммунным сдвигам, предполагается, что хроническое воспаление, сопровождающее ВПЧ-инфекцию, может приводить к снижению их функциональной активности и нарушению созревания ооцитов.

Не менее значимым является влияние вируса на процессы имплантации и раннего эмбрионального

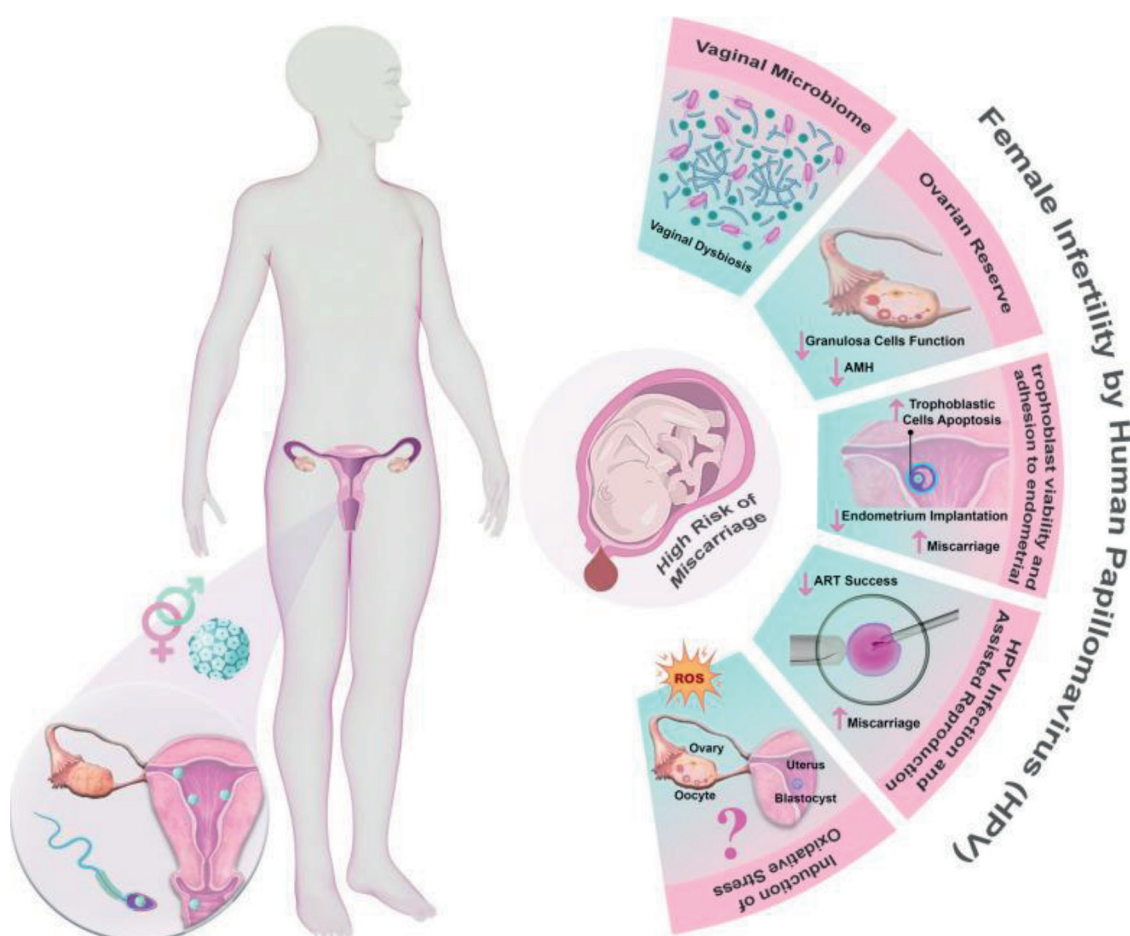


Рис. 1 Механизм влияния ВПЧ у женщин (воспроизведено из [40], расшифровка механизмов приведена в тексте)

развития. Экспериментальные модели свидетельствуют о том, что экспозиция трофобластических клеток к белкам или фрагментам ДНК ВПЧ сопровождается повышением уровня апоптоза, нарушением клеточной миграции и снижением инвазивной способности [13]. Аналогичные изменения наблюдаются и в клинических наблюдениях: Zullo et al. показали, что у женщин, проходящих ЭКО, наличие ВПЧ связывается с более низкими темпами эмбрионального развития и меньшей частотой получения blastocистов высокого качества [13].

Влияние ВПЧ-инфекции на исходы беременности подтверждается данными крупных систематических обзоров. В мета-анализе Niyibizi et al. выявлена связь между ВПЧ-инфекцией у матери и повышенным риском неблагоприятных акушерских исходов, включая преждевременный разрыв плодных оболочек, задержку развития эмбриона и ранние потери [37]. Другие работы также показывают увеличение риска преждевременных родов и преждевременного разрыва плодных оболочек у ВПЧ-положительных женщин [38, 39].

Обзор, выполненный Popescu et al. в 2022 г., подтвердил, что вирусная инфекция может быть маркером более высокого риска осложнений беременности, включая плацентарную дисфункцию и нарушения формирования трофобласта [39]. Эти результаты согласуются с экспериментальными данными о нарушении межклеточной адгезии и повышенной чувствительности трофобласта к оксидативному стрессу в условиях ВПЧ-инфекции [13, 14].

Таким образом, ВПЧ-инфекция у женщин оказывает влияние на несколько ключевых этапов репродуктивного процесса: состояние микробиоты, фолликулогенез, созревание ооцита, взаимодействие эмбриона с эндометрием, а также ранние этапы формирования плаценты. Комплексность этого влияния объясняет, почему даже при отсутствии выраженных цитологических изменений шейки матки наличие ВПЧ может ассоциироваться с субфертильностью, повторными потерями беременности и снижением успешности программ ВРТ.

ВПЧ и фертильность мужчин

Современные представления о влиянии ВПЧ на мужскую репродуктивную функцию значительно расширились за последние годы. Если ранее основной акцент в изучении ВПЧ делался на его онкогенных свойствах, то сейчас накоплено достаточно данных, свидетельствующих о том, что инфекция способна оказывать прямое и опосредованное воздействие на сперматогенез, параметры эякулята и раннее эмбриональное развитие. Исследования, выполненные в разных странах, демонстрируют высокую распространённость ВПЧ среди мужчин

репродуктивного возраста, что делает его значимым фактором субфертильности [15].

Наиболее показательные данные получены в крупных систематических обзорах. Мета-анализ, включивший более 35 стран, выявил, что совокупная распространённость ВПЧ среди мужчин достигает 31% для ВПЧ любого типа и 21% для типов высокого риска [15]. При этом мужское носительство вируса часто протекает бессимптомно, что способствует его нераспознанной циркуляции и передаче половым партнёрам. Другие обзоры подтверждают сходные результаты, демонстрируя устойчивые показатели инфицированности и выраженные изменения параметров спермы у ВПЧ-положительных пациентов [16–18].

Результаты многочисленных исследований свидетельствуют о том, что ВПЧ способен инфицировать различные компоненты семенной жидкости, включая сперматозоиды, соматические клетки и плазму эякулята [16]. Инфекция в сперме вызывает воспаление, привлекая иммунные клетки и запуская выработку провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-1, ИЛ-6, фактор некроза опухоли-альфа (ФНО- α), интерферон-гамма, которые также могут увеличивать и окислительный стресс, а не только определять воспалительные реакции [17]. Особенно важным является взаимодействие вирусного белка L1 с экваториальной зоной головки сперматозоида, что облегчает проникновение вирусной ДНК внутрь клетки [31]. Это подтверждается данными о выявлении вирусного генетического материала внутри сперматозоидов даже у мужчин без каких-либо клинических проявлений ВПЧ-инфекции.

Наиболее изученным функциональным нарушением является снижение подвижности сперматозоидов. Ряд работ демонстрируют, что мужчины, инфицированные ВПЧ, имеют более низкие показатели подвижности, включая снижение криволинейной и прямолинейной скорости, а также уменьшение амплитуды латеральных колебаний головки сперматозоида [17]. Нарушение морфологии также является типичным: отмечается увеличение количества сперматозоидов с аномальными формами головки и средней части, что существенно снижает их способность к оплодотворению [30].

Особое значение имеет повышение уровня фрагментации ДНК у ВПЧ-положительных мужчин. В систематическом обзоре, включившем 50 исследований, показано, что ВПЧ выявляется в семенной жидкости у 20,9% бесплодных мужчин, тогда как среди общей популяции этот показатель составляет 8,2%. Мужчины с ВПЧ имеют более чем трёхкратное повышение риска бесплодия (ОШ 3,30; 95% ДИ 1,87–5,84) [17]. Эти результаты согласуются с данными других систематических обзоров, подтверждающих устойчивую ассоци-

ацию между ВПЧ и повышенным уровнем фрагментации ДНК сперматозоидов [36]. Изменения структуры и целостности генетического материала сперматозоидов при вирусной инфекции хорошо демонстрируются с использованием метода определения фрагментации ДНК, что показано на рисунке 2.

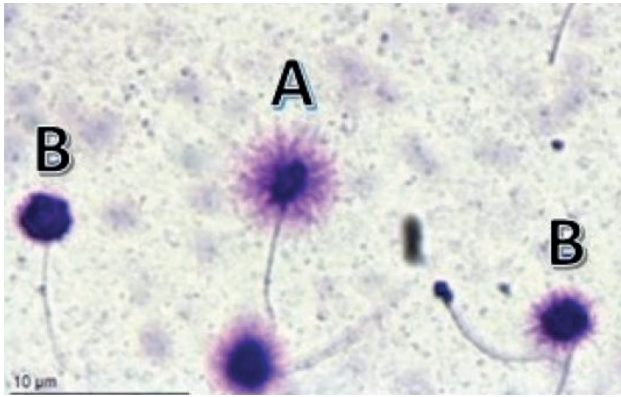


Рис. 2. SCD-тест (фрагментация ДНК сперматозоидов) (воспроизведено из [35])

Молекулярные механизмы повреждения сперматозоидов при ВПЧ-инфекции многогранны. Вирусные онкобелки E6 и E7 подавляют активность p53 и белка ретинобластомы, что приводит к нарушению репарации ДНК и делает клетки более уязвимыми к повреждениям [17]. Существенный вклад вносит оксидативный стресс, сопровождающийся повышенной продукцией активных форм кислорода и нарушением митохондриального потенциала. В сперматозоидах взаимодействие белков ВПЧ, таких как HPV-E2, с белками митохондриальной мембраны приводит к высвобождению митохондриальных активных форм кислорода (АФК) и окислительному стрессу. Совместная экспрессия белков E1 и E2 еще больше усугубляет образование АФК, увеличивает маркеры повреждения ДНК, такие как γ H2AX, при этом снижая уровень глутатиона (GSH) и активность супероксиддисмутазы 2 (SOD2). Кроме того, нарушение AQP8 вирусным белком L1 нарушает транспорт воды и перекиси водорода (H_2O_2) и процессы детоксикации, способствуя стрессу сперматозоидов и их функциональным нарушениям. Кроме того, выявлено влияние вирусного белка L1 на функцию аквапорина AQP8, что препятствует удалению перекиси водорода и усиливает оксидативное повреждение сперматозоидов [18, 40]. В результате окислительного стресса происходит увеличение фрагментации ДНК, повышение уровня pH и аномальная морфология сперматозоидов. Кроме того, он негативно влияет на гормональные и семенные параметры, включая снижение уровня тестостеро-

на, уменьшение объема спермы, нарушение подвижности и жизнеспособности сперматозоидов, а также снижение общего количества сперматозоидов и их концентрации.

Инфицированные сперматозоиды могут индуцировать формирование антиспермальных антител, которые нарушают их подвижность, способность проходить через цервикальную слизь и повышать риск антителозависимого цитотоксического повреждения ооцита и эмбриона. Сперматозоиды, инфицированные ВПЧ, выступают в качестве носителей антигенов ВПЧ, иницируя или усиливая гуморальный иммунный ответ у женщин, ранее не инфицированных ВПЧ, и у женщин, уже инфицированных ВПЧ, соответственно. Этот иммунный ответ может привести к опосредованному антителами уничтожению как инфицированных, так и неинфицированных ВПЧ сперматозоидов, что еще больше ухудшает фертильность. Взаимодействие между антиспермальными антителами и антителами к ВПЧ, а также их вклад в бесплодие остаются областью для дальнейших исследований.

Таким образом, ВПЧ-инфекция у мужчин формирует комплекс нарушений от ухудшения параметров спермы до повреждения генетического материала и нарушения раннего эмбрионального развития (рис. 3).

Совокупность данных систематических обзоров, клинических и экспериментальных работ указывает на необходимость более пристального внимания к ВПЧ в контексте обследования мужчин с бесплодием, особенно перед проведением программ вспомогательных репродуктивных технологий.

ВПЧ и вспомогательные репродуктивные технологии

Значительное внимание обращает на себя влияние ВПЧ на результаты вспомогательных репродуктивных технологий. Несколько исследований показывают снижение качества эмбрионов, сформированных из сперматозоидов ВПЧ-положительных мужчин, а также рост частоты ранних репродуктивных потерь [13, 29, 33]. Мета-анализ Weinberg et al. выявил, что ВПЧ-инфекция у мужчин ассоциируется со снижением частоты наступления беременности при ЭКО и повышением риска прерывания беременности [29]. В работе Bai et al. выявление вирусной ДНК в среде переноса эмбриона свидетельствовало о возможности заноса вирусного материала в эмбрион уже на ранних стадиях развития [34]. В других исследованиях, выполненных на смешанных когортах, также показано ухудшение результатов ВРТ у пар, где один или оба партнера инфицированы ВПЧ [35].

Особенно чувствительной к ВПЧ оказывается программа ИКСИ. Показано, что использование

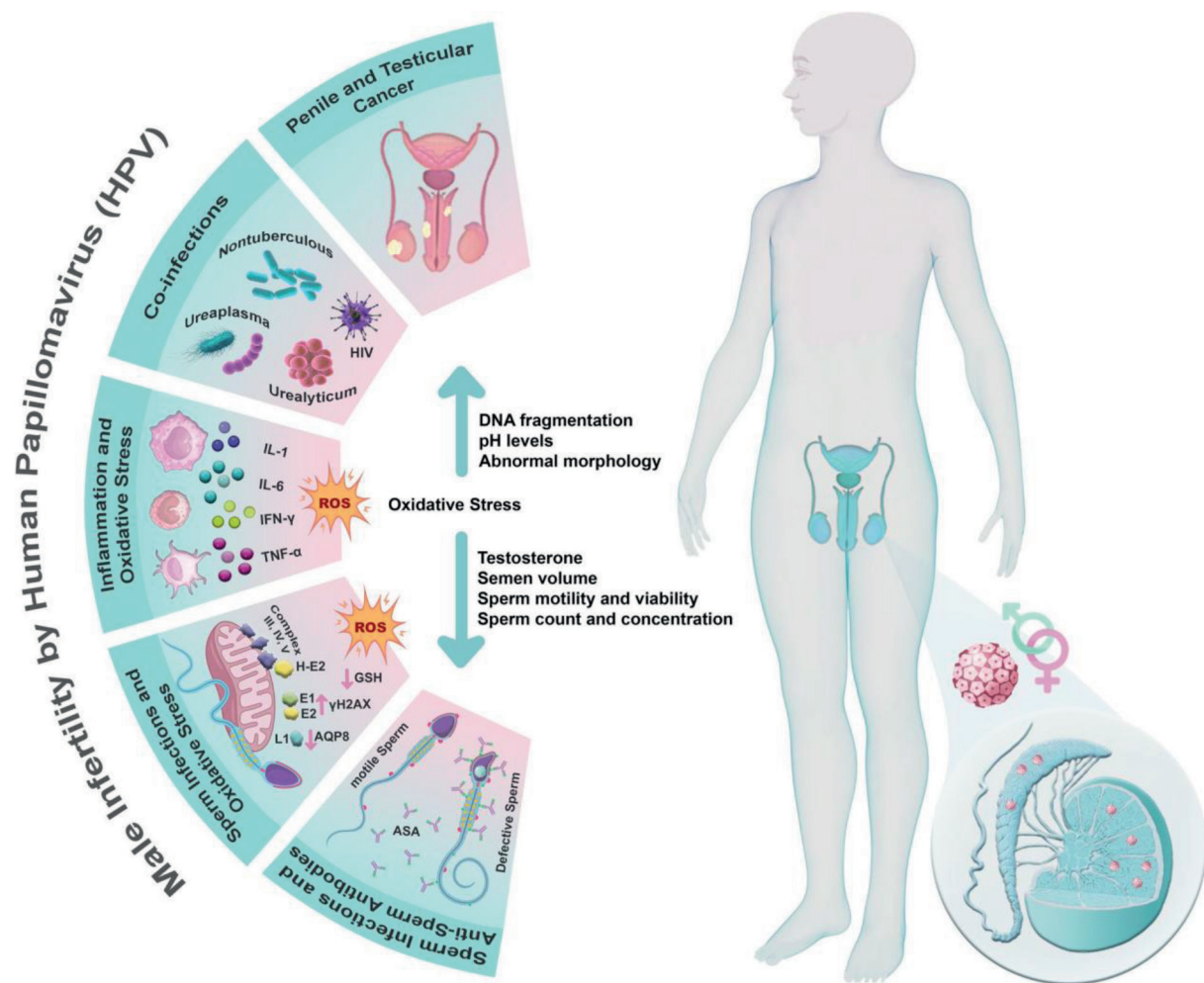


Рис. 3. Механизм влияния ВПЧ-инфекции на репродуктивную функцию у мужчин (воспроизведено из [40], расшифровка механизмов приведена в тексте)

инфицированных сперматозоидов сопровождается существенным увеличением частоты ранних выкидышей и снижением доли эмбрионов высокого качества [13, 29, 33]. Многие работы подтверждают, что вирусная ДНК может проникать в ооцит и нарушать процессы бластуляции, хэтчинга (процесс освобождения эмбриона из защитной оболочки для имплантации в стенку матки) и раннего эмбрионального развития [31, 34].

В нескольких исследованиях показано, что у женщин, инфицированных ВПЧ, вероятность получения эмбрионов высокого качества ниже, а темпы раннего дробления и формирования бластоцисты отличаются замедлением по сравнению с контрольными группами. Работа Zullo et al. продемонстрировала, что наличие ВПЧ у женщин, проходящих программу ЭКО, ассоциировано с нарушениями кинетики эмбрионального развития, уменьшением числа бластоцист высокого качества и снижением показателей рождения живого ребенка [13]. Сходные данные приводят Ardekani et al., указывая на более низкие показатели им-

плантации и более высокую частоту биохимических беременностей среди ВПЧ-положительных пациенток [14].

Существенную роль в рамках ВРТ играет ВПЧ-инфекция у мужчин. Мета-анализ Weinberg et al. показал, что инфицирование сперматозоидов ВПЧ ассоциируется с ухудшением результатов ЭКО и снижением вероятности наступления клинической беременности [29]. В отдельных исследованиях наблюдается увеличение частоты ранних потерь беременности у пар, в которых мужчина является носителем ВПЧ. Это подтверждается результатами клинических наблюдений, демонстрирующих, что при использовании сперматозоидов, содержащих вирусную ДНК, вероятность самопроизвольного прерывания беременности возрастает в несколько раз [13, 29].

Особенно значимые результаты получены в исследованиях, оценивающих влияние ВПЧ на исходы программ ИКСИ. В отличие от ЭКО, при котором оплодотворение происходит *in vitro*, метод ИКСИ предполагает прямое введение сперма-

тозоида в цитоплазму ооцита. Это делает ИКСИ уязвимым к присутствию вирусного генетического материала в сперматозоиде. Ряд работ указывает на более высокую частоту ранних эмбриональных остановок, а также на увеличение риска выкидышей в циклах ИКСИ с использованием ВПЧ-положительных сперматозоидов [29, 33]. Tramontano et al. отмечают, что ВПЧ может снижать эффективность ИКСИ за счет нарушения ранних этапов эмбриогенеза, что проявляется уменьшением числа формирующихся бластоцист и увеличением частоты их дегенерации [33].

Убедительные доказательства возможности переноса вирусного материала в эмбрион получены в работе Bai et al., где ДНК ВПЧ была выявлена в среде переноса эмбриона, что свидетельствует о воздействии вируса на ранние стадии развития и потенциальной вертикальной передаче [34]. Наличие вирусного генетического материала в непосредственной близости к развивающемуся эмбриону может оказывать влияние на процессы клеточного деления, формирование межклеточных контактов и способность трофобласта к инвазии эндометрия.

Комплексный анализ, выполненный Carullo et al., подтвердил, что ВПЧ-инфекция у мужчин и женщин одинаково негативно влияет на показатели ВРТ, включая частоту наступления клинических беременностей и частоту ранних прерываний беременности, независимо от метода зачатия [35]. Авторы подчёркивают, что сочетанное инфицирование супругов может иметь кумулятивный эффект и приводить к более выраженным нарушениям.

Таким образом, данные клинических, экспериментальных и мета-аналитических исследований свидетельствуют о том, что ВПЧ является значимым фактором снижения эффективности ВРТ. Вирус влияет на развитие эмбрионов, процессы имплантации и исходы ранней беременности, и его присутствие в половых клетках может оказывать непосредственное воздействие на генетическую стабильность и функциональную активность первых клеточных стадий эмбриона. При этом отсутствие рутинного скрининга на ВПЧ перед программами ЭКО и ИКСИ представляет собой существенный пробел в современной репродуктивной медицине и требует дальнейшего изучения.

Патофизиологические механизмы влияния ВПЧ на фертильность

Совокупность клинических, молекулярных и экспериментальных данных позволяет рассматривать вирус папилломы человека как агент, способный оказывать многоуровневое воздействие на репродуктивную систему мужчин и женщин. В отличие от классических вирусов, обладающих

ограниченным тропизмом, ВПЧ способен взаимодействовать с клетками, задействованными в гаметогенезе, имплантации и раннем эмбриональном развитии, что определяет сложность и полиморфизм его влияния [13,14].

Одним из ключевых механизмов считается способность вирусных онкобелков Е6 и Е7 нарушать регуляцию клеточного цикла. Белок Е6 ингибирует р53, тогда как Е7 связывается с белком ретинобластомы (pRB), что приводит к снижению контроля над репликацией ДНК, накоплению мутаций и повышению вероятности апоптоза клеток, участвующих в созревании гамет и формировании эмбриональных структур [17]. Эти изменения особенно критичны для сперматозоидов, поскольку их способность к репарации ДНК минимальна, а для нормального оплодотворения требуется высокий уровень генетической стабильности.

Значимую роль играет оксидативный стресс, который рассматривается как универсальный патогенетический механизм поражения мужских и женских половых клеток. Установлено, что клетки, инфицированные ВПЧ, продуцируют повышенное количество активных форм кислорода, что приводит к повреждению мембран, нарушению митохондриального потенциала и повышению уровня фрагментации ДНК [18]. У мужчин этот процесс сопровождается снижением подвижности сперматозоидов, увеличением количества сперматозоидов с морфологическими нарушениями и усилением раннего апоптоза [17]. Дополнительные эксперименты демонстрируют, что взаимодействие вирусного белка L1 с аквапорином AQP8 нарушает транспорт водорода и перекиси водорода, тем самым усиливая оксидативное повреждение клеток [18].

У женщин клетки трофобласта особенно уязвимы к воздействию активных форм кислорода. В экспериментах *in vitro* показано, что экспозиция трофобластических клеток к ДНК ВПЧ приводит к значительному увеличению апоптоза, снижению клеточной инвазии и нарушению формирования межклеточных контактов [14], ранним потерям у ВПЧ-положительных женщин. Состояние дисбаланса между окислителем и антиоксидантными элементами, воздействуя на женскую репродуктивную систему, вызывают некоторые осложнения, включая привычное невынашивание беременности, задержку внутриутробного развития, преждевременные роды и внематочную беременность [42].

Одним из наиболее обсуждаемых механизмов является возможность переноса вирусного генетического материала в ооцит через сперматозоид. Доказательства присутствия ВПЧ-ДНК внутри сперматозоидов были представлены Foresta et al., показавшими, что вирус способен проникать

в клетку, минуя оболочку сперматозоида, и сохраняться в ней [31]. Это приводит к переносу вирусной ДНК в зиготу. Экспериментальные работы подтверждают, что присутствие генотипов ВПЧ-16 и ВПЧ-18 в среде культивирования эмбрионов снижает частоту бластуляции, нарушает хэтчинг и увеличивает долю апоптотических клеток на стадии бластоцисты [34].

Накопленные доказательства позволяют утверждать, что патофизиологическое воздействие ВПЧ выходит за пределы локализованных эпителиальных изменений. Оно включает нарушение клеточных сигналов, генетической стабильности, репарационных механизмов, митохондриальной функции, межклеточной адгезии и механизмов раннего эмбрионального развития. Совокупность этих процессов формирует клиническую картину, проявляющуюся снижением качества гамет, нарушением эмбриогенеза, снижением вероятности имплантации и увеличением частоты ранних репродуктивных потерь.

Влияние вакцинации против ВПЧ инфекции на сохранение фертильности

В настоящее время, оценивая эффективность вакцинации для профилактики ВПЧ-инфекции, было предложено в качестве стратегии улучшения фертильности проводить прививки против ВПЧ из-за способности иммунизации снижать заражение спермы [35, 37]. Для пар, у которых выявлены проблемы в зачатии, предлагается, например, следующий подход: для проверки наличия ДНК ВПЧ на поверхности сперматозоидов — анализ флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH), для исключения субклинических поражений половых органов у женщин — кольпоскопическое исследование. Если результат отрицательный, пара может попытаться зачать ребенка естественным путем или с помощью вспомогательных репродуктивных технологий. Если результат положительный, рекомендуется консультация для обсуждения дальнейших действий в зависимости от возраста пары. Для пар старшего возраста, когда отсрочка лечения бесплодия невозможна, целесообразно использовать ВРТ, особенно после обработки спермы гепариназой III или гиалуронидазой. Для молодых пар рекомендуется провести вакцинацию, шестимесячное наблюдение с помощью анализа ДНК ВПЧ и оценки вирусной элиминации. Если результаты теста у пары отрицательные, они могут вернуться к естественному оплодотворению или ВРТ после этого теста. С другой стороны, если положительный результат сохраняется, целесообразно повторить шестимесячное наблюдение или прибегнуть к той же стратегии, что и у пар старшего возраста [37, 43, 44].

Заключение

Анализ накопленных данных позволяет утверждать, что ВПЧ является значимым фактором, влияющим на репродуктивное здоровье мужчин и женщин. В отличие от традиционного представления о ВПЧ как о патогене, ассоциированном главным образом с неоплазиями шейки матки, аногенитальной и орофарингеальной областей, современные исследования убедительно демонстрируют его роль в нарушении фертильности, что подтверждается клиническими наблюдениями, экспериментальными моделями и крупными мета-анализами [9 – 14, 15 – 18, 29 – 36].

ВПЧ способен воздействовать на ключевые компоненты женской репродуктивной системы, включая вагинальный микробиом, гранулёзные клетки и клетки трофобласта. Изменения микробиоты, вызванные ВПЧ, могут нарушать транспорт сперматозоидов и снижать вероятность успешного оплодотворения [10]. Снижение овариального резерва, выявленное в ряде исследований, отражает влияние хронического воспаления и оксидативного стресса на функциональную активность гранулёзных клеток [9]. Влияние ВПЧ на ранние этапы эмбриогенеза подтверждается как клиническими данными, так и экспериментальными исследованиями, показывающими повышение уровня апоптоза и нарушение клеточной инвазии трофобласта [13, 14]. Эти механизмы согласуются с данными о повышенном риске неблагоприятных исходов беременности, включая преждевременный разрыв плодных оболочек и преждевременные роды [37 – 39].

У мужчин патогенетические эффекты ВПЧ также хорошо документированы. Большие мета-анализы показывают устойчивую связь между ВПЧ-инфекцией и ухудшением параметров спермы, включая подвижность, морфологию и индекс фрагментации ДНК [17]. Способность вируса проникать внутрь сперматозоида, продемонстрированная Foresta et al., а также индукция оксидативного стресса и активация апоптоза [17, 18, 31] создают условия для нарушения генетической стабильности сперматозоидов и снижения их оплодотворяющей способности. Эти механизмы согласуются с клиническими наблюдениями, показывающими, что мужчины, инфицированные ВПЧ, имеют значительно более высокий риск субфертильности [15 – 18].

Влияние ВПЧ на эффективность вспомогательных репродуктивных технологий является одним из наиболее значимых аспектов обсуждаемой проблемы. Клинические и экспериментальные исследования свидетельствуют о снижении частоты получения эмбрионов высокого качества, увеличении риска остановки развития эмбриона и по-

вышении частоты ранних потерь беременности у ВПЧ-положительных пациентов [13, 14, 29, 33]. Обнаружение вирусной ДНК в среде переноса эмбрионов подтверждает возможность переноса вирусного материала на ранних стадиях развития и потенциальную вертикальную передачу [34]. В смешанных когортах, включающих пары с мужским и женским инфицированием, отмечается ухудшение показателей ВРТ независимо от метода зачатия, что подчёркивает универсальность воздействия ВПЧ [35].

Несмотря на достаточное количество данных, проблема остается недооценённой в клинической практике. Во многих странах скрининг мужчин и женщин на ВПЧ перед программами ЭКО и ИКСИ не включён в обязательные диагностические алгоритмы, что создаёт риск недооценки патогенного влияния вируса на эмбриональное развитие. Отсутствие стандартизированных протоколов выявления ВПЧ в сперме и отсутствие единых критериев клинической интерпретации ПЦР-результатов также затрудняет внедрение результатов исследований в практику. ВПЧ редко рассматривается как возможный фактор идиопатического бесплодия, хотя данные мета-анализов свидетельствуют о необходимости пересмотра данной позиции [17, 36].

Неопределённость сохраняется и в отношении значимости вирусной нагрузки, роли ко-инфекций и возможных различий между генотипами ВПЧ. Не до конца изучен потенциал вакцинации в улучшении репродуктивных исходов. Имеются данные о том, что иммунизация может ускорять клиренс вируса и снижать его влияние на половые клетки, однако необходимы длительные проспективные исследования для подтверждения этого эффекта на популяционном уровне.

В совокупности представленные исследования демонстрируют, что ВПЧ следует рассматривать как многофакторный агент, оказывающий влияние на несколько критических этапов репродуктивного процесса — от созревания гамет до имплантации и формирования ранней плаценты. Эти данные подчёркивают необходимость пересмотра существующих диагностических подходов и укрепления междисциплинарного взаимодействия между специалистами по репродуктивной медицине, инфекционным болезням и общественному здравоохранению, а также дают дополнительные аргументы в пользу широкого внедрения гендерно независимой вакцинопрофилактики ВПЧ-инфекции.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Исследование выполнено без привлечения внешнего финансирования.

Литература

1. World Health Organization. Sexually transmitted infections (STIs). WHO Fact Sheet. 2025. Available at: <https://www.who.int> (accessed 28 March 2025).
2. Guiton R., Drevet J.R. Viruses, bacteria and parasites: Infection of the male genital tract and fertility. *Basic and Clinical Andrology*. 2023;33:19. DOI:10.1186/s12610-023-00181-z.
3. Komaroff A.L., Rizzo R., Ecker J.L. Human Herpesviruses 6A and 6B in Reproductive Diseases. *Frontiers in Immunology*. 2021;12:648945. DOI:10.3389/fimmu.2021.648945.
4. Gomes P.R.C., Rodrigues da Rocha M.D., Coelho F.A.R., Lira J.A.S.P., Carmo R.R.S., Nascimento H.M.S., et al. Alterations of the male and female reproductive systems induced by COVID-19. *Wiener Klinische Wochenschrift*. 2021;133(21–22):966–972. DOI:10.1007/s00508-021-01931-y.
5. Tian Q., Jin S., Zhang G., Liu Y., Liu J., Tang X., et al. Assessing vaginal microbiome through Vaginal Microecology Evaluation System as a predictor for in vitro fertilization outcomes. *Frontiers in Endocrinology*. 2024;15:1380187. DOI:10.3389/fendo.2024.1380187.
6. Chenafi-Adham S., Boussetta-Charfi O., Pillet S., Bourlet T. Impact of Human Papillomavirus (HPV) on Male and Female Fertility. *Pathogens*. 2024;13(12):1076. DOI:10.3390/pathogens13121076.
7. World Health Organization. Global strategy to accelerate the elimination of cervical cancer as a public health problem. WHO; 2020.
8. World Health Organization. Human papillomavirus vaccines: WHO position paper (2022 update). *Weekly Epidemiological Record*. 2022;97(50):645–672.
9. Fakor F., Gashti N.G., Fallah A.H., Kabodmehri R., Sourouri Z.R., Hasanzadi A., et al. Risk of decreased ovarian reserve in women with HPV infection and cervical lesions. *Health Science Reports*. 2023;6:e1343. DOI:10.1002/hsr.2.1343.
10. Ramos E.D.S.F., da Silva Couto R., Tozetto-Mendoza T.R., Bortoletto P., Barbosa E.M.G., Ferreira N.E., et al. Characterization of multiple human papillomavirus types in the human vagina following ovarian hormonal stimulation. *Virology Journal*. 2024;21:229. DOI:10.1186/s12985-024-02167-3.
11. Kristensen T.S., Foldager A., Laursen A.S.D., Mikkelsen E.M. Sexually transmitted infections and female fertility: a scoping review. *Sexual & Reproductive Healthcare*. 2025;43:101067. DOI:10.1016/j.srhc.2025.101067.
12. Pebdeni P.H., Saffari F., Mollaei H.R., Mirshekari T.R., Sadat R.H., Habibzadeh V., et al. Increased Risk of Infertility in Women Infected with Human Papillomavirus. *Journal of Reproduction and Infertility*. 2023;24:188–197.
13. Zullo F., Fiano V., Gillio-Tos A., Leoncini S., Nesi G., Macri L., et al. Human papillomavirus infection in women undergoing in-vitro fertilization: Effects on embryo development kinetics and live birth rate. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2023;21:39. DOI:10.1186/s12958-023-01075-y.
14. Ardekani O.S., Letafati A., Dehkordi S.E., Farahani A.V., Bahari M., Mahdavi B., et al. Human papillomavirus infection and reproductive outcomes: A comprehensive clinical analysis. *European Journal of Medical Research*. 2025;30:339. DOI:10.1186/s40001-025-02605-4.
15. Sun X., Lan Y., Wang N. Human papillomavirus infection in males: implications for fertility, assisted reproductive outcomes, and vaccination strategies. *Virology Journal*. 2025;22:209. DOI:10.1186/s12985-025-02833-4.

16. Moreno-Sepulveda J., Rajmil O. Seminal human papillomavirus infection and reproduction: A systematic review and meta-analysis. *Andrology*. 2021;9:478–502. DOI:10.1111/andr.12948.
17. Garolla A., Mereu D., Pizzol D., Yon D.K., Rahmati M., Soysal P., et al. Papillomavirus infection and male infertility: a systematic review and meta-analysis. *Health Science Reports*. 2024;7:e70048. DOI:10.1002/hsr.70048.
18. Olivera C., Paira D.A., Olmedo A., Olmedo J.J., Tissera A.D., Molina R.I., et al. Impact of high-risk and low-risk human papillomavirus infections on the male genital tract: effects on semen inflammation and sperm quality. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2024;14:1420307. DOI:10.3389/fcimb.2024.1420307.
19. Zhaffal M., Salame A. Semen HPV shedding in males: frequency, clinical significance, and reproductive outcomes. *Middle East Fertility Society Journal*. 2023;28:6. DOI:10.1186/s43043-023-00131-z.
20. Weinberg M., Nahshon C., Feferkorn I., Bornstein J. HPV in semen as a risk factor for poor IVF outcomes: systematic review and meta-analysis. *Fertility and Sterility*. 2020;113(5):955–969.e4. DOI:10.1016/j.fertnstert.2020.01.010.
21. Jaworek H., Koudelakova V., Oborna I., Zborilova B., Brezinova J., Ruzickova D., et al. Impact of HPV infection on semen parameters and reproductive outcomes. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2021;19:156. DOI:10.1186/s12958-021-00840-y.
22. Foresta C., Noventa M., De Toni L., Gizzo S., Garolla A. HPV-DNA sperm infection and infertility. *Andrology*. 2015;3:163–173. DOI:10.1111/andr.284.
23. Das S., Doss C.G.P., Fletcher J., Kannangai R., Abraham P., Ramanathan G. Impact of HPV on human reproductive health: updated review. *Journal of Medical Virology*. 2023;95(4):e28697. DOI:10.1002/jmv.28697.
24. Tramontano L., Sciorio R., Bellaminutti S., Esteves S.C., Petignat P. Impact of HPV on infertility and ART outcomes. *Reproductive Biology*. 2023;23:100753. DOI:10.1016/j.repbio.2023.100753.
25. Bai M., Sun D., Shu J., Wei D., Yuan M., Yuan Z., et al. ART failure and intrauterine HPV detection through spent embryo transfer media. *Journal of Medical Virology*. 2024;96(3):e29468. DOI:10.1002/jmv.29468.
26. Carullo G., Renteria S.U., Basili L., Marinello D., Di Stefano G., Mondini I., et al. Male and female HPV infection and ART outcomes: prevalence to obstetric results. *Journal of Medical Virology*. 2024;96(10):e70011. DOI:10.1002/jmv.70011.
27. Garolla A., Graziani A., Grande G., Ortolani C., Ferlin A. Papillomavirus infection and male infertility: systematic review. *Health Science Reports*. 2024;7(5):e70048. DOI:10.1002/hsr.70048.
28. Niyibizi J., Zanré N., Mayrand M.-H., Trottier H. Maternal HPV infection and adverse pregnancy outcomes: meta-analysis. *Journal of Infectious Diseases*. 2020;221:1925–1937. DOI:10.1093/infdis/jiaa054.
29. Wu D., Zheng J., Hu Y., Guo Z., Zhang J., Sun L., et al. HPV infection and premature rupture of membranes: systematic review. *Annals of Palliative Medicine*. 2021;10(10):10735–10743.
30. Kovács D.P., Szabó A., Hegyi P., Bánhidó F. HPV and preterm delivery: a systematic review. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 2024;103(11). DOI:10.1111/aogs.14913.
31. Popescu S.D., Boianțiu A., Sima R.-M., Vladareanu R. Maternal HPV infection and adverse pregnancy outcomes: systematic review. *Diagnostics*. 2022;12(6):1471. DOI:10.3390/diagnostics12061471.
32. Ибишев Х.С., Рябенченко Н.Н., Магомедов Г.А. Идиопатическое мужское бесплодие и ВПЧ. *Вестник урологии*. 2019;7(2):51–58. DOI:10.21886/2308-6424-2019-7-2-51-58.
33. Каприн А.Д., Аполихин О.И., Сивков А.В. и др. Междисциплинарный подход к улучшению репродуктивного здоровья. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2022;21(1):103–109. DOI:10.31631/2073-3046-2022-21-1-103-109.
34. Башмакова Н.В., Осипенко А.А., Лисовская Т.В., Макутина В.А. Папилломавирусная инфекция и репродуктивная функция. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2017;11(3):28–33. DOI:10.18565/aig.2017.9.28-33.
35. Sun H., Tang X., Tong L., Liu Q., Kuang W., Wang W., et al. HPV and sperm: retrospective analysis. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2025;15:1620953. DOI:10.3389/fcimb.2025.1620953.
36. Notari T., Buttà M., Serra N., Sucato A., Rizzo G., Capra G., Bosco L. HPV and male infertility following WHO 2021 criteria. *Scientific Reports*. 2024;14:27422. DOI:10.1038/s41598-024-79047-1.
37. Sucato A., Butta M., Bosco L., Di Gregorio L., Perino A., Capra G. Human Papillomavirus and Male Infertility: What Do We Know? *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24:17562. DOI:10.3390/ijms242417562.
38. Габидулина Р.И., Эгамбердиева Л.Д., Аслан Г.С., Покровская Ю.С. Влияние ВПЧ на ВРТ. Женское здоровье и репродукция. 2024;2(63). DOI:10.31550/2712-8598-2024-2-6-ZhZiR.
39. Зароченцева Н.В., Краснополянская К.В., Исакова К.М., Башанкаева Ю.Н. ЭКО при ВПЧ. Проблемы репродукции. 2021;27(4):108–116. DOI:10.17116/repro202127041108.
40. Ardekani, O.S., Letafati, A., Dehkordi, S.E. et al. From infection to infertility: a review of the role of human papillomavirus-induced oxidative stress on reproductive health and infertility. *Eur J Med Res* 30, 339 (2025). <https://doi.org/10.1186/s40001-025-02605-4>
41. Garolla A, De Toni L, Bottacin A, Valente U, De Rocco Ponce M, Di Nisio A, Foresta C. Human Papillomavirus Prophylactic Vaccination improves reproductive outcome in infertile patients with HPV semen infection: a retrospective study. *Sci Rep*. 2018 Jan 17;8(1):912. doi: 10.1038/s41598-018-19369-z. PMID: 29343824; PMCID: PMC5772512.
42. Agarwal A, Aponte-Mellado A, Premkumar BJ, Shaman A, Gupta S. The effects of oxidative stress on female reproduction: a review. *Reprod Biol Endocrinol*. 2012;10:49.
43. Muscianisi F, De Toni L, Giorato G, Carosso A, Foresta C, Garolla A. Is HPV the Novel Target in Male Idiopathic Infertility? A Systematic Review of the Literature. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Mar 8;12:643539. doi: 10.3389/fendo.2021.643539. PMID: 33763033; PMCID: PMC7982954.
44. Das, S.; Doss, C.G.P.; Fletcher, J.; Kannangai, R.; Abraham, P.; Ramanathan, G. The impact of human papilloma virus on human reproductive health and the effect on male infertility: An updated review. *J. Med. Virol.* 2023, 95, e28697

References

1. World Health Organization. Sexually transmitted infections (STIs). WHO Fact Sheet. 2025. Available at: <https://www.who.int> (accessed 28 March 2025).
2. Guiton R., Drevet J.R. Viruses, bacteria and parasites: Infection of the male genital tract and fertility. *Basic and Clinical Andrology*. 2023;33:19. DOI:10.1186/s12610-023-00181-z.
3. Komaroff A.L., Rizzo R., Ecker J.L. Human Herpesviruses 6A and 6B in Reproductive Diseases. *Frontiers in Immunology*. 2021;12:648945. DOI:10.3389/fimmu.2021.648945.
4. Gomes P.R.C., Rodrigues da Rocha M.D., Coelho F.A.R., Lira J.A.S.P., Carmo R.R.S., Nascimento H.M.S., et al. Alterations of the male and female reproductive systems induced by COVID-19. *Wiener Klinische Wochenschrift*. 2021;133(21–22):966–972. DOI:10.1007/s00508-021-01931-y.

5. Tian Q., Jin S., Zhang G., Liu Y., Liu J., Tang X., et al. Assessing vaginal microbiome through Vaginal Microecology Evaluation System as a predictor for in vitro fertilization outcomes. *Frontiers in Endocrinology*. 2024;15:1380187. DOI:10.3389/fendo.2024.1380187.
6. Chenafi-Adham S., Boussetta-Charfi O., Pillet S., Bourlet T. Impact of Human Papillomavirus (HPV) on Male and Female Fertility. *Pathogens*. 2024;13(12):1076. DOI:10.3390/pathogens13121076.
7. World Health Organization. Global strategy to accelerate the elimination of cervical cancer as a public health problem. WHO; 2020.
8. World Health Organization. Human papillomavirus vaccines: WHO position paper (2022 update). *Weekly Epidemiological Record*. 2022;97(50):645–672.
9. Fakor F., Gashti N.G., Fallah A.H., Kabodmehri R., Sourouri Z.R., Hasanzadi A., et al. Risk of decreased ovarian reserve in women with HPV infection and cervical lesions. *Health Science Reports*. 2023;6:e1343. DOI:10.1002/hsr2.1343.
10. Ramos E.D.S.F., da Silva Couto R., Tozetto-Mendoza T.R., Bortoletto P., Barbosa E.M.G., Ferreira N.E., et al. Characterization of multiple human papillomavirus types in the human vagina following ovarian hormonal stimulation. *Virology Journal*. 2024;21:229. DOI:10.1186/s12985-024-02167-3.
11. Kristensen T.S., Foldager A., Laursen A.S.D., Mikkelsen E.M. Sexually transmitted infections and female fertility: a scoping review. *Sexual & Reproductive Healthcare*. 2025;43:101067. DOI:10.1016/j.srh.2025.101067.
12. Pebdeni P.H., Saffari F., Mollaei H.R., Mirshekari T.R., Sadat R.H., Habibzadeh V., et al. Increased Risk of Infertility in Women Infected with Human Papillomavirus. *Journal of Reproduction and Infertility*. 2023;24:188–197.
13. Zullo F., Fiano V., Gillio-Tos A., Leoncini S., Nesi G., Macri L., et al. Human papillomavirus infection in women undergoing in-vitro fertilization: Effects on embryo development kinetics and live birth rate. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2023;21:39. DOI:10.1186/s12958-023-01075-y.
14. Ardekani O.S., Letafati A., Dehkordi S.E., Farahani A.V., Bahari M., Mahdavi B., et al. Human papillomavirus infection and reproductive outcomes: A comprehensive clinical analysis. *European Journal of Medical Research*. 2025;30:339. DOI:10.1186/s40001-025-02605-4.
15. Sun X., Lan Y., Wang N. Human papillomavirus infection in males: implications for fertility, assisted reproductive outcomes, and vaccination strategies. *Virology Journal*. 2025;22:209. DOI:10.1186/s12985-025-02833-4.
16. Moreno-Sepulveda J., Rajmil O. Seminal human papillomavirus infection and reproduction: A systematic review and meta-analysis. *Andrology*. 2021;9:478–502. DOI:10.1111/andr.12948.
17. Garolla A., Mereu D., Pizzol D., Yon D.K., Rahmati M., Soysal P., et al. Papillomavirus infection and male infertility: a systematic review and meta-analysis. *Health Science Reports*. 2024;7:e70048. DOI:10.1002/hsr2.70048.
18. Olivera C., Paira D.A., Olmedo A., Olmedo J.J., Tissiera A.D., Molina R.I., et al. Impact of high-risk and low-risk human papillomavirus infections on the male genital tract: effects on semen inflammation and sperm quality. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2024;14:1420307. DOI:10.3389/fcimb.2024.1420307.
19. Zhaffal M., Salame A. Semen HPV shedding in males: frequency, clinical significance, and reproductive outcomes. *Middle East Fertility Society Journal*. 2023;28:6. DOI:10.1186/s43043-023-00131-z.
20. Weinberg M., Nahshon C., Feferkorn I., Bornstein J. HPV in semen as a risk factor for poor IVF outcomes: systematic review and meta-analysis. *Fertility and Sterility*. 2020;113(5):955–969.e4. DOI:10.1016/j.fertnstert.2020.01.010.
21. Jaworek H., Koudelakova V., Oborna I., Zborilova B., Brezinova J., Ruzickova D., et al. Impact of HPV infection on semen parameters and reproductive outcomes. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2021;19:156. DOI:10.1186/s12958-021-00840-y.
22. Foresta C., Noventa M., De Toni L., Gizzo S., Garolla A. HPV-DNA sperm infection and infertility. *Andrology*. 2015;3:163–173. DOI:10.1111/andr.284.
23. Das S., Doss C.G.P., Fletcher J., Kannangai R., Abraham P., Ramanathan G. Impact of HPV on human reproductive health: updated review. *Journal of Medical Virology*. 2023;95(4):e28697. DOI:10.1002/jmv.28697.
24. Tramontano L., Sciorio R., Bellaminutti S., Esteves S.C., Petignat P. Impact of HPV on infertility and ART outcomes. *Reproductive Biology*. 2023;23:100753. DOI:10.1016/j.repbio.2023.100753.
25. Bai M., Sun D., Shu J., Wei D., Yuan M., Yuan Z., et al. ART failure and intrauterine HPV detection through spent embryo transfer media. *Journal of Medical Virology*. 2024;96(3):e29468. DOI:10.1002/jmv.29468.
26. Carullo G., Renteria S.U., Basili L., Marinello D., Di Stefano G., Mondini I., et al. Male and female HPV infection and ART outcomes: prevalence to obstetric results. *Journal of Medical Virology*. 2024;96(10):e70011. DOI:10.1002/jmv.70011.
27. Garolla A., Graziani A., Grande G., Ortolani C., Ferlin A. Papillomavirus infection and male infertility: systematic review. *Health Science Reports*. 2024;7(5):e70048. DOI:10.1002/hsr2.70048.
28. Niyibizi J., Zanré N., Mayrand M.-H., Trottier H. Maternal HPV infection and adverse pregnancy outcomes: meta-analysis. *Journal of Infectious Diseases*. 2020;221:1925–1937. DOI:10.1093/infdis/jiaa054.
29. Wu D., Zheng J., Hu Y., Guo Z., Zhang J., Sun L., et al. HPV infection and premature rupture of membranes: systematic review. *Annals of Palliative Medicine*. 2021;10(10):10735–10743.
30. Kovács D.P., Szabó A., Hegyi P., Bánhidly F. HPV and preterm delivery: a systematic review. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 2024;103(11). DOI:10.1111/aogs.14913.
31. Popescu S.D., Boianigiu A., Sima R.-M., Vladareanu R. Maternal HPV infection and adverse pregnancy outcomes: systematic review. *Diagnostics*. 2022;12(6):1471. DOI:10.3390/diagnostics12061471.
32. Ibishev H.S., Ryabenchenko N.N., Magomedov G.A. Idiopaticeskoe muzhskoe besplodie i VPCH. *Vestnik urologii*. 2019;7(2):51–58. DOI:10.21886/2308-6424-2019-7-2-51-58.
33. Kaprin A.D., Apolihin O.I., Sivkov A.V. i dr. Mezhdisciplinarnyj podhod k uluchsheniyu reproduktivnogo zdorov'ya. *Epidemiologiya i Vakcinoprofilaktika*. 2022;21(1):103–109. DOI:10.31631/2073-3046-2022-21-1-103-109.
34. Bashmakova N.V., Osipenko A.A., Lisovskaya T.V., Makutina V.A. Papillomavirusnaya infekciya i reproduktivnaya funkciya. *Akusherstvo, Ginekologiya i Reprodukciya*. 2017;11(3):28–33. DOI:10.18565/aig.2017.9.28-33.
35. Sun H., Tang X., Tong L., Liu Q., Kuang W., Wang W., et al. HPV and sperm: retrospective analysis. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2025;15:1620953. DOI:10.3389/fcimb.2025.1620953.
36. Notari T., Buttà M., Serra N., Sucato A., Rizzo G., Capra G., Bosco L. HPV and male infertility following WHO 2021 criteria. *Scientific Reports*. 2024;14:27422. DOI:10.1038/s41598-024-79047-1.
37. Sucato A., Butta M., Bosco L., Di Gregorio L., Perino A., Capra G. Human Papillomavirus and Male Infertility: What Do We Know? *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24:17562. DOI:10.3390/ijms242417562.

38. Gabidullina R.I., Egamberdieva L.D., Aslan G.S., Pokrovskaya YU.S. Vliyanie VPCH na VRT. ZHenskoe zdorov'e i reprodukcija. 2024;2(63). DOI:10.31550/2712-8598-2024-2-6-ZhZiR.
39. Zarochenceva N.V., Krasnopol'skaya K.V., Isakova K.M., Bashankaeva YU.N. EKO pri VPCH. Problemy reprodukcii. 2021;27(4):108–116. DOI:10.17116/repro202127041108.
40. Ardekani, O.S., Letafati, A., Dehkordi, S.E. et al. From infection to infertility: a review of the role of human papilloma-virus-induced oxidative stress on reproductive health and infertility. Eur J Med Res 30, 339 (2025). <https://doi.org/10.1186/s40001-025-02605-4>
41. Garolla A, De Toni L, Bottacin A, Valente U, De Rocco Ponce M, Di Nisio A, Foresta C. Human Papillomavirus Prophylactic Vaccination improves reproductive outcome in infertile patients with HPV semen infection: a retrospective study. Sci Rep. 2018 Jan 17;8(1):912. doi: 10.1038/s41598-018-19369-z. PMID: 29343824; PMCID: PMC5772512.
42. Agarwal A, Aponte-Mellado A, Premkumar BJ, Shaman A, Gupta S. The effects of oxidative stress on female reproduction: a review. Reprod Biol Endocrinol. 2012;10:49.
43. Muscianisi F, De Toni L, Giorato G, Carosso A, Foresta C, Garolla A. Is HPV the Novel Target in Male Idiopathic Infertility? A Systematic Review of the Literature. Front Endocrinol (Lausanne). 2021 Mar 8;12:643539. doi: 10.3389/fendo.2021.643539. PMID: 33763033; PMCID: PMC7982954.
44. Das, S.; Doss, C.G.P.; Fletcher, J.; Kannangai, R.; Abraham, P.; Ramanathan, G. The impact of human papilloma virus on human reproductive health and the effect on male infertility: An updated review. J. Med. Virol. 2023, 95, e28697

Авторский коллектив:

Харит Сусанна Михайловна — заведующий научно-исследовательским отделом вакцинопрофилактики и поствакцинальной патологии 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)234-68-55, e-mail: kharit-s@mail.ru

Бишманова Айнура Жусуповна — докторант 2 года образовательной программы «Медицина» Казахского национального медицинского университета им. С.Д. Асфендиярова; тел.: 8(701)266-77-86, e-mail: ainurbishmanova@gmail.com

Тихомирова Ксения Кирилловна — младший научный сотрудник научно-исследовательского отдела вакцинопрофилактики и поствакцинальной патологии Федерального научно-клинического центра инфекционных болезней; ассистент кафедры инфекционных заболеваний у детей ФП и ДПО Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета; тел.: 8(812)234-68-55, e-mail: tihksen@mail.ru



САРКОПЕНИЯ У ЛЮДЕЙ, ЖИВУЩИХ С ВИЧ: ПАТОГЕНЕЗ, ДИАГНОСТИКА, НАПРАВЛЕНИЯ КЛИНИЧЕСКОЙ СТРАТИФИКАЦИИ И ТЕРАПИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

З.А. Хохлова^{1,2}, И.И. Селин²

¹ Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей — филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, Новокузнецк, Россия

² Кемеровский государственный медицинский университет, Кемерово, Россия

Sarcopenia in people living with hiv: pathogenesis, diagnosis, clinical stratification and therapy (literature review)

Z.A. Khokhlova^{1,2}, I.I. Selin²

¹ Novokuznetsk State Institute for Advanced Medical Studies — the branch office of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Novokuznetsk, Russia

² Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia

Резюме

Саркопения у людей, живущих с вирусом иммунодефицита человека, постепенно приобретает самостоятельное клиническое значение на фоне увеличения продолжительности жизни и старения пациентских когорт. В обзоре рассматриваются распространённость и факторы риска снижения мышечной массы и силы у людей, инфицированных вирусом иммунодефицита человека, включая влияние хронической иммуноактивации, метаболических нарушений, сопутствующей патологии и антиретровирусной терапии. Обобщены данные о роли воспаления, миостеатоза, кинуренинового пути, нарушений костно-мышечной оси и факторов внешней среды. Отдельное внимание уделено действующим диагностическим подходам, адаптации логики Европейской группы по саркопении у пожилых второго пересмотра, с учётом характерных особенностей фенотипов, ассоциированных с вирусом иммунодефицита человека. Приведены сведения о клинических проявлениях саркопенического ожирения, остеосаркопении и сочетания саркопении с хрупкостью. Анализируются современные методы коррекции: тренировочные программы, нутритивные вмешательства, организационные модели ведения и возможные фармакологические подходы. Представлены данные, отражающие актуальные задачи для российской клинической практики.

Ключевые слова: саркопения, ВИЧ-инфекция, мышечная масса, хрупкость, миостеатоз, хроническое воспаление, EWGSOP2, саркопеническое ожирение.

Введение

Заболеваемость ВИЧ-инфекцией в Российской Федерации в последние годы демонстрирует нисходящий тренд. В опубликованной в 2025 г. работе Н.Н. Ладной и В.В. Покровского отмечается, что в 2024 г. в России было впервые выявлено 72 361

Abstract

Sarcopenia in people living with the human immunodeficiency virus is gradually gaining clinical significance in its own right against the background of increasing life expectancy and aging patient cohorts. The review examines the prevalence and risk factors for decreased muscle mass and strength in people infected with the human immunodeficiency virus, including the impact of chronic immunoactivation, metabolic disorders, comorbidities, and antiretroviral therapy. data on the role of inflammation, myosteatosis, kynurenin pathway, musculoskeletal axis disorders and environmental factors. Special attention is paid to the current diagnostic approaches, adaptation of the logic of the European Group on Sarcopenia in the Elderly of the second revision, taking into account the characteristic features of phenotypes associated with the human immunodeficiency virus. Information on clinical manifestations of sarcopenic obesity, osteosarcopenia and the combination of sarcopenia with fragility are given. Modern methods of correction are analyzed: training programs, nutritional interventions, organizational management models and possible pharmacological approaches. The data reflecting the current tasks for Russian clinical practice are presented.

Key words: sarcopenia, HIV infection, muscle mass, frailty, myosteatosis, chronic inflammation, EWGSOP2, sarcopenic obesity.

ВИЧ-позитивных людей — это на 11,9% меньше, чем в 2023 г. (82 180). Авторы фиксируют снижение показателя заболеваемости до 36,08 на 100 тыс. населения, что на 9,9% ниже, чем годом ранее. Вместе с тем, общее число людей, живущих с ВИЧ (ЛЖВ), продолжает расти и к концу 2024 г. увели-

чилось более чем вдвое по сравнению с 2010 г. — до 778 892 человек. На фоне этих тенденций всё более актуальной становится задача сопровождения стареющей когорты пациентов, находящихся на антиретровирусной терапии (АРТ), для своевременного реагирования на возраст-ассоциированные проблемы и поддержания качества их жизни [1].

За последние два десятилетия клиническая картина ВИЧ-инфекции сместилась от доминирования СПИД-ассоциированных событий к континууму хронических нарушений, где функциональные исходы — сила хвата, скорость ходьбы, устойчивость при повседневной активности — становятся ключевыми детерминантами качества жизни. В специализированных службах у пожилых ЛЖВ на первый план выходят падения, снижение выносливости и переломы. Так, в исследовании Jones et al. (2022) медианный возраст пациентов составил 69 лет (диапазон 53–93), 83% соответствовали критериям хрупкости по фенотипу Fried, а 29% сообщали о падениях, что подчёркивает клиническую значимость мышечно-скелетных фенотипов у этой группы [2].

Хрупкость и саркопения, хотя и пересекаются по последствиям, не являются синонимами. В когортах ЛЖВ описаны случаи синдрома хрупкости (frailty) без выраженного дефицита массы скелетной мускулатуры и, напротив, саркопения при относительно сохранённых классических критериях хрупкости [3]. Систематический обзор SeyedAlinaghi et al. (2023) показал, что распространённость саркопии у ЛЖВ на фоне длительной АРТ остаётся высокой, однако количественные оценки существенно варьируют в зависимости от применённых диагностических критериев и методов оценки мышечной массы и функции [4].

Разграничение фенотипов подкрепляется данными о биохимических осях, описывающих «ади-по-воспалительный» фон. В работе Langkilde et al. показано, что лептин, интерлейкин-6 (IL-6) и растворимый рецептор урокиназного активатора плазминогена (suPAR) отражают вклад жировой ткани, липодистрофии и низкой мышечной массы и позволяют судить о том, какой компонент — адипозный, воспалительный или мышечный — делает основной вклад в снижение физической функции у конкретного пациента [5]. Для клинициста это означает, что выбор приоритетных целей вмешательства — от коррекции массы тела до работы над качеством скелетной мускулатуры — должен опираться на сочетание функциональных тестов, оценки состава тела и профиля биомаркеров.

На этом фоне ВИЧ-ассоциированная саркопения формируется как комплексный фенотип, связывающий хроническую иммуноактивацию, метаболические сдвиги, миостеатоз, изменения костной ткани и социальные детерминанты (стиг-

ма, доступность реабилитации, физическая грамотность). Своевременная идентификация этого фенотипа и целевые интервенции — силовые тренировки, нутритивная поддержка, профилактика падений — становятся важной частью долгосрочного ведения ЛЖВ, наряду с контролем вирусной нагрузки и CD4-статуса.

Цель и методология поиска

Цель обзора — собрать и критически проанализировать современные данные о саркопии у ЛЖВ с акцентом на:

- эпидемиологию и факторы риска;
- патогенетические механизмы (включая воспаление, кинурениновый путь, миостеатоз, костно-мышечную ось);
- диагностические критерии и адаптацию логики Европейской группы по саркопии у пожилых (European Working Group on Sarcopenia in Older People, EWGSOP; пересмотр EWGSOP2) к ВИЧ-ассоциированному контексту;
- клинические фенотипы (саркопеническое ожирение, остеосаркопенический континуум, хрупкость);
- доказательные подходы к лечению и реабилитации, включая роль врача-инфекциониста и междисциплинарных моделей.

Стратегия поиска литературы

Поиск проводился в международных базах PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science и Google Scholar, а также на российских ресурсах eLIBRARY и Российский индекс научного цитирования (РИНЦ). Использовались русскоязычные и англоязычные ключевые слова и их комбинации: «саркопения», «sarcopenia», «ВИЧ-инфекция», «HIV infection», «people living with HIV», «frailty», «саркопеническое ожирение», «sarcopenic obesity», «osteosarcopenia», «bone mineral density», «chronic liver disease», «heart failure» с применением булевых операторов AND/OR и синонимичных терминов.

В обзор включались оригинальные исследования, мета-анализы, систематические и нарративные обзоры, клинические рекомендации и авторефераты диссертаций, опубликованные в 2015–2025 гг., с участием взрослых пациентов (≥18 лет). Исключались работы без рецензирования, публикации с непрозрачной методикой, а также статьи, не относящиеся к заявленной тематике (например, исключительно детские когорты или исследования в области спортивной медицины без ВИЧ-контекста). При интерпретации результатов учитывалась гетерогенность диагностических подходов: в доступных обзорах отмечено, что оценки распространённости саркопии существенно различаются в зависимости от критериев

EWGSOP/EWGSOP2, порогов для индекса аппендикулярной безжировой массы, нормированной на рост в квадрате ($ALM/height^2$), и методов измерения (двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (DXA), биоимпедансный анализ (BIA), KT/MPT, функциональные тесты).

Дополнительно анализировались национальные статистические отчёты и клинические рекомендации Минздрава РФ, а также русскоязычные источники — учебно-методические пособия, обзоры и диссертационные исследования по саркопении и ВИЧ-инфекции. Это позволило учесть российский контекст, обозначить дефицит локальных данных и сформулировать практические вопросы, релевантные для отечественной инфекционной службы и системы диспансерного наблюдения ЛЖВ.

Эпидемиология и факторы риска

Распространённость саркопении у ЛЖВ варьирует в зависимости от возраста, длительности АРТ, критериев EWGSOP/EWGSOP2 и методик измерения (DXA, BIA, функциональные тесты). Организационные решения — прежде всего телемониторинг и дистанционная реабилитация — подтверждаются данными исследований Oursler et al., описавших потенциал телемедицинских программ для поддержания функциональности у пожилых ЛЖВ, а также Jankowski et al., продемонстрировавших, что структурированные физические нагрузки изменяют состав тела и улучшают физические показатели вне зависимости от ВИЧ-статуса. Эти подходы увеличивают охват, снижают барьеры доступа к услугам и позволяют без перегрузки очных кабинетов отслеживать динамику силы, скорости ходьбы и выносливости [6–7].

На уровне системных механизмов в популяции ЛЖВ выделяется кинурениновый путь метаболизма триптофана: его активация связана с персистирующим воспалением, утомляемостью и снижением толерантности к нагрузке. На основании данных, обобщённых в обзоре Sultana et al. (2023), можно предположить, что активация кинуренинового пути ассоциируется с более низкими показателями мышечной функции, включая силу хвата и скорость ходьбы, что согласуется с результатами первичных исследований, цитируемых авторами. У взрослых ЛЖВ на АРТ отмечаются сниженные концентрации триптофана, повышение уровней кинуренина и увеличение отношения кинуренин/триптофан (Куп/Трп) как суррогата активности индоламин-2,3-диоксигеназы-1 (IDO1); при этом активация пути ассоциируется с маркерами воспаления — провоспалительными цитокинами (TNF- α R1, IL-6), более слабой силой хвата и замедленной скоростью ходьбы. Кинуренин выступает эндогенным агонистом рецептора ароматических

углеводородов (AhR); его активация способствует мышечной атрофии, усилению костной резорбции и так называемого воспалительного старения (inflammaging) [8].

Костно-мышечная ось формирует совокупный риск: у пожилых ЛЖВ низкая мышечная масса нередко сочетается с остеопорозом, что повышает вероятность падений и переломов. В исследовании Oursler et al. (2020) показано, что у взрослых ЛЖВ старшего возраста лица с низким уровнем аппендикулярной безжировой массы (ALM) имели существенно более низкую минеральную плотность кости: средний критерий минеральной плотности кости (T-score) в зоне бедра был ниже на 0,5–0,7 SD, а вероятность остеопороза была примерно в 2 раза выше по сравнению с пациентами с нормальным уровнем мышечной массы [9].

Комбинированные тренировочные программы у ЛЖВ демонстрируют двойной эффект — улучшение диагностических показателей саркопении (сила хвата, скорость ходьбы, суммарный балл краткой батареи тестов физического функционирования (SPPB)) и снижение воспалительных маркеров. В исследовании Ghayomzadeh et al. (2022) 12-недельная программа сочетанной аэробно-силовой нагрузки привела к увеличению силы хвата в среднем на 15–20%, ускорению 4-метровой ходьбы на 0,1–0,12 м/с, росту SPPB на 1–1,5 балла, а также снижению уровней IL-6 и высокочувствительного С-реактивного белка (hsCRP) на 10–25%. Такая совокупная отдача подчёркивает, что структура, периодизация и прогрессия силовой нагрузки определяют предсказуемость результата; следовательно, подобная терапия должна рассматриваться как первая линия, тогда как нутритивная и фармакологическая поддержка — стратифицироваться в зависимости от клинического профиля и отклика пациента [10].

Ведение пожилых ЛЖВ более эффективно в мультидисциплинарной модели с заранее определёнными показателями эффективности — скоростью 4-метровой ходьбы, суммарным баллом SPPB и частотой падений. Как подчёркивают Kehler et al. (2022), регулярная оценка функциональных исходов позволяет своевременно выявлять траектории ухудшения и корректировать объём вмешательств. Фармакологические модификаторы следует рассматривать дифференцированно: данные пилотного исследования Cárdenas et al. (2023) демонстрируют сигнал о возможном половом различии: у мужчин наблюдалось сохранение мышечной массы и функции на фоне приёма статинов, тогда как у женщин аналогичного эффекта не отмечено. Это может отражать половое различие в метаболизме статинов и тканевом ответе на терапию и служит аргументом против унифицированных схем без учёта пола, а также

в пользу приоритета немедикаментозных мер с доказанной эффективностью — прежде всего структурированных тренировочных программ [11, 12].

Отдельный вопрос связан с фармакологической коррекцией дефицита витамина D. В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом клиническом исследовании Muhihi et al. (2022) показано, что у лиц, начавших АРТ на фоне недостаточности 25(ОН)D, длительная схема высокодозного холекальциферола (нагрузочная доза с последующим ежедневным приёмом в течение года) не привела к снижению риска прогрессирования ВИЧ-инфекции или смерти, не повлияла на частоту несупрессированной вирусной нагрузки, выраженную потерю массы тела и частоту сопутствующих заболеваний и депрессии [13]. Эти результаты показывают, что даже при выявленном дефиците витамина D его коррекция не обеспечивает быстрого и выраженного улучшения «жёстких» клинических исходов и должна рассматриваться как вспомогательный элемент модификации воспалительного и метаболического фона, тогда как базой ведения ВИЧ-ассоциированной саркопении остаются структурированные физические тренировки и нутритивная поддержка.

Эпидемиологические данные из разных систем здравоохранения подтверждают универсальность проблемы: в когортах ЛЖВ старше 40 лет фиксируется высокая доля фенотипа «хрупкость/саркопения», особенно при сочетании коморбидности и низкой физической активности. В исследовании Houssein et al. (2022) на турецкой когорте ЛЖВ старше 40 лет показано, что признаки хрупкости и саркопении выявляются уже до традиционного «гериатрического» порога, что обосновывает необходимость более раннего скрининга [14]. В этих условиях оправдано использование опросника SARC-F (Strength, Assistance with walking, Rising from a chair, Climbing stairs, Falls — инструмент первичной оценки риска саркопении, включающий 5 функциональных доменов) и его модифицированной версии SARC-CalF (SARC-F с добавлением измерения окружности икроножной мышцы), а также измерения кистевой силы и 4-метровой скорости ходьбы в качестве базовых инструментов. В той же логике систематические обзоры и аналитические работы, обобщённые Bonato et al. (2020), подчёркивают, что хорошо структурированные силовые и смешанные тренировочные программы не только компенсируют уже имеющееся снижение функции, но и профилактически сдерживают дальнейший спад, снижая риск формирования выраженного фенотипа «хрупкость/саркопения» [15].

Ко-инфекция вируса гепатита С (HCV) у мужчин усиливает липодистрофию и ухудшает качество мышц, что требует более раннего функционального скрининга, быстрого запуска силовых

и баланс-программ и тесной координации с гепатологом. В исследовании Barbu et al. (2022) показано, что мужчины с коинфекцией HIV/HCV имеют более выраженные изменения состава тела — снижение качественных параметров мышц и усиление жировой инфильтрации — по сравнению с моноинфекциями [16]. Многоцентровые оценки Martins et al. (2024) подтверждают высокую распространённость саркопении среди ЛЖВ и выделяют возраст, иммунный статус и метаболические нарушения как независимые предикторы мышечно-скелетного дефицита. Эти данные поддерживают организационные решения в пользу рутинного скрининга в диспансерах и оправдывают более раннее включение функциональных тестов в стандартные маршруты наблюдения [17].

Помимо расстройств нутритивного статуса, хронической воспалительной активности и метаболических нарушений, сам гепатит С выступает независимым фактором снижения мышечной массы. В многоцентровом исследовании Gowda et al. (2016) показано, что у пациентов с ко-инфекцией ВИЧ/вирусный гепатит вероятность низкой мышечной массы была в 2—3,5 раза выше по сравнению как с изолированной ВИЧ-инфекцией, так и с моноинфекцией вирусными гепатитами и контрольной группой [18]. Авторы подчёркивают, что сочетание 2 хронических вирусных инфекций формирует устойчивый воспалительный и метаболический фон с более выраженной потерей скелетной мускулатуры.

Патогенез

Физиологическая основа эффективности тренировок при ВИЧ-ассоциированной саркопении включает усиление митохондриального биогенеза через активацию коактиватора γ -1, активируемого пролифератором пероксисом (PGC-1 α), стимуляцию анаболических путей механистической мишени рапамицина (mTOR), снижение экспрессии катаболических лигаз, мышечный RING-finger белок-1 (MuRF1) и убиквитин-лигазы E3 Atrogin-1, а также улучшение чувствительности к инсулину. Как отмечают Deminice et al. (2022), такая перестройка метаболизма повышает способность мышц отвечать на физическую нагрузку приростом силы и мощности, что делает функциональные тесты надёжными индикаторами клинического улучшения [19].

На популяционном уровне ВИЧ у взрослых и пожилых людей связан с инвалидизацией и снижением бытовой активности. В исследовании Debeaudrap et al. (VIRAGE) показано, что у средневозрастных и старших ЛЖВ чаще формируются ограничения в повседневной деятельности, при этом клиничко-биологические факторы переплетаются с социальными детерминантами — стигмой,

доступностью реабилитации, дефицитом физической грамотности [20].

Высокая распространённость саркопении у ЛЖВ отражает устойчивый катаболический сдвиг, поддерживаемый хроническим воспалением, миостеатозом и инсулинорезистентностью. Данные Echeverría et al. демонстрируют значимую долю саркопении даже у пациентов на стабильной терапии, что формирует низкий порог к функциональным потерям при дополнительных стрессорах — сопутствующих инфекциях, госпитализациях, обострении коморбидности [21].

Иммунологические индикаторы старения дополняют картину. В работе Serrano-Villar et al. низкое соотношение CD4:CD8 при вирусной супрессии ассоциировано с возраст-ассоциированными заболеваниями и функциональным спадом, выступая маркёром стойкой иммуноактивации и Т-клеточного «истощения» [22]. Включение этого показателя в расширенную стратификацию риска помогает выделять пациентов, которым показана более плотная программа наблюдения и ранняя реабилитация.

Дополнительные данные о связи статуса витамина D с иммунной дисрегуляцией у ЛЖВ приводят Currò M. et al. (2020): у ВИЧ-инфицированных пациентов на АРТ более низкие уровни 25(OH D) ассоциируются с повышенной экспрессией провоспалительных цитокинов (TNF- α , IFN- γ) и нарушением аутофагии в мононуклеарах периферической крови — снижением транскрипции митохондриального белка 1A/1B-связанного белка лёгкой цепи 3 (LC3), белка, связанного с аутофагией (ATG5), и белка-инициатора формирования аутофагосомы (BECN1), при одновременном повышении экспрессии трансглутаминазы-2 (TGM2) — фермента, участвующего в регуляции апоптоза, воспаления и аутофагии [23]. Эти результаты дополняют концепцию inflammaging при ВИЧ-инфекции, указывая на дефицит витамина D как на фактор, поддерживающий хроническое воспаление и функциональную неполноценность иммунных клеток у ЛЖВ, хотя причинно-следственные связи требуют дальнейшего изучения.

Генетически детерминированная митохондриальная уязвимость также влияет на фенотип: Erlandson et al. (2020) выявили связь отдельных гаплогрупп мтДНК с хрупкостью у ЛЖВ, что указывает на различия в биоэнергетике, модифицирующие утомляемость и восстановление [24].

Связь низкой мышечной массы бедра с коронарным стенозом подчёркивает системность риска: в исследовании Tibuakuu et al. низкий объём мышц бедра ассоциировался с наличием коронарного стеноза [25]. Саркопения таким образом сопряжена с эндотелиальной дисфункцией и метаболическими нарушениями, поэтому профи-

лактика падений и переломов должна сочетаться с кардиометаболической профилактикой — контролем массы тела, артериального давления, липидов и гликемии на фоне тренировок.

Влияние антиретровирусной терапии на формирование мышечно-скелетного фенотипа у ЛЖВ носит многокомпонентный характер и дополняет воспалительные, метаболические и трофические механизмы саркопении. На фоне длительной АРТ отмечается сдвиг в распределении безжировой и жировой массы, который определяется как классом препаратов, так и исходным иммунным статусом. В исследовании Konishi et al. (2022), проведённом среди мужчин старше 60 лет, продемонстрировано, что частота саркопении и пре-саркопении составляет 10,3% и 16,1% соответственно, а скрытое ожирение выявляется почти у половины пациентов, что подчёркивает фенотип нормального ИМТ при выраженном нарушении качества мышцы. Применение схем на основе тенофовира алафенамида (ТАФ) ассоциировано с более высокими показателями скелетной мышечной массы и индекса скелетной мышечной массы (SMI) по сравнению с режимами без ТАФ, что указывает на возможность частичной модификации мышечной траектории выбором АРТ. Однако параллельный рост жировой массы, включая висцеральную, формирует предпосылки для саркопенического ожирения — фенотипа, при котором структурный компонент мышцы частично улучшается, но функциональная отдача остаётся недостаточной [26].

У женщин пременопаузального возраста ВИЧ-инфекция сопровождается изменением состава тела и снижением минеральной плотности кости (BMD), формируя остеосаркопенический континуум. Исследования Dutta et al. показывают связь ВИЧ с ухудшением минеральной плотности кости и изменением структуры тела уже в этой возрастной группе [27].

Данные по пожилым когортам Китая, представленные Peng et al., подчёркивают универсальность механизмов: возраст и коморбидность на фоне ВИЧ-инфекции ускоряют развитие саркопении вне зависимости от культурно-организационного контекста [28].

Даже при сопоставимых средних показателях состава тела у ЛЖВ чаще фиксируется повышенный воспалительный фон при схожей массе и базовой функции. В работе Wallet et al. описаны пациенты, у которых выраженная иммуноактивация сочетается с относительно сохранённым составом тела и функциональными показателями [29]. Этот феномен подкрепляет необходимость углублённой визуализации качества мышцы и расширенных панелей воспалительных маркёров, когда клинические жалобы «сильнее» чисел.

Учитывая многокомпонентный характер ВИЧ-ассоциированной саркопении, диагностический подход должен одновременно отражать структурный, функциональный и воспалительный компоненты, что реализуется в алгоритме EWGSOP2 с адаптацией под популяцию ЛЖВ.

Диагностика (логика EWGSOP2, адаптация под ВИЧ) в мировой практике

Диагностический маршрут следует EWGSOP2: скрининг → подтверждение снижения силы → верификация дефицита массы/качества мышцы → стадирование по физической функции. Практически это означает: на первом визите — краткий скрининговый опросник (SARC-F) или его модифицированная версия SARC-CalF, кистевая сила и 4-метровая скорость ходьбы; при любом сомнительном или положительном результате — в тот же день либо на ближайшем визите выполнить тест «Вставание со стула» и назначить инструментальную оценку состава тела. Длительные супервизированные программы реабилитации, описанные, в частности, da Silva Paes et al., помогают дисциплинировать регулярные объективные измерения (кистевая сила, 4-метровая скорость, тест «Вставание со стула» (chair-stand test), превращая их в точки контроля отклика и триггеры коррекции плана [30].

Когда клиническое впечатление расходится с первичными метриками, приоритет следует отдавать оценкам качества мышцы: компьютерной и магнитно-резонансной томографии для верификации миостеатоза и межмышечного жира, а также валидированным ультразвуковым протоколам (толщина и эхогенность прямой мышцы бедра, ширина фасциальных слоёв). Обзор неинвазивных методов Ditzemberger et al. подчёркивает, что именно качество мышцы (эхогенность, жировая инфильтрация, плотность) нередко лучше предсказывает падения и функциональный спад, чем суммарная масса [31]. Следовательно, у ЛЖВ с нормальным ALM и подозрением на саркопеническое ожирение углублённая визуализация обоснована и влияет на тактику.

У мужчин среднего возраста детерминанты мышечной массы включают возраст, оси тестостерон — SHBG — витамин D (глобулин, связывающий половые гормоны), показатели углеводно-липидного обмена и поведенческие факторы (уровень активности, курение, питание). Исследование Xu et al. (2024) демонстрирует значимость этих осей для скелетной массы у мужчин, живущих с ВИЧ [32]. Для клинициста это переводится в минимальную лабораторную панель, дополняющую SARC-F, кистевую силу и ALM/height²: общий/свободный тестостерон (с SHBG), витамин D и базовые метаболические параметры.

Скрининговые инструменты требуют настройки под контекст ЛЖВ. Сравнение SARC-F и SARC-CalF в этой популяции в работе Vieira, Ximenez, Spexoto показывает различия по согласованности и ассоциациям с риском; в условиях ограниченных ресурсов рационально выбирать инструмент с меньшей долей ложноотрицательных результатов, добавляя окружность голени для повышения чувствительности [33]. Введение SARC-CalF как надстройки к SARC-F повышает вероятность раннего выявления, когда вмешательства наиболее эффективны и экономически оправданы.

С учётом частой нутритивной недостаточности в пожилых когортах ЛЖВ диагностический пакет целесообразно расширить оценкой белково-энергетического статуса и микронутриентов. Работы Thet et al. в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19) демонстрируют высокую распространённость мальнутриции и саркопении у пожилых ЛЖВ [34]. На практике это включает короткий нутритивный скрининг, определение витамина D и при наличии показаний обсуждение статуса омега-3 полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) на фоне оценки воспалительных маркёров низкой интенсивности. Выявление мультидефицитных профилей позволяет заранее задать траекторию нутритивной коррекции параллельно с тренировочной программой, формируя реалистичные цели по срокам и масштабу функционального прироста.

Для фенотипа саркопенического ожирения приоритет следует смещать от «сухой» массы к функциональным тестам и инструментальной оценке висцерального жира и миостеатоза. Анализ Milic et al. подчёркивает, что саркопеническое ожирение у ЛЖВ усиливает кардиоваскулярный риск [35]. На практике это означает систематическую фиксацию скорости ходьбы, показателя SPPB и силы хвата как первичных целей и в качестве вторичных — окружность талии, индексы распределения жира по данным DXA/биоимпеданса и визуализации.

Лечение и реабилитация: приоритет модифицируемых факторов

Для врача-инфекциониста ведение ВИЧ-ассоциированной саркопении предполагает переход от исключительно вирусоцентричной модели к управлению модифицируемыми факторами риска — уровнем физической активности, нутритивным статусом и риском падений. Обзор Chetty и Chetty, посвящённый физической активности у пожилых ЛЖВ, подчёркивает, что регулярные упражнения безопасны, клинически значимы и воздействуют сразу на несколько доменов — мышечную силу, выносливость, равновесие, когнитивные функции и качество жизни [36]. Физи-

ческая активность должна рассматриваться как неотъемлемый компонент комплексного ведения пожилых ЛЖВ, а не факультативная рекомендация.

Отдельное место занимает аэробный компонент программы. Систематический обзор и мета-анализ O'Brien et al. показали, что у взрослых ЛЖВ аэробные тренировки (ходьба, беговая дорожка, велоэргометр и др.), выполняемые не реже 3 раз в неделю в течение 6–12 недель, ассоциируются с улучшением кардиореспираторной выносливости, повышением толерантности к нагрузке и улучшением показателей качества жизни без увеличения частоты серьёзных нежелательных явлений [37]. Практически это задаёт для врача-инфекциониста рамки: рекомендовать ЛЖВ с фенотипом саркопении регулярную аэробную нагрузку умеренной интенсивности (ориентир — «разговорный» уровень, когда пациент может говорить фразами, но не петь) по 20–40 мин не менее 2–3 раз в неделю с последующей оценкой динамики по скорости ходьбы и субъективной переносимости.

Силовые тренировки представляют собой ключевой инструмент именно для мышечно-скелетного фенотипа. В исследовании de Brito-Neto et al. показано, что 12-недельная программа прогрессирующей силовой тренировки у ЛЖВ приводит к значимому увеличению мышечной силы, улучшению состава тела (рост безжировой массы, снижение жировой компоненты) и сопровождается ростом числа CD4⁺-лимфоцитов [38]. Эти данные поддерживают включение структурированных силовых нагрузок в план ведения ВИЧ-ассоциированной саркопении как вмешательства с двойным эффектом — функциональным и иммунологическим.

Оптимальной с точки зрения суммарного эффекта является комбинированная модель — сочетание аэробных и силовых упражнений. Мета-анализ Pérez Chaparro et al. показал, что у ЛЖВ как аэробные, так и силовые программы по отдельности улучшают физическую функцию, показатели кардиореспираторной выносливости и качество жизни; наибольший эффект наблюдается при комбинированных протоколах, где оба компонента присутствуют в структуре одной программы [39]. Это даёт инфекционисту основание рассматривать комбинированную тренировочную схему как стратегию первой линии при ВИЧ-ассоциированной саркопении: 2–3 силовые сессии в неделю, дополненные 2 аэробными днями, с индивидуальной адаптацией объёма и интенсивности с учётом возраста, коморбидности, нейропатической боли, сердечно-сосудистого риска и фенотипа (саркопеническое ожирение, остеосаркопенический континуум).

Для пожилых ЛЖВ с фенотипом хрупкости и высоким риском падений особенно показаны мультикомпонентные программы, которые вклю-

чают силу, выносливость, упражнения на равновесие и функциональные задания, приближённые к повседневной активности. В исследовании Brañas et al. (MOVING Study) 12-недельная многокомпонентная программа у пожилых пациентов с ВИЧ привела к снижению выраженности хрупкости, увеличению доли робастных пациентов и сохранению мышечной массы [40]. На уровне исходов зафиксированы улучшения по ключевым функциональным показателям — скорости ходьбы, суммарному баллу SPPB, тесту «Вставание со стула». В практической работе врач-инфекционист может использовать SPPB, 4-метровую скорость ходьбы и частоту падений как показатели эффективности реабилитации, иницируя направление в отделение лечебной физкультуры/реабилитационную службу и координируя междисциплинарную команду (реабилитолог, физиотерапевт, нутрициолог).

Исходя из анализа изученной литературы, с позиций врача-инфекциониста приоритет модифицируемых факторов при ВИЧ-ассоциированной саркопении заключается в систематическом назначении и сопровождении программы физической активности:

- аэробный компонент как доказанный, безопасный и доступный инструмент улучшения выносливости и качества жизни [37];
- силовые тренировки как основа профилактики и лечения дефицита мышечной массы и силы с потенциальной иммунологической отдачей [38];
- комбинированные протоколы как предпочтительная стратегия первой линии для большинства пациентов [39];
- мультикомпонентные программы для пожилых ЛЖВ с акцентом на снижение хрупкости, сохранение мышечной массы и улучшение SPPB и скорости ходьбы [40].

Российский контекст: реалистичные шаги внедрения

В отечественной практике скрининг саркопении у ЛЖВ остаётся фрагментарным: SARC-F/SARC-CalF и кистевая динамометрия применяются непоследовательно, доступ к DXA и углублённой визуализации ограничен, а маршрутизация между инфекционной службой, реабилитацией и эндокринологией нередко неформальна. Российские обзоры Хорошилова И.Е. подчёркивают необходимость простых, стандартизованных алгоритмов диагностики и лечения саркопении [41]. Реалистичный стартовый пакет для лечебно-профилактических учреждений (ЛПУ) может включать: на диспансерном приёме у ЛЖВ от 40–50 лет — SARC-F (или SARC-CalF), кистевую силу и 4-метровую скорость ходьбы; при положительном скрининге — направление на DXA/валиди-

рованную BIA и немедленный запуск базовой силовой программы с домашними заданиями, обучением технике и телесопровождением.

Российские материалы Бондаренко А.И. подчёркивают характерный для ЛЖВ набор факторов: гиподинамия, дефициты питания и психоэмоциональные компоненты (усталость, тревога) снижают приверженность к реабилитации [42]. Практичные решения — простые домашние комплексы с постепенной прогрессией, «микросессии» в течение дня (короткие силовые блоки по 8–10 мин), визуальная обратная связь (графики силы и шагов), обучение самоконтролю и безопасной технике выполнения упражнений. Эти меры повышают удержание пациентов в программе и формируют воспроизводимую модель для региональных ЛПУ, включая учреждения без постоянного доступа к залам ЛФК. Согласно результатам отечественного клинико-лабораторного исследования, включившего 604 пациента с ВИЧ-инфекцией, среди которых детально анализировалась когорта 379 взрослых больных в стадии 4А–В с поражениями скелетно-мышечной системы и 56 детей и подростков из нозокомиального очага, подчёркнута необходимость создания специализированной инфраструктуры для системного учёта мышечно-скелетного фенотипа ЛЖВ. На основе полученных данных предложены направления стандартизации: ведение регистра ЛЖВ с модулем мышечно-скелетного здоровья, локальная валидация диагностических порогов и многоцентровые пилоты «инфекционист — реабилитолог — нутрициолог» с оценкой охвата, доли начала силовой программы, динамики SPPB и скорости ходьбы, а также частоты падений и госпитализаций [43].

Заключение

Саркопения при ВИЧ-инфекции представляет собой интегральный фенотип на пересечении хронического воспаления, миостеатоза и эндокринно-метаболических сдвигов. В клинической практике он проявляется снижением мышечной силы, скорости ходьбы и устойчивости, повышая риск падений, переломов и связанных с ними неблагоприятных исходов. В настоящее время сформулирован стандартизированный диагностический маршрут по EWGSOP2 с учётом особенностей популяции людей, живущих с ВИЧ: от чувствительного скрининга на приёме (SARC-F/SARC-CalF, кистевая сила, 4-метровая скорость ходьбы) — к подтверждению снижения силы, верификации массы и качества мышц (DXA/BIA, при необходимости — КТ/МРТ или ультразвуковая оценка) и стадированию по физической функции (SPPB, тест 6-минутной ходьбы).

В терапевтической части накоплены убедительные данные об эффективности прогрессирующих силовых тренировок, таргетированной

нутритивной поддержки (распределённый в течение дня приём белка с акцентом на лейцин, обеспечение статуса витамина D, по показаниям — омега-3 ПНЖК) и целевых программ профилактики падений. На практике эти меры дополняются оптимизацией антиретровирусной терапии и использованием телемониторинга (шаговая активность, скорость ходьбы, динамика кистевой силы) для удержания пациентов в траектории функционального улучшения. Дополнительным аргументом в пользу раннего вмешательства служат данные о сочетанном фенотипе саркопенического ожирения и сниженной минеральной плотности кости у молодых мужчин с ВИЧ, что усиливает необходимость профилактики ещё до достижения традиционного «гериатрического» возраста [44].

При этом сохраняется значительный объём нерешённых вопросов. Требуется локальная валидация порогов EWGSOP2 именно для популяции ЛЖВ (с учётом половых и возрастных подгрупп), унификация протоколов DXA и определение обязательных параметров в заключениях, а также разработка воспроизводимых ультразвуковых критериев качества мышцы для условий ограниченных ресурсов. Необходимы проспективные когортные исследования с наблюдением не менее 12 месяцев, в которых динамика силы хвата, скорости ходьбы и SPPB будет соотнесена с клиническими исходами (падения, переломы, госпитализации, смертность). Для российской практики актуальны рандомизированные оценки гибридных телереабилитационных программ с анализом экономической эффективности и факторов удержания пациентов в длительных траекториях реабилитации.

Дальнейшая персонализация ведения предполагает стратификацию по фенотипам (саркопеническое ожирение, выраженный остеопенический компонент, нейропатическая боль) с тем, чтобы масштаб усилий (интенсивность силовой нагрузки, объём аэробного компонента, нутритивные акценты) соответствовал исходному риску и ресурсам конкретного пациента.

Интеграция стандартизированных функциональных показателей в диспансерный маршрут позволяет рассматривать ВИЧ-ассоциированную саркопению как управляемую клиническую цель. Когда врач-инфекционист не ограничивается контролем вирусной нагрузки и CD4-статуса, а инициирует и регулярно переоценивает реабилитационный план на основе объективных функциональных метрик, физическая активность становится равноправным компонентом терапии, наряду с антиретровирусной терапией и коррекцией коморбидности. Такой подход задаёт предсказуемую траекторию улучшения функциональ-

ных исходов и снижает риск неблагоприятных событий, связанных с мышечно-скелетным дефицитом.

Организационно необходимы короткие модули обучения для врачей и медицинских сестёр (измерение кистевой силы, проведение SARC-F/SARC-CalF, базовая постановка упражнений), формализованная маршрутизация к «быстрым слотам» ДХА и в службы реабилитации, а также развёртывание регистров и панелей показателей: охват скринингом, доля начала силовой программы, клинически значимые изменения по скорости ходьбы и SPPB, частота падений.

Литература

1. Ладная Н. Н. Эпидемическая ситуация по инфекции, вызываемой ВИЧ, в России в 2024 г. / Н. Н. Ладная, В. В. Покровский // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. — 2025. — Т. 15, № 3. — С. 13–18. — DOI 10.18565 / epidem.2025.15.3.13-18. — EDN ZINEVW.
2. Jones H. T. et al. What problems associated with ageing are seen in a specialist service for older people living with HIV? // HIV Medicine. — 2022. — Т. 23. — № 3. — С. 259–267.
3. Rees H. C. et al. HIV-related frailty is not characterized by sarcopenia // Journal of the International Association of Providers of AIDS Care (JIAPAC). — 2016. — Т. 15. — № 2. — С. 131–134.
4. SeyedAlinaghi S. A. et al. A systematic review of sarcopenia prevalence and associated factors in people living with human immunodeficiency virus // Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle. — 2023. — Т. 14. — № 3. — С. 1168–1182.
5. Langkilde A. et al. Leptin, IL-6, and suPAR reflect distinct inflammatory changes associated with adiposity, lipodystrophy and low muscle mass in HIV-infected patients and controls // Immunity & Ageing. — 2015. — Т. 12. — № 1. — С. 9.
6. Oursler K. K. et al. Telehealth exercise intervention in older adults with HIV: protocol of a multisite randomized trial // Journal of the Association of Nurses in AIDS Care. — 2022. — Т. 33. — № 2. — С. 168–177.
7. Jankowski C. M. et al. Body composition changes in response to moderate- or high-intensity exercise among older adults with or without HIV infection // JAIDS. — 2020. — Т. 85. — № 3. — С. 340–345.
8. Sultana S. et al. The kynurenine pathway in HIV, frailty and inflammaging // Frontiers in Immunology. — 2023. — Т. 14. — С. 1244622.
9. Oursler K. K. et al. Low muscle mass is associated with osteoporosis in older adults living with HIV // AIDS Research and Human Retroviruses. — 2020. — Т. 36. — № 4. — С. 300–302.
10. Ghayomzadeh M. et al. Combined training improves the diagnostic measures of sarcopenia and decreases the inflammation in HIV-infected individuals // Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle. — 2022. — Т. 13. — № 2. — С. 1024–1035.
11. Kehler D. S. et al. Frailty in older people living with HIV: current status and clinical management // BMC Geriatrics. — 2022. — Т. 22. — № 1. — С. 919.
12. Cárdenas J. D. G. et al. Statin protects men but not women with HIV against loss of muscle mass, strength, and physical function: a pilot study // Scientific Reports. — 2023. — Т. 13. — № 1. — С. 4693.
13. Muhihi A. et al. Cholecalciferol supplementation does not affect the risk of HIV progression, viral suppression, comorbidities, weight loss, and depression among Tanzanian adults initiating antiretroviral therapy: secondary outcomes of a randomized trial // The Journal of Nutrition. — 2022. — Т. 152. — № 8. — С. 1983–1990.
14. Houssein M. et al. Frailty and sarcopenia among Turkish people aged 40 and above living with HIV // HIV Medicine. — 2022. — Т. 23. — № 10. — С. 1061–1068.
15. Bonato M. et al. The role of physical activity for the management of sarcopenia in people living with HIV // IJERPH. — 2020. — Т. 17. — № 4. — С. 1283.
16. Barbu E. C. et al. Body composition changes in men with HIV/HCV coinfection, HIV mono-infection, and HCV mono-infection // Acta Endocrinologica (Bucharest). — 2022. — Т. 18. — № 4. — С. 442.
17. Martins L. C. et al. Prevalence and associated factors related to sarcopenia in people living with HIV/AIDS // BMC Infectious Diseases. — 2024. — Т. 24. — № 1. — С. 933.
18. Gowda C. et al. Prevalence and predictors of low muscle mass in HIV/viral hepatitis coinfection // AIDS. — 2016. — Т. 30. — № 16. — С. 2519–2528.
19. Deminice R. et al. Sarcopenia related to human immunodeficiency virus: protective effects of exercise // Exercise and Sport Sciences Reviews. — 2022. — Т. 50. — № 2. — С. 73–80.
20. Debeaudrap P. et al. The association between HIV infection, disability and lifestyle activity among middle-aged and older adults: the VIRAGE study // BMC Public Health. — 2024. — Т. 24. — № 1. — С. 1549.
21. Echeverría P. et al. High prevalence of sarcopenia in HIV-infected individuals // BioMed Research International. — 2018. — 2018:5074923.
22. Serrano-Villar S. et al. The CD4:CD8 ratio is associated with markers of age-associated disease in virally suppressed HIV-infected patients // HIV Medicine. — 2014. — Т. 15. — № 1. — С. 40–49.
23. Currò M. et al. Vitamin D status modulates inflammatory response in HIV+ subjects: evidence for involvement of autophagy and TG2 expression in PBMC // International Journal of Molecular Sciences. — 2020. — Т. 21. — № 20. — С. 7558.
24. Erlandson K. M. et al. Mitochondrial DNA haplogroups and frailty in adults living with HIV // AIDS Research and Human Retroviruses. — 2020. — Т. 36. — № 3. — С. 214–219.
25. Tibuakuu M. et al. Low thigh muscle mass is associated with coronary artery stenosis // Journal of Cardiovascular Computed Tomography. — 2018. — Т. 12. — № 2. — С. 131–138.
26. Konishi K. et al. Sarcopenia among PLWH and the effect of ART on body composition // Medicine. — 2022. — Т. 101. — № 42. — e31349.
27. Dutta D. et al. Predictors of osteoporosis and body composition in asymptomatic pre-menopausal women with HIV // Indian J Med Res. — 2018. — Т. 147. — № 5. — С. 484–495.
28. Peng T. et al. Sarcopenia and association with HIV in China elderly // Medicine. — 2024. — Т. 103. — № 26. — e38532.
29. Wallet M. A. et al. Increased inflammation but similar body composition and function in older HIV-1 infected subjects // BMC Immunology. — 2015. — Т. 16. — № 1. — С. 43.
30. da Silva Paes L. et al. Effects of a 2-year supervised exercise program in HIV-infected patients // The Open AIDS Journal. — 2015. — Т. 9. — С. 80.
31. Ditzenberger G. L. et al. Non-invasive imaging of skeletal muscle quantity and quality in people with HIV: a narrative review // HIV Medicine. — 2023. — Т. 24. — № 12. — С. 1176–1189.
32. Xu Y. et al. Factors associated with skeletal muscle mass in middle-aged men living with HIV // J Cachexia Sarcopenia Muscle. — 2024. — Т. 15. — № 5. — С. 1965–1975.
33. Vieira L. C., Ximenez J. A., Spexoto M. C. B. SARC-F vs SARC-CalF in PLWH // Clinics. — 2025. — Т. 80. — 100565.

34. Thet D. et al. Malnutrition and sarcopenia in elderly people living with HIV during the COVID-19 pandemic // *Nutrients*. — 2024. — Т. 16. — № 15. — 2540.

35. Milic J. et al. Sarcopenic obesity phenotypes in HIV and implications for cardiovascular prevention // *Canadian Journal of Cardiology*. — 2023. — Т. 39. — № 11. — S359–S367.

36. Chetty L., Cobbing S., Chetty V. Physical activity and exercise for older people living with HIV: a scoping review // *HIV/AIDS — Research and Palliative Care*. — 2021. — С. 1079–1090.

37. O'Brien K. K. et al. Effectiveness of aerobic exercise for adults living with HIV: systematic review and meta-analysis using the Cochrane Collaboration protocol // *BMC infectious diseases*. — 2016. — Т. 16. — № 1. — С. 182.

38. de Brito-Neto J. G. et al. Strength training improves body composition, muscle strength and increases CD4+ T lymphocyte levels in people living with HIV/AIDS // *Infectious Disease Reports*. — 2019. — Т. 11. — № 1. — С. 7925.

39. Pérez Chaparro C. G. A. et al. Effects of aerobic and resistance exercise alone or combined on strength and hormone outcomes for people living with HIV. A meta-analysis // *PLOS One*. — 2018. — Т. 13. — № 9. — С. e0203384.

40. Brañas F. et al. A 12-week multicomponent exercise program enhances frailty by increasing robustness, improves physical performance, and preserves muscle mass in older adults with HIV: MOVING study // *Frontiers in Public Health*. — 2024. — Т. 12. — С. 1373910.

41. Хорошилов И. Е. Саркопения у больных: диагностика и перспективы лечения // *Лечащий врач*. — 2017. — № 8. — С. 36–36.

42. Бондаренко А. И. Саркопения — характерный синдром ВИЧ-инфекции // *Национальная ассоциация ученых*. — 2021. — № 65–2. — С. 6–9.

43. Бондаренко, А. И. Клинико-лабораторные проявления поражения скелетно-мышечной системы при ВИЧ-инфекции: специальность 14.01.09 «Инфекционные болезни»: диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / А. И. Бондаренко. — Волгоград, 2021. — 139 с. — EDN PXIKVL.

44. De Vincentis S. et al. Sarcopenic obesity and reduced BMD in young men with HIV: body composition and sex steroids interplay // *J Endocrinol Invest*. — 2024. — Т. 47. — № 11. — С. 2715–2730.

References

1. Ladnaya NN, Pokrovskiy VV. Epidemicheskaya situatsiya po infektsii, vyzvaemoy VICH, v Rossii v 2024 g. Epidemiologiya i Infektsionnye Bolezni. Aktual'nye Voprosy. 2025;15(3):13–18. DOI:10.18565/epidem.2025.15.3.13-18. EDN: ZINEVW. [in Russian].

2. Jones HT, et al. What problems associated with ageing are seen in a specialist service for older people living with HIV? *HIV Med*. 2022;23(3):259–67.

3. Rees HC, et al. HIV-related frailty is not characterized by sarcopenia. *J Int Assoc Provid AIDS Care*. 2016;15(2):131–4.

4. SeyedAlinaghi SA, et al. A systematic review of sarcopenia prevalence and associated factors in people living with human immunodeficiency virus. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2023;14(3):1168–82.

5. Langkilde A, et al. Leptin, IL-6 and suPAR reflect distinct inflammatory changes associated with adiposity, lipodystrophy and low muscle mass in HIV-infected patients and controls. *Immunity Ageing*. 2015;12:9.

6. Oursler KK, et al. Telehealth exercise intervention in older adults with HIV: protocol of a multisite randomized trial. *J Assoc Nurses AIDS Care*. 2022;33(2):168–77.

7. Jankowski CM, et al. Body composition changes in response to moderate- or high-intensity exercise among older adults with or without HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2020;85(3):340–5.

8. Sultana S, et al. The kynurenine pathway in HIV, frailty and inflammaging. *Front Immunol*. 2023;14:1244622.

9. Oursler KK, et al. Low muscle mass is associated with osteoporosis in older adults living with HIV. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2020;36(4):300–2.

10. Ghayomzadeh M, et al. Combined training improves diagnostic measures of sarcopenia and decreases inflammation in HIV-infected individuals. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2022;13(2):1024–35.

11. Kehler DS, et al. Frailty in older people living with HIV: current status and clinical management. *BMC Geriatr*. 2022;22:919.

12. Cárdenas JDG, et al. Statin protects men but not women with HIV against loss of muscle mass, strength and physical function: a pilot study. *Sci Rep*. 2023;13:4693.

13. Muhithi A, et al. Cholecalciferol supplementation does not affect the risk of HIV progression, viral suppression, comorbidities, weight loss or depression among Tanzanian adults initiating antiretroviral therapy. *J Nutr*. 2022;152(8):1983–90.

14. Houssein M, et al. Frailty and sarcopenia among Turkish people aged 40 and above living with HIV. *HIV Med*. 2022;23(10):1061–8.

15. Bonato M, et al. The role of physical activity for the management of sarcopenia in people living with HIV. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(4):1283.

16. Barbu EC, et al. Body composition changes in men with HIV/HCV coinfection, HIV monoinfection and HCV monoinfection. *Acta Endocrinol (Buchar)*. 2022;18(4):442–9.

17. Martins LC, et al. Prevalence and associated factors related to sarcopenia in people living with HIV/AIDS. *BMC Infect Dis*. 2024;24:933.

18. Gowda C, et al. Prevalence and predictors of low muscle mass in HIV/viral hepatitis coinfection. *AIDS*. 2016;30(16):2519–28.

19. Deminice R, et al. Sarcopenia related to human immunodeficiency virus: protective effects of exercise. *Exerc Sport Sci Rev*. 2022;50(2):73–80.

20. Debeaudrap P, et al. The association between HIV infection, disability and lifestyle activity among middle-aged and older adults: the VIRAGE study. *BMC Public Health*. 2024;24:1549.

21. Echeverría P, et al. High prevalence of sarcopenia in HIV-infected individuals. *Biomed Res Int*. 2018;2018:5074923.

22. Serrano-Villar S, et al. The CD4:CD8 ratio is associated with markers of age-associated disease in virally suppressed HIV-infected patients. *HIV Med*. 2014;15(1):40–9.

23. Currò M, et al. Vitamin D status modulates inflammatory response in HIV+ subjects: evidence for involvement of autophagy and TG2 expression in PBMC. *Int J Mol Sci*. 2020;21(20):7558.

24. Erlandson KM, et al. Mitochondrial DNA haplogroups and frailty in adults living with HIV. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2020;36(3):214–9.

25. Tibuakuu M, et al. Low thigh muscle mass is associated with coronary artery stenosis. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2018;12(2):131–8.

26. Konishi K, et al. Sarcopenia among PLWH and the effect of ART on body composition. *Medicine (Baltimore)*. 2022;101(42):e31349.

27. Dutta D, et al. Predictors of osteoporosis and body composition in asymptomatic pre-menopausal women with HIV. *Indian J Med Res*. 2018;147(5):484–95.

28. Peng T, et al. Sarcopenia and association with HIV in the elderly population in China. *Medicine (Baltimore)*. 2024;103(26):e38532.
29. Wallet MA, et al. Increased inflammation but similar body composition and function in older HIV-1 infected subjects. *BMC Immunol*. 2015;16:43.
30. Da Silva Paes L, et al. Effects of a 2-year supervised exercise program in HIV-infected patients. *Open AIDS J*. 2015;9:80–8.
31. Ditzemberger GL, Oliveira VHF, Jankowski CM, Erlandson KM. The use of non-invasive imaging modalities for the assessment of skeletal muscle quantity and quality in people with HIV: a narrative review. *HIV Med*. 2023;24(12):1176–89.
32. Xu Y, et al. Factors associated with skeletal muscle mass in middle-aged men living with HIV. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2024;15(5):1965–75.
33. Vieira LC, Ximenez JA, Spexoto MCB. SARC-F vs SARC-CalF in PLWH. *Clinics (Sao Paulo)*. 2025;80:100565.
34. Thet D, et al. Malnutrition and sarcopenia in elderly people living with HIV during the COVID-19 pandemic. *Nutrients*. 2024;16(15):2540.
35. Milic J, et al. Sarcopenic obesity phenotypes in HIV and implications for cardiovascular prevention. *Can J Cardiol*. 2023;39(11):S359–67.
36. Chetty L, Cobbing S, Chetty V. Physical activity and exercise for older people living with HIV: a scoping review. *HIV AIDS (Auckl)*. 2021:1079–90.
37. O'Brien KK, et al. Effectiveness of aerobic exercise for adults living with HIV: systematic review and meta-analysis using the Cochrane Collaboration protocol. *BMC Infect Dis*. 2016;16:182.
38. De Brito-Neto JG, et al. Strength training improves body composition, muscle strength and increases CD4+ T lymphocyte levels in people living with HIV/AIDS. *Infect Dis Rep*. 2019;11(1):7925.
39. Pérez Chaparro CGA, et al. Effects of aerobic and resistance exercise alone or combined on strength and hormone outcomes for people living with HIV: a meta-analysis. *PLoS One*. 2018;13(9):e0203384.
40. Brañas F, et al. A 12-week multicomponent exercise program enhances frailty, improves physical performance and preserves muscle mass in older adults with HIV: MOVHNG study. *Front Public Health*. 2024;12:1373910.
41. Khoroshilov IE. Sarkopeniya u bol'nykh: diagnostika i perspektivy lecheniya. *Lechashchiy Vrach*. 2017;(8):36–36. [in Russian].
42. Bondarenko AI. Sarkopeniya — kharakternyy sindrom VICH-infektsii. *Natsional'naya Assotsiatsiya Uchenykh*. 2021;65(2):6–9. [in Russian].
43. Bondarenko AI. Kliniko-laboratornyye proyavleniya porazheniya skeletno-myshechnoy sistemy pri VICH-infektsii [dissertation]. Volgograd; 2021. 139 p. EDN: PXIKVL. [in Russian].
44. De Vincentis S, et al. Sarcopenic obesity and reduced BMD in young men with HIV: body composition and sex steroid interplay. *J Endocrinol Invest*. 2024;47(11):2715–30.

Авторский коллектив:

Хохлова Зинаида Александровна — заведующий кафедрой инфекционных болезней Новокузнецкого государственного института усовершенствования врачей — филиала Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; профессор кафедры эпидемиологии и инфекционных болезней Кемеровского государственного медицинского университета, д.м.н., профессор; тел.: +7-913-318-97-03, e-mail: zinaidaxoxlowa@yandex.ru

Селин Илья Игоревич — ассистент кафедры эпидемиологии и инфекционных болезней Кемеровского государственного медицинского университета; тел.: +7-996-411-08-01, e-mail: kai1999@bk.ru



ДИАГНОСТИКА ХЛАМИДИЙНЫХ ПОРАЖЕНИЙ ПЕРЕДНЕГО СЕГМЕНТА ГЛАЗА

Э.В. Бойко^{1,2,3}, А.Л. Позняк², В.Е. Карев^{3,4}, Т.Р. Ахмеджанов^{1,2}, С.Н. Сидорчук⁵, А.П. Чигаркина¹

¹ Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова, Санкт-Петербург, Россия

² Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

³ Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

⁴ Городское патолого-анатомическое бюро, Санкт-Петербург, Россия

⁵ Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

Diagnosis of chlamydial lesions of the anterior eye segment

E.V. Boiko^{1,2,3}, A.L. Pozniak², V.E. Karev^{3,4}, T.R. Akhmedzhanov^{1,2}, S.N. Sidorchuk⁵, A.P. Chigarkina¹

¹ Intersectional Science and Technology Complex «Eye Microsurgery» named after academician S.N. Fyodorov, Saint-Petersburg, Russia

² North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

³ Saint-Petersburg State University, Saint-Petersburg, Russia

⁴ City Pathological-Anatomical Bureau, Saint-Petersburg, Russia

⁵ Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Поражение органа зрения может быть обусловлено различными представителями семейства *Chlamydiaceae*, среди которых ведущую роль играет *Chlamydia trachomatis*. Хламидийная инфекция, вызванная данным возбудителем, представляет значительную медико-социальную проблему современного здравоохранения, ежегодно поражая более 129 млн человек во всём мире. Рост заболеваемости урогенитальным хламидиозом закономерно сопровождается увеличением частоты поражений органа зрения, при этом хламидийный конъюнктивит выявляется более чем у 50 % пациентов с установленной мочеполовой инфекцией. Отсутствие специфических клинических симптомов, выраженный полиморфизм проявлений и способность возбудителя к длительной персистенции в тканях значительно затрудняют своевременную диагностику заболевания. Хронические формы инфекции часто протекают латентно, не выявляясь при стандартном обследовании и приводят к развитию серьёзных осложнений со стороны как репродуктивной системы, так и органа зрения. Особую сложность представляет диагностика микст-инфекций и генерализованных форм хламидийной инфекции с поражением различных структур глаза, в том числе переднего сегмента. Лабораторная диагностика офтальмохламидиоза требует применения комплекса современных методов исследования, включающих молекулярно-биологические, иммунофлюоресцентные, иммуногистохимические и серологические методики. Результаты диагностики в значительной степени зависят от правильной подготовки пациента, техники забора биологического материала, условий его транспортировки и хранения, квалификации медицинского персонала. Согласно данным литературы, верификация возбудителя требует использования минимум 2 перекрёстных методов исследо-

Abstract

Ocular involvement may be caused by various members of the family *Chlamydiaceae*, among which *Chlamydia trachomatis* plays the leading role. Chlamydial infection caused by this pathogen represents a significant medical and social challenge for contemporary public health, affecting more than 129 million people worldwide annually. The rising incidence of urogenital chlamydiosis is naturally accompanied by an increasing frequency of ocular involvement, with chlamydial conjunctivitis identified in more than 50 % of patients with established urogenital infection. The absence of specific clinical symptoms, marked polymorphism of manifestations, and the pathogen's capacity for prolonged tissue persistence considerably impede timely diagnosis. Chronic forms of infection frequently follow a latent course, remain undetected on routine examination, and lead to serious complications affecting both the reproductive system and the eye. Particular diagnostic complexity is presented by mixed infections and generalized forms of chlamydial infection involving various ocular structures, including the anterior segment. Laboratory diagnosis of chlamydial eye disease requires a comprehensive approach employing modern investigative methods, including molecular biological, immunofluorescence, immunohistochemical, and serological techniques. Diagnostic outcomes are substantially influenced by appropriate patient preparation, specimen collection technique, transport and storage conditions, and the competence of medical personnel. According to published data, pathogen verification requires the use of at least two complementary diagnostic methods to ensure the reliability of results. The rapid development of novel diagnostic technologies offers additional opportunities for improving pathogen identification, particularly in cases of atypical presentation and treatment-resistant disease. An optimal diagnostic strategy is an essential prerequisite for the timely detection of chlamydial eye disease, initiation of adequate systemic therapy, and prevention of serious complications in patients of reproductive age.

вания для повышения достоверности результатов. Активное развитие перспективных диагностических технологий открывает дополнительные возможности для совершенствования идентификации патогена, прежде всего при атипичном течении и резистентных формах заболевания. Оптимальная диагностическая стратегия является важным условием своевременного выявления офтальмохламидиоза, назначения адекватной системной терапии и предотвращения серьёзных осложнений у пациентов репродуктивного возраста.

Ключевые слова: офтальмохламидиоз, *Chlamydia trachomatis*, лабораторная диагностика, полимеразная цепная реакция, иммунофлюоресценция, хламидийный конъюнктивит, синдром сухого глаза.

Введение

Хламидии являются паразитами широкого круга хозяев, среди которых птицы, рептилии, земноводные, рыбы, плацентарные животные (преимущественно копытные), а также сумчатые. Распространённость этих микроорганизмов и их этиологическая значимость в развитии широкого спектра нозологий длительное время недооценивались. Исследования молекулярного разнообразия хламидий выявили неожиданно высокую вариабельность видового состава, широкое распространение и значительное присутствие представителей данного семейства в различных микробиомах и средах обитания. Часть из них строго специфична к своим хозяевам, тогда как другие способны преодолевать межвидовые барьеры [1, 2].

Различные виды хламидий способны поражать орган зрения человека, вызывая патологию как переднего, так и заднего сегмента глаза [3]. *C. pneumoniae*, впервые выделенная в 1965 г. из конъюнктивы ребёнка на Тайване в ходе испытания вакцины против трахомы (штамм TW-183), способна вызывать хронический фолликулярный конъюнктивит, однако её роль в офтальмопатологии остаётся недостаточно изученной [4]. *C. psittaci* рассматривается в качестве возможного патогенетического агента, ассоциированного с развитием экстранодальной маргинальной В-клеточной MALT-лимфомы придаточного аппарата глаза (орбитальной клетчатки, конъюнктивы, слёзной железы), при этом частота его выявления существенно варьирует в зависимости от географического региона [5]. Среди редких возбудителей хламидийного конъюнктивита описана также *C. felis* — возбудитель «кошачьего гриппа», передающийся человеку при тесном контакте с инфицированными животными и вызывающий хронический фолликулярный конъюнктивит [6].

Chlamydia trachomatis — наиболее часто диагностируемая бактериальная инфекция, передающаяся половым путём: ежегодно в мире регис-

Key words: ocular chlamydial infection, *Chlamydia trachomatis*, laboratory diagnosis, polymerase chain reaction, immunofluorescence, chlamydial conjunctivitis, dry eye syndrome.

трируется около 129 млн новых случаев заражения среди лиц в возрасте 15 — 49 лет [7]. Более 80% случаев урогенитального хламидиоза протекают бессимптомно, что без проведения скрининга делает большинство инфекций нераспознанными [8]. У женщин нелеченая персистирующая форма заболевания приводит к восходящему поражению верхних отделов репродуктивной системы с развитием воспалительных заболеваний органов малого таза, внематочной беременности и трубно-перитонеального бесплодия [9]. *C. trachomatis* выявляется у 25 — 59% мужчин с негонококковым уретритом, обуславливает развитие хронического простатита в 21 — 46% и острого эпидидимита в 34% случаев; персистенция возбудителя также ассоциирована со снижением концентрации, подвижности и морфологической нормы сперматозоидов, способствуя нарушению мужской репродуктивной функции [10, 11]. Существенное увеличение хламидийных поражений мочеполового тракта (серотипы D — K) привело к одновременному росту глазных инфекций [12].

Отсутствие специфических симптомов, выраженный полиморфизм клинических проявлений и способность возбудителя к длительной персистенции в тканях значительно затрудняют своевременную диагностику заболевания. Хронические формы инфекции часто протекают латентно и поэтому не выявляются при стандартном обследовании, что приводит к развитию серьёзных осложнений, а патоморфологические изменения в тканях нередко не коррелируют с клинической симптоматикой заболевания и могут не выявляться при проведении стандартных лабораторных тестов [1, 13].

В данном обзоре проведен анализ основных методов диагностики хламидийных поражений переднего сегмента глаза, вызванных *C. trachomatis*, а также выделены преимущества и недостатки каждого из них. Рассмотрены актуальные проблемные вопросы методов, используемых в настоящее время, и обсуждены способы их решения.

Биология возбудителя

C. trachomatis обладает тропизмом к цилиндрическому эпителию, который у человека выстилает слизистую оболочку уретры, цервикального канала, прямой кишки, конъюнктивы и ротоглотки [14].

Цикл развития является двухфазным, состоит из метаболически активных ретикулярных телец (РТ) и устойчивых элементарных телец (ЭТ), которые функционируют как инфекционная форма. Микроорганизм завершает жизненный цикл в течение 48–72 ч. Основными факторами вирулентности являются липополисахарид (ЛПС) и главный белок наружной мембраны (МОМР – Major Outer Membrane Protein). При этом важна роль белка теплового шока (Hsp60), который при персистентных инфекциях может являться пусковым фактором в развитии системных воспалительных процессов [15].

Незавершенный характер иммунного ответа, формирование персистирующих форм и способность длительное время сохраняться внутриклеточно в нейтрофилах и макрофагах являются благоприятными факторами для распространения инфекции из урогенитального тракта с формированием экстраурогенитальных очагов, в том числе в органе зрения [1, 16].

Поражение органа зрения

Наиболее частым экстраурогенитальным очагом у больных с хламидийной инфекцией является орган зрения. При этом в более чем 50% случаев установленного урогенитального хламидиоза поражается конъюнктива, развивается хламидийный конъюнктивит, который в силу своей распространенности (по данным ВОЗ, в мире ежегодно заболевают более 25 млн человек) остаётся одной из актуальных проблем современной офтальмологии [17]. Доля хламидийной этиологии среди всех конъюнктивитов составляет до 30% и имеет тенденцию к росту [18].

Ранее считалось, что ведущим путем инфицирования конъюнктивы *C. trachomatis* является контактный (данный путь остается актуальным для трахомы), при котором передача возбудителя осуществляется из инфицированных органов мочеполового тракта пациента или его полового партнера [1], однако в настоящее время получены данные, свидетельствующие о роли гематогенной диссеминации в системном поражении организма, включая орган зрения, опорно-двигательную систему и др. [19].

Существующая классификация хламидийных поражений органа зрения нуждается в пересмотре. Согласно ей, выделяют следующие клинические формы: трахому, хламидийный конъюн-

ктивит взрослых (паратрахому), хламидийную офтальмию новорожденных, хламидийный конъюнктивит при уретро-окуло-синовиальном синдроме, хламидийный увеит. Определенные формы могут передаваться через воду, что и дало название «конъюнктивит купальщиков» [20]. В последние годы были получены данные о способности *C. trachomatis* вызывать повреждение заднего сегмента глаза [3], выявлены гематогенные формы офтальмохламидиоза с поражением сосудистой оболочки, склеры, сетчатки, зрительного нерва и роговицы [21].

Хронические специфические воспалительные процессы протекают в большинстве случаев с участием 2 и более микроорганизмов (микстинфекция), что существенно усложняет лабораторную диагностику. В качестве основных ассоциантов выступают вирусы (герпес-вирусы, аденовирусы), бактерии (*Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*), стрептококки и стафилококки [22].

При стертом течении офтальмохламидиоза патологические изменения структур глаза обусловлены длительным воспалительным процессом и прогрессирующими дистрофическими изменениями тканей, что наиболее полно изучено при хронических конъюнктивитах и синдроме сухого глаза. Установлено, что большая часть лиц в возрасте 25–45 лет с признаками синдрома сухого глаза страдали хроническим инфекционным конъюнктивитом, вызванным *C. trachomatis*, *M. hominis* и *U. urealyticum* как по отдельности, так и в сочетании [23, 24].

Таким образом, отсутствие характерных симптомов и схожесть с другими глазными заболеваниями часто приводят к недооценке или ошибочной диагностике хламидийного конъюнктивита [20].

Лабораторная диагностика

Существующие клинические рекомендации и стандарты по мочеполовой хламидийной инфекции в целом определяют основные подходы к лабораторной диагностике хламидийной инфекции, однако не всегда в полной мере учитывают многообразие её клинических форм и локализаций. Эти трудности обусловлены также высокой зависимостью результатов от выбора метода лабораторного исследования, правильной подготовки пациента, техники забора материала из первичных (уретра, цервикальный канал, конъюнктива) и вторичных (лейкоконцентрат крови, суставная жидкость, биоптаты) очагов хламидийного поражения, условий транспортировки и хранения материала, материально-технического обеспечения исследования и квалификации медицинского персонала [25].

Биологические особенности хламидий свидетельствуют о невозможности их выявления классическими бактериологическими исследованиями, в связи с чем используется широкий комплекс современных методов. Для диагностики генерализованных форм клиническим материалом могут быть соскобы эпителиальных клеток со слизистых оболочек уретры, цервикального канала, конъюнктивы, лейкоконцентрат крови, суставная жидкость, эякулят, первая порция утренней мочи, а также биоптаты конъюнктивы, эндометрия, лимфоузлов. Эпителиальную поверхность конъюнктивы получают путем соскоба под местной анестезией. Клеточный материал равномерно распределяют по предметным стеклам или помещают в жидкий цитологический фиксатор [1, 25]. При проведении биопсии иссекается фрагмент конъюнктивы нижнего века с фиксацией 10% формалином для патоморфологических и иммунологических исследований [26].

Феномен «хламидемии» (наличие хламидий в клетках периферической крови) у больных с поражением мочеполового тракта может быть важным дополняющим лабораторным маркером для диагностики генерализованных форм хламидиозов, особенно у пациентов с поражением органа зрения [1, 26].

Слёзная жидкость всё чаще рассматривается как неинвазивный источник биомаркеров глазных и системных заболеваний, содержащий более тысячи белков, включая цитокины, вырабатываемые местными эпителиальными и иммунными клетками [27]. При сравнительном анализе 4 видов глазного биоматериала у пациентов с подозрением на вирусный кератит слёзная жидкость, полученная методом трёхкратного промывания поверхности глаза физиологическим раствором общим объёмом 1,5 мл, продемонстрировала наибольшую диагностическую эффективность молекулярной детекции *C. trachomatis* по сравнению с эпителием роговицы, водянистой влагой и стекловидным телом [28].

В отечественной литературе описывается применение провокационных проб для повышения эффективности диагностики [29].

Культуральный метод

Утрата культуральным методом статуса золотого стандарта связана не только с трудоёмкостью и длительностью исследования, но и с появлением высокочувствительных молекулярно-генетических технологий, позволяющих выявлять единичные копии ДНК возбудителя в клиническом материале [30].

Молекулярно-биологические методы

В настоящее время золотым стандартом скрининга и диагностики хламидийной инфекции являются методы амплификации нуклеиновых кис-

лот (МАНК), включающие методы амплификации ДНК, — полимеразную цепную реакцию (ПЦР) и амплификацию с вытеснением цепи (SDA — Strand Displacement Amplification), а также метод амплификации РНК — транскрипционно-опосредованную амплификацию (ТМА — Transcription-Mediated Amplification). Молекулярными мишенями при ПЦР служат последовательности в межгенной области 16S — 23S рибосомальной РНК (рРНК), гене основного белка наружной мембраны (omp1) и криптической плазмиде *C. trachomatis* [30,31].

Преимуществом ПЦР является высокая чувствительность (70–95%) и специфичность (97–99%), возможность тестирования большого числа образцов, менее строгие требования к условиям транспортировки и хранения биоматериала. ПЦР в реальном времени позволяет проводить количественную оценку содержания ДНК [13, 14].

Недостатком молекулярных методов является необходимость в сложном лабораторном оснащении и наличии обученных специалистов, что ограничивает их доступность [31]. Использование единственной мишени амплификации несёт риск ложноотрицательных результатов при мутациях возбудителя. Наглядным примером служит новый вариант *C. trachomatis* (SW-nvCT) с делецией в криптической плазмиде, выявленный в Швеции и ставший причиной тысяч диагностических ошибок [32]. Именно этот случай побудил компании перейти к тест-системам с 2 мишенями, однако данное решение не оказалось окончательным: в 2019 г. в Финляндии был обнаружен новый вариант (FI-nvCT) с точечной мутацией в гене 23S рРНК [33]. Похожие варианты мутаций были выявлены также в Норвегии, Дании, Англии, Японии, США и Канаде [34].

Таким образом, проблема диагностического «ускользания» *C. trachomatis* носит в настоящее время глобальный характер и обуславливает необходимость применения тест-систем с несколькими мишенями, использования взаимодополняющих методов диагностики и постоянного молекулярно-эпидемиологического надзора за изменчивостью возбудителя.

Методы амплификации РНК, такие как ТМА и амплификация, основанная на последовательности нуклеиновых кислот (NASBA — Nucleic Acid Sequence-Based Amplification), позволяют с высокой степенью достоверности судить о наличии жизнеспособного возбудителя в клиническом материале и корректно оценивать результаты проведённой антибактериальной терапии, поскольку рРНК, служащая молекулярной мишенью, быстро деградирует после гибели микроорганизма, в отличие от стабильной ДНК, выявляемой методом ПЦР в течение нескольких недель после окончания лечения. Обнаружение РНК свидетельствует об активно протекающем инфекционном процессе, тогда как её отсутствие при

положительном результате ПЦР может указывать на нежизнеспособность возбудителя вследствие эффективной терапии. Вместе с тем, высокая стоимость данных тест-систем и необходимость использования специализированного оборудования по-прежнему ограничивают их регулярное применение в рутинной клинической диагностике [25, 35].

Реакция иммунофлюоресценции

Существует 2 варианта реакции иммунофлюоресценции (РИФ) — прямая (ПИФ) и непрямая (РНИФ). Метод прямой иммунофлюоресценции основан на обнаружении клеток *C. trachomatis* с использованием специфических конъюгированных антител к МОМР или липополисахаридам. Результат признается положительным при обнаружении не менее 5–10 ярко-зеленых флуоресцирующих элементарных телец в препарате, содержащем клетки эпителия [13].

ПИФ характеризуется низкой стоимостью, простотой исполнения и не требует транспортировки материала в холодном состоянии. Недостатками являются субъективность интерпретации результатов и возможные артефакты на предметном стекле. Чувствительность и специфичность теста варьируются в пределах 50–90% и 85–99% соответственно [13, 30].

Моноклональные антитела преимущественно окрашивают элементарные тельца, тогда как поликлональные антитела позволяют выявлять все формы хламидий, однако они могут перекрестно реагировать с другими бактериями, вызывая ложноположительные результаты. Важное значение для получения достоверных результатов имеют подготовка пациента, правильное взятие материала и квалификация специалистов [1]. ПИФ частично позволяет судить о сроках инфицирования [36].

Некоторые исследования свидетельствуют о том, что при сравнении ПЦР и ПИФ в уретральных и цервикальных образцах с низким содержанием элементарных телец чувствительность ПИФ может быть значительно выше за счет способности выявлять не только корпускулярные, но и растворимые антигены хламидий [13].

Сохраняющаяся актуальность метода иммунофлюоресценции в современной диагностической практике обусловлена не только его экономической доступностью, но и возможностью визуальной оценки морфологии возбудителя и его локализации в клетках, что имеет значение для понимания патогенеза инфекционного процесса и определения стадии заболевания.

Иммуногистохимическое исследование

Иммуногистохимия (ИГХ) — метод окраски биологических объектов, основанный на специфическом взаимодействии локализованных

в объекте антигенов с антителом тест-системы и выявлении результатов этого связывания на светооптическом уровне [37]. Для исследования *C. trachomatis* используют специфическое мышиное моноклональное антитело IgG2a. Положительный результат определяется по наличию ярко выраженных золотисто-коричневых внутрицитоплазматических гранул [38].

При хроническом хламидийном конъюнктивите с помощью инвазивного исследования биопсийного материала было установлено, что активный воспалительный процесс поддерживается в глубоких структурах конъюнктивы на фоне фокусов массивной обсемененности хламидиями эндотелиоцитов капилляров [26].

Инвазивный характер иммуногистохимического исследования ограничивает его рутинное применение, однако именно этот метод позволяет установить прямую связь между наличием возбудителя в глубоких слоях конъюнктивы и хроническим воспалительным процессом, что особенно важно при дифференциальной диагностике неспецифических конъюнктивитов и обосновании необходимости системной антибактериальной терапии.

Иммуноферментный анализ

Иммуноферментный анализ (ИФА) предполагает определение титра противохламидийных антител IgM, IgA, IgG в сыворотке крови для установления стадии и характера течения болезни. При хронической инфекции, особенно при персистенции хламидий, вероятность детекции возбудителя невелика, что ведет к ложноотрицательным результатам. В то же время возможно серонегативное течение инфекции [1, 39].

Интерпретация результатов серологического исследования требует особой осторожности, поскольку наличие антител не всегда коррелирует с активностью инфекционного процесса, а их отсутствие не исключает персистенции возбудителя в тканях. В связи с этим серологические тесты должны рассматриваться исключительно как вспомогательные и применяться только в комплексе с методами прямого обнаружения возбудителя [40].

Перспективные методы диагностики

Наряду с традиционными методами, активно разрабатываются перспективные технологии верификации *C. trachomatis* [41, 42]:

- секвенирование следующего поколения (NGS — Next-Generation Sequencing);
- диагностические платформы на основе CRISPR-Cas (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats), в частности, система SHERLOCK (Specific High-sensitivity Enzymatic Reporter unLOCKing);

- цифровая полимеразная цепная реакция (цПЦР) с абсолютной квантификацией возбудителя;
- биосенсоры на основе антител и нуклеиновых кислот для специфического распознавания антигенов *C. trachomatis*;
- петлевая изотермическая амплификация (LAMP — Loop-mediated Isothermal Amplification) с колориметрической интерпретацией результатов;
- мультиплексные тест-системы для одновременного выявления нескольких патогенов в единой реакции;
- алгоритмы искусственного интеллекта (ИИ) для анализа диагностических изображений и геномных данных.

Несмотря на значительные диагностические возможности, широкое внедрение перечисленных методов в рутинную клиническую практику ограничивается высокой стоимостью технологий, недостаточной доступностью необходимого оборудования, а также сложностью стандартизации и валидации методик для целей клинической диагностики. Тем не менее, их дальнейшее развитие открывает перспективы для совершенствования диагностики офтальмохламидиоза, особенно при атипичном течении, смешанных инфекциях и резистентных формах заболевания.

Заключение

Таким образом, диагностика офтальмохламидиоза переднего сегмента глаза должна основываться на результатах комплексных клиничко-лабораторных методов исследования. Оптимальная диагностическая стратегия предусматривает сочетание иммунофлюоресцентных технологий (ПИФ с моноклональными антителами) с молекулярно-генетическими методами. Серологические тесты (ИФА) имеют вспомогательное значение и должны применяться исключительно в комплексе с методами прямого обнаружения возбудителя, поскольку наличие антител не всегда коррелирует с активностью инфекционного процесса, а их отсутствие не исключает персистенции *C. trachomatis* в тканях.

Иммуногистохимическое исследование биопсийного материала конъюнктивы позволяет получить полную патоморфологическую картину инфицированных тканей и объективно подтвердить этиопатогенетическую роль возбудителя в развитии хронического воспалительного процесса, в том числе в глубоких структурах конъюнктивы и эндотелиоцитах капилляров. Важным диагностическим критерием генерализованной формы хламидийной инфекции с поражением органа зрения является обнаружение феномена «хламидемии» — выявление возбудителя в нейтрофилах периферической крови.

Развитие перспективных диагностических технологий открывает дополнительные возможности для верификации возбудителя при атипичном течении, смешанных инфекциях и резистентных формах офтальмохламидиоза.

Офтальмологи нередко являются первыми специалистами, к которым обращается пациент с хламидийными поражениями, что определяет необходимость их осведомлённости о современных подходах к диагностике данной патологии и своевременного направления на комплексное обследование. При верифицированном хламидийном конъюнктивите показано проведение системной антибактериальной терапии, поскольку поражение конъюнктивы может являться проявлением генерализованного хламидиоза или сопутствовать урогенитальной инфекции, что может стать причиной неэффективности изолированного местного лечения.

Литература

1. Лобзин, Ю. В. Хламидийные инфекции, диагностика, клиника, лечение, реабилитация : Руководство для врачей / Ю. В. Лобзин, А. Л. Позняк, С. Н. Сидорчук. — Санкт-Петербург : Фолиант, 2010. — 485 с.
2. Сидорчук, С. Н. Современная таксономия микроорганизмов порядка Chlamydiales как «вершина айсберга» / С. Н. Сидорчук, А. Л. Позняк, Т. Р. Ахмеджанов // Нерешенные вопросы этиотропной терапии актуальных инфекций : Материалы Всероссийской ежегодной научно-практической конференции, посвященной 75-летию академика РАН Лобзина Ю.В., Санкт-Петербург, 09–10 декабря 2025 года. — Санкт-Петербург: Санкт-Петербургская общественная организация «Человек и его здоровье», 2025. — С. 277-289.
3. Современные аспекты клиничко-лабораторной диагностики хламидийного поражения заднего сегмента глаза / Э. В. Бойко, А. Л. Позняк, В. Е. Карев [и др.] // Офтальмологические ведомости. — 2026. — Т. 19, № 1. — С. 91-98. — DOI: 10.17816/OV692462
4. Tagini, F. From coughs to complications: the story of Chlamydia pneumoniae / F. Tagini, M. Puolakkainen, G. Greub // Journal of Medical Microbiology. — 2025. — Vol. 74, No. 4. — DOI: 10.1099/jmm.0.002006
5. Chlamydia psittaci in ocular adnexa MALT lymphoma: a possible role in lymphomagenesis and a different geographical distribution / F. Collina, A. De. Chiara, A. De. Renzo [et al.] // Infectious Agents and Cancer. — 2012. — Vol. 7, No. 1. — P. 1-11. — DOI: 10.1186/1750-9378-7-8.
6. Conjunctivitis due to *Chlamydia felis*-Case Report, Review of the Literature and Improved Molecular Diagnostics / J. Wons, R. Meiller, A. Bergua [et al.] // Front Med (Lausanne). — 2017. — Vol. 4. — P. 105. — DOI: 10.3389/fmed.2017.00105
7. Sexually transmitted infections (STIs) [Электронный ресурс] / World Health Organization. — 2022. — Режим доступа: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/sexually-transmitted-infections-\(stis\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/sexually-transmitted-infections-(stis)) (дата обращения: 10.03.2026)
8. Hocking, Ja. S. Update on the Epidemiology, Screening, and Management of Chlamydia trachomatis Infection / Ja. S. Hocking, W. M. Geisler, F. Y. S. Kong // Infectious Disease Clinics of North America. — 2023. — Vol. 37, No. 2. — P. 267-288. — DOI: 10.1016/j.idc.2023.02.007
9. Chlamydia trachomatis: From Urogenital Infections to the Pathway of Infertility / R. Rodrigues, C. Sousa, A. Barros,

- N. Vale // *Genes*. — 2025. — Vol. 16, No. 2. — P. 205. — DOI: 10.3390/genes16020205
10. Володина, Т. А. Урогенитальный хламидиоз: современное состояние вопроса (обзор) / Т. А. Володина, П. В. Саськова, Е. В. Иванова // *Фармация и фармакология*. — 2014. — Т. 2, № 6 (7). — С. 66-73.
11. Rodrigues, R. Chlamydia trachomatis as a Current Health Problem: Challenges and Opportunities / R. Rodrigues, C. Sousa, N. Vale // *Diagnostics (Basel)*. — 2022. — Vol. 12, No. 8. — P. 1795. — DOI: 10.3390/diagnostics12081795
12. Chlamydia trachomatis Serovar Distribution in Patients with Follicular Conjunctivitis in Iran / Z. Abedifar, F. Fallah, F. Asadiamoli [et al.] // *Turkish Journal of Ophthalmology*. — 2023. — Vol. 53, No. 4. — P. 218-221. — DOI: 10.4274/tjo.galenos.2022.12080
13. Актуальные аспекты лабораторной диагностики урогенитальной хламидийной инфекции / Н. В. Зур, А. Ю. Миронов, В. А. Алешкин [и др.] // *Астраханский медицинский журнал*. — 2016. — Т. 11, № 2. — С. 16-32.
14. Капительный, В. А. Современные методы диагностики и лечения хламидийной инфекции / В. А. Капительный, Д. В. Лысцев // *Архив акушерства и гинекологии им. В. Ф. Снегирева*. — 2019. — Т. 6, № 1. — С. 8-14. — DOI: 10.18821/2313-8726-2019-6-1-8-14
15. Хламидии и хламидиозы / Д. П. Гладин, А. М. Королук, И. В. Дробот [и др.] // *Российские биомедицинские исследования*. — 2021. — Т. 6, № 4. — С. 37-46.
16. Патогенетические особенности внутриклеточной инфекции на примере хламидиоза / А. Н. Маркина, Т. А. Капустина, О. В. Парилова, Е. В. Белова // *Инфекция и иммунитет*. — 2021. — Т. 11, № 3. — С. 423-432. — DOI: 10.15789/2220-7619-PCO-1213
17. Бикбов, М. М. Конъюнктивиты: Дифференциальная диагностика и лечение / М. М. Бикбов, В. Б. Мальханов, А. Э. Бабушкин. — Москва : Издательство «Апрель», 2015. — 107 с.
18. Современные аспекты хламидийной инфекции переднего отрезка глаза: патогенез, клинические формы, лабораторная диагностика, лечение / Е. С. Вахова, Г. И. Кричевская, Е. В. Яни, Е. В. Светлова // *Российский офтальмологический журнал*. — 2014. — Т. 7, № 4. — С. 5-11.
19. Detection of C. trachomatis in the serum of the patients with urogenital chlamydiosis / N. A. Zigangirova, Y. P. Rumyantseva, E. Y. Morgunova [et al.] // *BioMed Research International*. — 2013. — Vol. 2013. — P. 489489. — DOI: 10.1155/2013/489489
20. Бабушкин, А. Э. Хламидийные конъюнктивиты: клиника, диагностика, лечение / А. Э. Бабушкин, Н. Е. Шевчук // *Точка зрения. Восток — Запад*. — 2021. — № 1. — С. 102-106. — DOI: 10.25276/2410-1257-2021-1-102-106
21. Ченцова, О. Б. Новые клинические формы и диагностика офтальмохламидиоза / О. Б. Ченцова, И. Ю. Межевова // *Вестник офтальмологии*. — 2003. — Т. 119, № 5. — С. 25-28.
22. Ковалевская, М. А. Хронические инфекционные процессы в офтальмологии / М. А. Ковалевская, Л. А. Филина, А. И. А. Халайка // *Современные технологии в офтальмологии*. — 2024. — Т. 58, № 6. — С. 70-79. — DOI: 10.25276/2312-4911-2024-6-70-79
23. High frequency of latent Conjunctival C. trachomatis, M. hominis, and U. urealyticum infections in young adults with dry eye disease / E. V. Boiko, A. L. Pozniak, D. S. Maltsev [et al.] // *Journal of Ophthalmology*. — 2014. — Vol. 2014. — P. 154627. — DOI: 10.1155/2014/154627
24. Evaluation of patients with dry eye disease for conjunctival chlamydia trachomatis and Ureaplasma urealyticum / M. M. Abdelfattah, R. A. Khattab, M. H. Mahran, E. S. Elborgy // *International Journal of Ophthalmology*. — 2016. — Vol. 9, No. 10. — P. 1457-1465. — DOI: 10.18240/ijo.2016.10.15
25. Современные аспекты диагностики мочепополовой хламидийной инфекции / А. Л. Позняк, С. Н. Сидорчук, Л. Б. Дрыгина, Т. В. Горейко // *Клинико-лабораторный консилум*. — 2009. — № 3 (28). — С. 57-71.
26. Хронический конъюнктивит как экстрагенитальный очаг мочепополовой хламидийной инфекции / Э. В. Бойко, В. Е. Карев, А. Л. Позняк [и др.] // *Вестник офтальмологии*. — 2026. — Т. 142, № 1. — С. 95-100. — DOI: 10.17116/oftalma202614201195
27. Longitudinal changes in tear cytokines and antimicrobial proteins in trachomatous disease / A. Barton, N. Faal, A. Ramadhani [et al.] // *PLoS Neglected Tropical Diseases*. — 2023. — Vol. 17, No. 10. — P. e0011689. — DOI: 10.1371/journal.pntd.0011689
28. Prevalence of Chlamydia trachomatis in eye specimens of patients suspected of having viral keratitis: a cross-sectional study / A. Letafati, P. Ghafari, N. Mobarezpour [et al.] // *New Microbes and New Infections*. — 2025. — Vol. 66. — P. 101604. — DOI: 10.1016/j.nmni.2025.101604
29. Сравнительный анализ методов лабораторной диагностики урогенитального хламидиоза / С. Ю. Сидорович, М. Ф. Латыпова, Т. Г. Коликова [и др.] // *Вестник дерматологии и венерологии*. — 2001. — № 1. — С. 9-10.
30. Addressing Challenges in Chlamydia trachomatis Detection: A Comparative Review of Diagnostic Methods / R. Rodrigues, A. R. Silva, C. Sousa, N. Vale // *Medicina (Kaunas)*. — 2024. — Vol. 60, No. 8. — P. 1236. — DOI: 10.3390/medicina60081236
31. Diagnosis of Chlamydia trachomatis genital infections in the era of genomic medicine / S. Shetty, S. Vishwanath, N. Evangelatos [et al.] // *Brazilian Journal of Microbiology*. — 2021. — Vol. 52, No. 3. — P. 1327-1339. — DOI: 10.1007/s42770-021-00533-z
32. A variant of Chlamydia trachomatis with deletion in cryptic plasmid: Implications for use of PCR diagnostic tests / T. Ripa, P. Nilsson // *Euro. Surveill.* — 2006. — Vol. 11, No. 11. — P. E061109.2. DOI: 10.2807/esw.11.45.03076-en
33. The Finnish New Variant of Chlamydia trachomatis with a Single Nucleotide Polymorphism in the 23S rRNA Target Escapes Detection by the Aptima Combo 2 Test / K. Hokynar, K. Rantakokko-Jalava, A. Hakanen [et al.] // *Microorganisms*. — 2019. — Vol. 7, No. 8. — P. 227. DOI: 10.3390/microorganisms7080227
34. Surveillance for Chlamydia trachomatis variants escaping detection with the Aptima Combo 2 assay in Canada from 2019 to 2021 / F. Roy, J. Beirnes, Ja. J. Leblanc [et al.] // *Microbiology Spectrum*. — 2025. — Vol. 13, No. 3. — DOI: 10.1128/spectrum.02062-24
35. Guidelines for the laboratory diagnosis of chlamydia trachomatis infections in East European countries / M. Domeika, A. Savicheva, E. Sokolovskiy [et al.] // *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. — 2009. — Vol. 23, No. 12. — P. 1353-1363. — DOI: 10.1111/j.1468-3083.2009.03328.x
36. Агаева, Г. И. Сравнительная оценка эффективности современных методов диагностики офтальмохламидиоза / Г. И. Агаева // *Медицинские новости*. — 2019. — № 9 (300). — С. 51-54.
37. An Introduction to the Performance of Immunohistochemistry / S. Magaki, S. A. Hojat, B. Wei [et al.] // *Methods in Molecular Biology*. — 2019. — Vol. 1897. — P. 289-298. — DOI: 10.1007/978-1-4939-8935-5_25
38. Immunohistochemical detection of chlamydia trachomatis in sexually transmitted infectious proctitis / F. Arévalo, S. Rayme, F. Zurita [et al.] // *BMC Gastroenterology*. — 2022.

— Vol. 22, No. 1. — P. 171. — DOI: 10.1186/s12876-022-02233-w

39. Comprehensive Molecular Serology of Human *Chlamydia trachomatis* Infections by Peptide Enzyme-Linked Immunosorbent Assays. K. S. Rahman, T. Darville, A. N. Russell [et al.] // mSphere. — 2018. — Vol. 3, No. 4. — P. e00253-18. DOI: 10.1128/mSphere.00253-18

40. Combination of Individual Tests to Improve Diagnostic Accuracy in Chlamydia trachomatis Detection / J. Tošić-Pajić, P. Sazdanović, A. Nikolov [et al.] // Medicina (Kaunas, Lithuania). — 2025. — Vol. 61, No. 4. — P. 714. — DOI: 10.3390/medicina61040714

41. Sarkar K, Saini V. Current Topics in Chlamydia trachomatis Infections [Internet]. Understanding Sexually Transmitted Diseases — Prevention, Symptoms, and Treatment Options [Working Title]. IntechOpen; 2024. DOI: 10.5772/intechopen.1007204

42. Сравнительный анализ методов изотермической амплификации нуклеиновых кислот / О. С. Чемисова, О. А. Цырулина, А. Л. Трухачев, А. К. Носков // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. — 2022. — Т. 99, № 1. — С. 126-138. — DOI: 10.36233/0372-9311-176

References

1. Lobzin YuV, Pozniak AL, Sidorchuk SN. Hlamidijnye infekcii, diagnostika, klinika, lechenie, reabilitacija: rukovodstvo dlja vrachej. SPb.: Foliant; 2010. (In Russ.)

2. Sidorchuk, S. N. Sovremennaya taksonomiya mikroorganizmov porjadka Chlamydiales kak «vershina aisberga» / S. N. Sidorchuk, A. L. Poznyak, T. R. Akhmedzhanov // Nereshenyye voprosy ehhtiotropnoi terapii aktual'nykh infektsii : Materialy Vserossiiskoi ezhegodnoi nauchno-prakticheskoi konferentsii, posvyashchenoi 75-letiyu akademika RAN Lobzina Yu.V., Sankt-Peterburg, 09—10 dekabrya 2025 goda. — Sankt-Peterburg: Sankt-Peterburgskaya obshchestvennaya organizatsiya «Chelovek i ego zdorov'e», 2025. — S. 277-289.

3. Boiko EV, Pozniak AL, Karev VE, et al. Current aspects of clinical and laboratory diagnosis of chlamydia infection of the posterior eye segment. *Ophthalmology Reports*. 2026;19(1):91-98. doi: 10.17816/OV692462

4. Tagini F, Puolakkainen M, Greub G, On Behalf Of The Eschmid Study Group For Mycoplasma And Chlamydia Infections Esgmac. From coughs to complications: the story of *Chlamydia pneumoniae*. *J Med Microbiol*. 2025;74(4):002006. doi:10.1099/jmm.0.002006

5. Collina F, De Chiara A, De Renzo A, De Rosa G, Botti G, Franco R. Chlamydia psittaci in ocular adnexa MALT lymphoma: a possible role in lymphomagenesis and a different geographical distribution. *Infect Agent Cancer*. 2012;7:8. doi:10.1186/1750-9378-7-8

6. Wons J, Meiller R, Bergua A, Bogdan C, Geißdörfer W. Follicular Conjunctivitis due to *Chlamydia felis*-Case Report, Review of the Literature and Improved Molecular Diagnostics. *Front Med (Lausanne)*. 2017;4:105. doi:10.3389/fmed.2017.00105

7. World Health Organization [Internet]. Sexually transmitted infections (STIs); 2022 — . [cited 2026 March 10]. Available from: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/sexually-transmitted-infections-\(stis\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/sexually-transmitted-infections-(stis))

8. Hocking JS, Geisler WM, Kong FYS. Update on the Epidemiology, Screening, and Management of Chlamydia trachomatis Infection. *Infect Dis Clin North Am*. 2023;37(2):267-288. doi:10.1016/j.idc.2023.02.007

9. Rodrigues R, Sousa C, Barros A, Vale N. *Chlamydia trachomatis*: From Urogenital Infections to the Pathway of Infertility. *Genes (Basel)*. 2025;16(2):205. doi:10.3390/genes16020205

10. Volodina TA, Saskova PV, Ivanova EV. Urogenital chlamydiosis: current state (review). *Pharmacy & Pharmacology*. 2014;2(6):66-73. (In Russ.)

11. Rodrigues R, Sousa C, Vale N. Chlamydia trachomatis as a Current Health Problem: Challenges and Opportunities. *Diagnostics (Basel)*. 2022;12(8):1795. doi:10.3390/diagnostics12081795

12. Abedifar Z, Fallah F, Asadiamoli F, Bourrie B, Doustdar F. *Chlamydia trachomatis* Serovar Distribution in Patients with Follicular Conjunctivitis in Iran. *Turk J Ophthalmol*. 2023;53(4):218-221. doi:10.4274/tjo.galenos.2022.12080

13. Zur NV, Mironov AY, Aleshkin VA, et al. Actual aspects of laboratory diagnostics of urogenital chlamydial infections. *Astrakhan Medical Journal*. 2016;1(2):16-32. (In Russ.)

14. Kaptilnyy VA, Lystsev DV. Modern methods of diagnostics and treatment of chlamydia infection. V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology. 2019;6(1):8-14. (In Russ.) doi:10.18821/2313-8726-2019-6-1-8-14.

15. Gladin DP, Korolyuk AM, Drobot IV, et al. Chlamydia and chlamydiosis. *Russian Biomedical Research*. 2021;6(4):37-46. (In Russ.)

16. Markina AN, Kapustina TA, Parilova OV, Belova EV. Pathogenic characteristics of intracellular infection in chlamydiosis. *Russian Journal of Infection and Immunity*. 2021;11(3):423-432. (In Russ.) doi:10.15789/2220-7619-PCO-1213.

17. Bikbov MM, Malkhanov VB, Babushkin AE. Kon'yunktivity: differentsial'naya diagnostika i lecheniye [Conjunctivitis: differential diagnosis and treatment: monograph]. M.: Aprel'; 2015. (In Russ.)

18. Vakhova ES, Krichevskaya GI, Yani EV, Svetlova EV. Current aspects of chlamydia trachomatis infection of the anterior eye segment: pathogenesis, clinical forms, laboratory diagnosis, treatment. *Russian ophthalmological journal*. 2014;7(4):5-11. (In Russ.)

19. Zigangirova NA, Rummyantseva YP, Morgunova EY, et al. Detection of C. trachomatis in the serum of the patients with urogenital chlamydiosis. *Biomed Res Int*. 2013;2013:489489. doi:10.1155/2013/489489

20. Babushkin AE, Shevchuk NE. Chlamydial conjunctivitis: clinic, diagnosis, treatment (literature review). *Point of View. East — West*. 2021;1:102-106. (In Russ.) doi:10.25276/2410-1257-2021-1-102-106.

21. Chentsova OB, Mezhevova IYu. New clinical forms and diagnostics of ophthalmoclamydiosis. *Russian Annals of Ophthalmology*. 2003;119(5):25-28. (In Russ.)

22. Kovalevskaya MA, Filina LA, Halayqa AIA. Chronic infectious processes in ophthalmology // *Modern technologies in ophthalmology*. 2024;58(6):70-79. (In Russ.) doi:10.25276/2312-4911-2024-6-70-79.

23. Boiko EV, Pozniak AL, Maltsev DS, et al. High Frequency of Latent Conjunctival C. trachomatis, M. hominis, and U. urealyticum Infections in Young Adults with Dry Eye Disease. *J Ophthalmol*. 2014;2014:154627. doi:10.1155/2014/154627

24. Abdelfattah MM, Khatatba RA, Mahran MH, Elborgy ES. Evaluation of patients with dry eye disease for conjunctival *Chlamydia trachomatis* and *Ureaplasma urealyticum*. *Int J Ophthalmol*. 2016;9(10):1457-1465. doi:10.18240/ijo.2016.10.15

25. Pozniak AL, Sidorchuk SN, Drigina LB, Goreiko TV. Modern aspects of urogenital chlamydia diagnosis. *Kliniko-laboratornyj konsilium*. 2009;3:57-71. (In Russ.)

26. Boiko EV, Karev VE, Pozniak AL, et al. Chronic conjunctivitis as an extragenital focus of genitourinary chlamydial infection. *Russian Annals of Ophthalmology*. 2026;141(1):95100. (In Russ.) doi:10.17116/oftalma202614201195

27. Barton A, Faal N, Ramadhani A, et al. Longitudinal changes in tear cytokines and antimicrobial proteins in tra-

chomatous disease. *PLoS Negl Trop Dis*. 2023;17(10):e0011689. doi:10.1371/journal.pntd.0011689

28. Letafati A, Ghafari P, Mobarezpour N, et al. Prevalence of Chlamydia trachomatis in eye specimens of patients suspected of having viral keratitis: a cross-sectional study. *New Microbes New Infect.* 2025;66:101604. doi:10.1016/j.nmni.2025.101604

29. Sidorovich Syu, Latypova MF, Kolikova TG, et al. Sravnitel'nyj analiz metodov laboratornoj diagnostiki urogenital'nogo hlamidioza. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2001;(1):9-10.

30. Rodrigues R, Silva AR, Sousa C, Vale N. Addressing Challenges in Chlamydia trachomatis Detection: A Comparative Review of Diagnostic Methods. *Medicina (Kaunas)*. 2024;60(8):1236. doi:10.3390/medicina60081236

31. Shetty S, Kouskouti C, Schoen U, et al. Diagnosis of Chlamydia trachomatis genital infections in the era of genomic medicine. *Braz J Microbiol.* 2021;52(3):1327-1339. doi:10.1007/s42770-021-00533-z

32. Ripa T, Nilsson P. A variant of Chlamydia trachomatis with deletion in cryptic plasmid: implications for use of PCR diagnostic tests. *Euro Surveill.* 2006;11(11):E061109.2. doi:10.2807/esw.11.45.03076-en

33. Hokynar K, Rantakokko-Jalava K, Hakanen A, et al. The Finnish New Variant of *Chlamydia trachomatis* with a Single Nucleotide Polymorphism in the 23S rRNA Target Escapes Detection by the Aptima Combo 2 Test. *Microorganisms*. 2019;7(8):227. doi:10.3390/microorganisms7080227

34. Roy F, Beirnes J, LeBlanc JJ, et al. Surveillance for *Chlamydia trachomatis* variants escaping detection with the Aptima Combo 2 assay in Canada from 2019 to 2021. *Microbiol Spectr.* 2025;13(3):e0206224. doi:10.1128/spectrum.02062-24

35. Domeika M, Savicheva A, Sokolovskiy E, et al. Guidelines for the laboratory diagnosis of Chlamydia trachomatis infections in East European countries. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009;23(12):1353-1363. doi:10.1111/j.1468-3083.2009.03328.x

36. Agaeva GI. Comparative evaluation of the efficiency of modern methods of diagnostics of ophthalmochlamidiosis. *Meditsinskie novosti*. 2019;9:51-54. (In Russ.)

37. Magaki S, Hojat SA, Wei B, et al. An Introduction to the Performance of Immunohistochemistry. *Methods Mol Biol.* 2019;1897:289-298. doi:10.1007/978-1-4939-8935-5_25

38. Arévalo F, Rayme S, Zurita F, et al. Immunohistochemical detection of chlamydia trachomatis in sexually transmitted infectious proctitis. *BMC Gastroenterol.* 2022;22(1):171. doi:10.1186/s12876-022-02233-w

39. Rahman KS, Darville T, Russell AN, et al. Comprehensive Molecular Serology of Human *Chlamydia trachomatis* Infections by Peptide Enzyme-Linked Immunosorbent Assays. *mSphere*. 2018;3(4):e00253-18. Published 2018 Aug 1. doi:10.1128/mSphere.00253-18

40. Tošić-Pajić J, Szadzanović P, Nikolov A, et al. Combination of Individual Tests to Improve Diagnostic Accuracy in *Chlamydia trachomatis* Detection. *Medicina (Kaunas)*. 2025;61(4):714. doi:10.3390/medicina61040714

41. Sarkar K, Saini V. Current Topics in Chlamydia trachomatis Infections [Internet]. Understanding Sexually Transmitted Diseases — Prevention, Symptoms, and Treatment Options [Working Title]. IntechOpen; 2024. DOI: 10.5772/intechopen.1007204

42. Chemisova OS, Tsyulina OA, Trukhachev AL, Noskov AK. Comparative analysis of methods for isothermal amplification of nucleic acids. *Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology*. 2022;99(1):126-138. doi:10.36233/0372-9311-176.

Авторский коллектив:

Бойко Эрнест Витальевич — директор Санкт-Петербургского филиала Межотраслевого научно-технического комплекса «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова; заведующий кафедрой офтальмологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова; профессор кафедры оториноларингологии и офтальмологии Санкт-Петербургского государственного университета, д.м.н., профессор; e-mail: boiko111@list.ru

Позняк Алексей Леонидович — профессор кафедры инфекционных болезней Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, д.м.н., профессор; e-mail: madlen2465@mail.ru

Карев Вадим Евгеньевич — профессор научно-клинического и образовательного центра гастроэнтерологии и диетологии Санкт-Петербургского государственного университета; заведующий адмиралтейским централизованным патолого-анатомическим отделением Городского патолого-анатомического бюро, д.м.н., e-mail: vadimkarev@yandex.ru

Ахмеджанов Тимур Робертович — врач-офтальмолог отделения витреоретинальной хирургии № 1 Санкт-Петербургского филиала Межотраслевого научно-технического комплекса «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова; старший лаборант, аспирант кафедры офтальмологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова; тел.: +79110216853, e-mail: taxmedzanov@yandex.ru

Сигорчук Сергей Николаевич — доцент кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, к.м.н., доцент; e-mail: sergei_sidorchuk@mail.ru

Чигаркина Анна Петровна — врач-офтальмолог отделения витреоретинальной хирургии № 2 Санкт-Петербургского филиала Межотраслевого научно-технического комплекса «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова, e-mail: tchigarckina@yandex.ru



ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ МНОГОЦЕНТРОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ТЯЖЕЛОЙ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ФЕНОТИПА СЕПСИСА

Э.З. Шамсутдинова¹, Д.А. Гусев^{2,3}, М.Ю. Кабанов⁴, Т.А. Сергеева^{1,2}, Р.Р. Касаев¹, В.И. Сахаров⁵, В.С. Афончиков⁶, И.А. Руслякова¹

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

²Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина, Санкт-Петербург, Россия

³Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия

⁴Госпиталь для ветеранов войн, Санкт-Петербург, Россия

⁵Республиканская клиническая больница им. Г.Г. Куватова, Уфа, Россия

⁶Научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе, Санкт-Петербург, Россия

Preliminary results of a multicenter study on the use of pathogenetic therapy in patients with severe community-acquired pneumonia depending on the sepsis phenotype

E.Z. Shamsutdinova¹, D.A. Gusev^{2,3}, M.Yu. Kabanov³, T.A. Sergeeva^{1,2}, R.R. Kasaev¹, V.I. Sakharov⁵, V.S. Afonchikov⁶, I.A. Ruslyakova¹

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

²Clinical Infectious Disease Hospital named after S.P. Botkin, Saint-Petersburg, Russia

³National Medical Research Center named after V.A. Almazov, Saint-Petersburg, Russia

⁴War Veterans Hospital, Saint-Petersburg, Russia

⁵The Republican Clinical Hospital named after G.G. Kuvatov, Ufa, Russia

⁶Research institute of Emergency Medicine named after I.I. Dzhanelidze, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Повышение эффективности интенсивной терапии сепсиса возможно только при обеспечении персонализированного подхода с определением фенотипов.

Цель: оценка исходов пациентов с тяжелой внебольничной пневмонией при использовании методов экстракорпоральной гемокоррекции и гормональной терапии в зависимости от фенотипов сепсиса.

Материалы и методы: в исследование включили 1164 пациента интенсивной терапии с тяжелой внебольничной пневмонией из 5 многопрофильных стационаров. Фенотип был определен с использованием калькулятора фенотипов сепсиса по методу Seymour (2019).

Результаты: всего было 814 (69,9 %) пациентов с вирусной тяжелой внебольничной пневмонией и 350 (30,1 %) пациентов с бактериальной (тяжелой внебольничной пневмонией, из них 702 (60 %) пациента пожилого и старческого возраста. У пациентов с вирусной тяжелой внебольничной пневмонией доминировал (38,5 %) α -фенотип, тогда как распространенность δ составила 28,4 %, α – 20 % и γ – 13,1 % соответственно, $p < 0,001$. Терапия глюкокортикостероидами у пациентов с α -, γ - и δ -фенотипами вирусной тяжелой внебольничной пневмонии показала снижение госпитальной летальности, по сравнению с пациентами, которым не применялись глюкокортикостероиды ($p_{\alpha} = 0,014$, $p < 0,001$, $p_{\delta} < 0,001$). Анализ применения методов экстракорпоральной гемокоррекции у пациентов с вирусной тяжелой внебольничной

Abstract

Increasing the effectiveness of intensive sepsis therapy is possible only if a personalized approach is provided with the identification of phenotypes.

The aim of the study was to evaluate the outcomes of blood purification (BP) methods and corticosteroids in the treatment of patients with severe community-acquired pneumonia (SCAP) depending on the phenotypes of sepsis.

Materials and methods: The study included 1,164 intensive care patients with SCAP in 5 multidisciplinary hospitals. The phenotype was determined using a sepsis phenotype calculator developed using the Seymour method (2019).

Results: there were a total of 814 (69.9 %) patients with viral and 350 (30.1 %) patients with bacterial SCAP, of which 702 (60 %) were elderly and senile. In patients with viral SCAP, the α -phenotype dominated (38.5 %), while the prevalence of δ - was 28.4 %, β -20 % and γ -13.1 %, respectively, $p < 0.001$. Corticosteroids therapy in patients with α -, γ - and δ -phenotypes of viral SCAP showed a decrease in hospital mortality, compared with patients who did not receive corticosteroids ($p_{\alpha} = 0.014$, $p_{\gamma} = 0.001$, $p_{\delta} < 0.001$). An analysis of the use of BP methods in patients with viral SCAP did not reveal significant differences in outcomes. In patients with bacterial SCAP, the δ -phenotype prevailed with a frequency of 53.7 %, while α - 18 %, β -17.7 %, γ -10.6 %, respectively, $p < 0.001$. In patients with bacterial SCAP with these phenotypes, the frequency of corticosteroids use did not differ ($p = 0.095$). Out-

пневмонией не выявил значимых различий в исходах. У пациентов с бактериальной тяжелой внебольничной пневмонией преобладал δ -фенотип с частотой встречаемости 53,7%, тогда как α – 18%, β – 17,7%, γ – 10,6% соответственно, $p < 0,001$. У пациентов с бактериальной тяжелой внебольничной пневмонией с данными фенотипами частота применения глюкокортикостероидов не различалась ($p = 0,095$). Анализ исходов показал, что у пациентов с δ -фенотипом терапия глюкокортикостероидами была ассоциирована с неблагоприятными исходами в 82,2% случаев ($p < 0,001$), тогда как применение методик экстракорпоральной гемокоррекции в 62,5% наблюдений с благоприятным исходом заболевания ($p = 0,036$). Раннее применение методов экстракорпоральной гемокоррекции в группе проспективного набора у 44 (91,7%) пациентов с δ -фенотипом бактериальной тяжелой внебольничной пневмонии обеспечило благоприятный исход в 63,6% наблюдений.

Заключение: выделение фенотипов сепсиса у пациентов пожилого и старческого возраста с тяжелой внебольничной пневмонией позволяет оптимизировать патогенетическую терапию (эфферентную и гормональную) и улучшить исходы заболевания.

Ключевые слова: тяжелая внебольничная пневмония, фенотип, сепсис, глюкокортикостероиды, экстракорпоральная гемокоррекция.

Введение

Тяжелая внебольничная пневмония (ТВП) характеризуется сезонностью, высокой частотой уровня заболеваемости, быстрым прогрессированием органной дисфункции и 30% госпитальной летальностью [1]. В группу риска с высокой частотой заболеваемости и неблагоприятных исходов входят пациенты пожилого и старческого возраста [2]. Отсутствие положительных тенденций в улучшении исходов у пациентов пожилого и старческого возраста с ТВП, несмотря на использование высокотехнологичных методов диагностики микроорганизмов и интенсивной терапии [3], обуславливает необходимость персонализированного подхода. Необходим поиск новых стратегий на основе персонализированной оценки ответа пациента на инфекцию: генетического, метаболического и протеомного, а также экспрессируемого в клинике фенотипа сепсиса [4].

Цель исследования — оценка исходов пациентов с ТВП при использовании методов экстракорпоральной гемокоррекции (ЭКГ) и глюкокортикостероидов (ГКС) в зависимости от фенотипов сепсиса.

Материалы и методы исследования

В ходе многоцентрового когортного исследования пациентов с тяжелой внебольничной пневмонией провели ретроспективный анализ данных историй болезни 1460 пациентов с инфекцией нижних отделов респираторного тракта, получивших лечение в 4 стационарах города Санкт-Петербург: Северо-Западный государственный

медицинский университет (СЗГМУ) им. И.И. Мечникова (из базы «Интенсивная терапия пациентов с тяжелой внебольничной пневмонией» СЗГМУ им. И.И. Мечникова с февраля 2013 г. по февраль 2023 г. (Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2024624611)), Госпиталь для ветеранов войн, Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе в период с февраля 2013 г. по декабрь 2024 г. Также провели проспективный анализ 378 пациентов с инфекцией нижних отделов респираторного тракта, получивших лечение с марта 2023 г. по сентябрь 2025 г. в СЗГМУ им. И.И. Мечникова, Клинической инфекционной больнице им. С.П. Боткина и Республиканской клинической больнице имени Г.Г. Куватова (г. Уфа). Исследование было одобрено локальным этическим комитетом СЗГМУ им. И.И. Мечникова, протокол № 2 от 12.02.2020. Исследование проводилось в соответствии с этическими принципами Хельсинкской декларации и критериями STROBE.

Conclusion: Identification of sepsis phenotypes in elderly and senile patients with severe community-acquired pneumonia allows for optimization of pathogenetic therapy (blood purification and corticosteroids) and improvement of disease outcomes.

Key words: severe community-acquired pneumonia, phenotype, sepsis, corticosteroids, blood purification.

медицинский университет (СЗГМУ) им. И.И. Мечникова (из базы «Интенсивная терапия пациентов с тяжелой внебольничной пневмонией» СЗГМУ им. И.И. Мечникова с февраля 2013 г. по февраль 2023 г. (Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2024624611)), Госпиталь для ветеранов войн, Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе в период с февраля 2013 г. по декабрь 2024 г. Также провели проспективный анализ 378 пациентов с инфекцией нижних отделов респираторного тракта, получивших лечение с марта 2023 г. по сентябрь 2025 г. в СЗГМУ им. И.И. Мечникова, Клинической инфекционной больнице им. С.П. Боткина и Республиканской клинической больнице имени Г.Г. Куватова (г. Уфа). Исследование было одобрено локальным этическим комитетом СЗГМУ им. И.И. Мечникова, протокол № 2 от 12.02.2020. Исследование проводилось в соответствии с этическими принципами Хельсинкской декларации и критериями STROBE.

Выделение фенотипов сепсиса при ретроспективном анализе выполнили с использованием метода k-средних. Для проспективного анализа использовали калькулятор фенотипов сепсиса, который был создан с использованием дискриминантного анализа на основании кластерного анализа, включающего 25 переменных. Распределение в группы фенотипов было произведено с определением наименьшего евклидова расстояния до центроидов.

В исследовании учитывали: 25 клинико-лабораторных показателей с расчетом фенотипа сепсиса с помощью «Калькулятора фенотипов сепсиса» (рис. 1), а также балл по индексу коморбидности Чарлсон, шкале SOFA и mNUTRIC, применение глюкокортикостероидов (ГКС — дексаметазон, флудрокортизон), методов экстракорпоральной гемокоррекции, включая ЛПС-сорбцию, селективную сорбцию цитокинов, мультимодальную сорбцию (эндотоксин и цитокины), методы ЗПТ (непрерывную вено-венозную гемофильтрацию, непрерывный вено-венозный гемодиализ и непрерывную вено-венозную гемодиализацию), селективную плазмафильтрацию, каскадную плазмафильтрацию, плазмообмен.

Статистическую обработку информации проводили с использованием пакета программ Jamovi 2.3.21 и IBM SPSS Statistics 26. Описательную статистику представили с использованием медианы и квартилей Me (Q1 — Q3) в зависимости от вида распределения. Качественные переменные представили в виде абсолютных значений (n) и процентов (%). Соответствие распределения количественных показателей нормальному закону определяли по критерию Шапиро — Уилка. При сравнительном анализе 2 независимых групп использовали и U-критерий Манна — Уитни. Статистическая значимость влияния переменных на бинарную целевую переменную осуществили с помощью критерия χ^2 Пирсона. В случае множественных сравнений вводили поправку Бонферрони. Различия признавали статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

Результаты исследования

Схема исследования представлена на рисунке 2.

В исследования включили 1164 пациентов: 814 (69,9%) пациентов с вирусной ТВП (вТВП) и 350 пациентов (30,1%) бактериальной (бТВП), из них 702 (60%) пациента пожилого и старческого возраста. В общей популяции пациентов преобладали δ - и α -фенотипы — 419 (36%) и 376 (32,3%) пациентов. Так, в группе вТВП доминировал α -фенотип (38,5%, $p < 0,001$), тогда как в группе бТВП — δ -фенотип (53,7%, $p < 0,001$) (рис. 3).

Ретроспективно включили 777 пациентов (95,5%) с вТВП и 184 (52,6%) пациента с бТВП, тогда как проспективно — 37 (4,5%) vs 166 (47,4%) соответственно. В ретроспективный анализ вошли пациенты преимущественно пожилого возраста с медианой по индексу коморбидности Чарлсон, шкале SOFA и mNUTRIC 5 баллов. У пациентов, включенных проспективно, значение по индексу коморбидности Чарлсон было 7 баллов, по шкале SOFA — 8 баллов и mNUTRIC — 6 баллов. Описательная и сравнительная характеристика пациентов представлена в таблице 1.

ГКС в группе вТВП чаще применяли у пациентов с α -фенотипом, по сравнению с δ -, β - и γ -фенотипами ($p < 0,001$), тогда как в группе бТВП статистически значимых различий в частоте применений между фенотипами выявлено не было ($p = 0,095$) (рис. 4).

Показатели	
Возраст, лет	
АЛТ, МЕ/л	
АСТ, МЕ/л	
Лейкоциты, 10^9 мкл	
Тромбоциты, 10^9 мкл	
Гемоглобин, г/л	
Альбумин, г/л	
С-реактивный белок, г/л	
рО ₂ , мм рт.ст.	
ЧДД в мин	
ЧСС, уд/мин	
СисАД, мм рт.ст.	
Т°С	
Индекс Эликсхаузера, балл	
Натрий, ммоль/л	
Лактат, ммоль/л	
Глюкоза, ммоль/л	
Тропонин Т, пг/мл	
Креатинин, мкмоль/л	
SpO ₂ , %	
Стандартный НСО ₃ -, ммоль/л	
Шкала комы Глазго, балл	
MNO	
Билирубин общий, мкмоль/л	
BE, ммоль/л	

Результаты

*для получения результата необходимо ввести все показатели

Рис. 1. Калькулятор фенотипов сепсиса



Рис. 2. Схема исследования

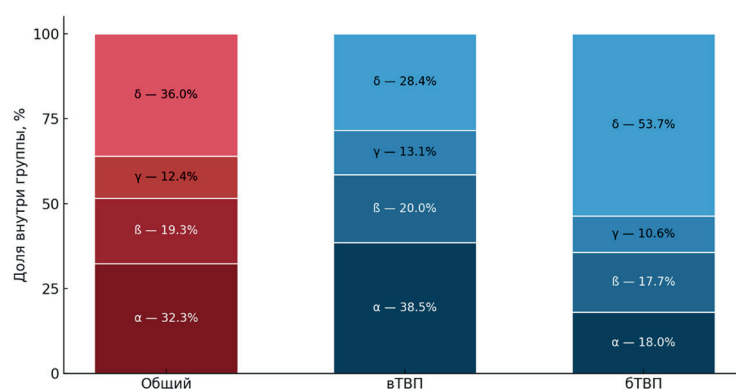


Рис. 3. Распределение фенотипов в группах с вирусной и бактериальной тяжелой внебольничной пневмонией

Таблица 1

Описательная и сравнительная характеристика пациентов с ТВП

Параметры	Всего n = 1164	вТВП n = 814	бТВП n = 350	p-value
<i>Ретроспективный анализ</i>				
Возраст, Ме (Q1 – Q3), лет	72 (61 – 82)	72 (62 – 83)	68 (59 – 79)	0,010
Индекс коморбидности Чарлсон, Ме (Q1 – Q3), балл	5 (3 – 8)	5 (2 – 8)	6 (4 – 8)	<0,001
SOFA, Ме (Q1 – Q3), балл	5 (4 – 7)	5 (4 – 7)	4 (3 – 5,5)	<0,001
mNUTRIC, Ме (Q1 – Q3), балл	5 (3 – 6)	5 (3 – 6)	5 (4 – 6)	<0,001
<i>Проспективный анализ</i>				
Возраст, Ме (Q1 – Q3), лет	71 (60 – 79)	71 (66 – 78)	71 (60 – 80)	0,686
Индекс коморбидности Чарлсон, Ме (Q1 – Q3), балл	7 (5 – 9)	6 (5 – 7)	7 (5 – 10)	0,004
SOFA, Ме (Q1 – Q3), балл	8 (6 – 11)	11 (7 – 13)	7 (5 – 10)	<0,001
mNUTRIC, Ме (Q1 – Q3), балл	6 (4 – 7,5)	7 (6 – 8)	5 (4 – 7)	<0,001

SOFA — Sequential Organ Failure Assessment (система оценки тяжести органной недостаточности); mNUTRIC — modified Nutrition Risk in Critically Ill (модифицированная шкала риска критического состояния).

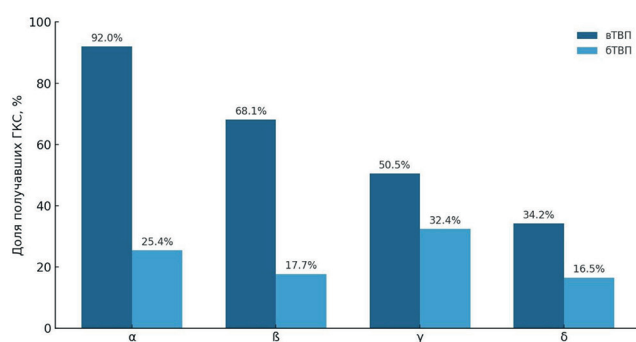


Рис. 4. Частота применения ГКС у пациентов с ТВП в зависимости от фенотипов сепсиса

Использование ГКС было эффективно в группах пациентов с α-, γ- и δ-фенотипами вТВП, которые продемонстрировали снижение летальности, по сравнению с пациентами, которым не применялись ГКС.

Значимого влияния на исход использования ГКС в группе бТВП получено не было, а у пациентов с δ-фенотипом бТВП гормональная терапия была связана с госпитальной летальностью в 82,2% случаев ($p_{\delta} < 0,001$) (табл. 2).

Потребность в применении эфферентных методов терапии была выше в группе бТВП для лечения пациентов с β- (35,5% vs 18,4%, $p = 0,004$) и

Таблица 2

Неблагоприятные исходы у пациентов с ТВП на терапии ГКС и без ГКС в зависимости от фенотипа сепсиса

Неблагоприятный исход	α-фенотип	β-фенотип	γ-фенотип	δ-фенотип	p-value
вТВП с ГКС, n (%)	47 (16,3%)	106 (95,5%)	17 (31,5%)	38 (48,1%)	<0,001 $p_{\alpha\beta} < 0,001$ $p_{\alpha\delta} < 0,001$ $p_{\beta\gamma} < 0,001$ $p_{\beta\delta} < 0,001$
вТВП без ГКС, n (%)	9 (36,0%)	44 (84,6%)	42 (79,2%)	125 (82,2%)	<0,001 $p_{\alpha\beta} < 0,001$ $p_{\alpha\gamma} < 0,001$ $p_{\alpha\delta} < 0,001$
p-value	0,014	0,020	<0,001	<0,001	
бТВП с ГКС, n (%)	5 (31,3%)	8 (72,7%)	5 (41,7%)	125 (82,2%)	0,101
бТВП без ГКС, n (%)	14 (29,8%)	30 (58,8%)	13 (52,0%)	76 (48,4%)	0,032 $p_{\alpha\beta} = 0,015$
p-value	0,894	0,368	0,497	<0,001	

γ-фенотипами (37,8% vs 16,8%, $p=0,008$), но исходы у пациентов с β- и γ-фенотипами фенотипов не различались по сравнению с пациентами, которым не применялась ЭГК (рис. 5).

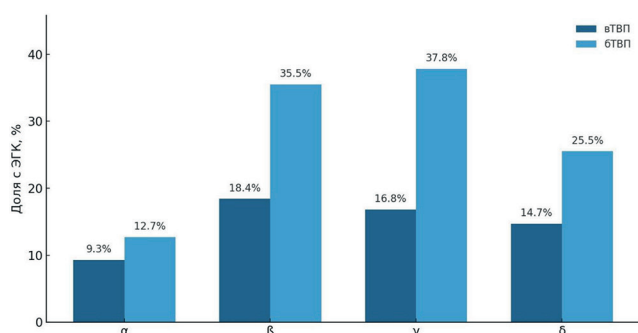


Рис. 5. Частота применения методов ЭГК у пациентов с ТВП в зависимости от фенотипов сепсиса

Использование ЭГК у пациентов с δ-фенотипом бТВП было эффективно в 62,5% наблюдений с благоприятным исходом заболевания и значительно отличалась от пациентов без ЭГК ($p_{\delta}=0,036$) (табл. 3).

Обсуждение

Исследование Seymour et al. (2019), включившее данные 63 858 пациентов с сепсисом, выделило 4 фенотипа на основании 29 клинико-лабораторных параметров, обозначаемые как α-, β-, γ- и δ-фенотип [5]. Возможность фенотипирования сепсиса на основании 6 из 29 клинико-лабораторных параметров была продемонстрирована Karakike et al. для пациентов с ТВП бактериального и вирусного генеза, в том числе с новой коронавирусной инфекцией (НКИ) COVID-19[6]. Bruse et al. использовали упрощенную модель Seymour для

оценки влияния гормональной терапии на исходы ТВП [7].

Мы использовали 25 из 29 переменных, предложенных Seymour et al. [5], для выделения фенотипов у пациентов с ТВП [8], и проанализировали влияние ГКС и методов ЭГК в составе комплексной интенсивной терапии на исходы заболевания. В исследованиях Seymour et al. [5] и Bruse et al. [7] наиболее распространенным был α-фенотип, как и в нашем исследовании для пациентов с вТВП (см. рис. 3). В работе Bruse et al. содержится указание, что у пациентов с ТВП после применения ГКС мог измениться фенотип на δ-, что привело к увеличению доли δ-фенотипа с 6 до 11% [7]. 55% пациентов с бТВП, включенных в наше исследование, получали ГКС, в том числе для лечения аутоиммунных заболеваний. В нашей работе у пациентов с бТВП преобладал δ-фенотип. Распространенность β-фенотипа, по данным литературы, варьирует от 1 до 4% [7]. 60% исследуемой нами группы составили пациенты пожилого и старческого возраста с хроническими заболеваниями, что объясняет высокий процент β-фенотипа сепсиса (вТВП 20% vs бТВП 17,7%). В исследуемой группе пациентов была высокая распространенность сердечно-сосудистых, онкологических и аутоиммунных заболеваний, что подтверждено частым использованием медицинских имплантатов, таких как кардиостимуляторы, клапаны сердца и эндопротезы суставов. Внебольничная пневмония провоцировала быструю декомпенсацию хронических заболеваний пациентов данной возрастной группы со значительным ухудшением состояния. Возраст пациента более 65 лет, а также отягощенный коморбид-

Таблица 3

Неблагоприятные исходы у пациентов с ТВП с ЭГК и без ЭГК в зависимости от фенотипа сепсиса

Неблагоприятный исход	α-фенотип	β-фенотип	γ-фенотип	δ-фенотип	p-value
вТВП с ЭГК, n (%)	14 48,3%	27 90,0%	12 66,7%	23 67,6%	0,008 $p_{\alpha\beta}<0,001$
вТВП без ЭГК, n (%)	42 14,8%	123 92,5%	47 52,8%	140 71,1%	<0,001 $p_{\alpha\beta}<0,001$ $p_{\alpha\gamma}<0,001$ $p_{\alpha\delta}<0,001$ $p_{\beta\gamma}<0,001$ $p_{\beta\delta}<0,001$ $p_{\gamma\delta}=0,019$
p-value	<0,001	0,650	0,281	0,686	
бТВП с ЭГК, n (%)	2 25,0%	15 68,2%	8 57,1%	18 37,5%	0,050
бТВП без ЭГК, n (%)	17 30,9%	23 57,5%	10 43,5%	77 55,0%	0,014 $p_{\alpha\beta}=0,047$ $p_{\alpha\delta}=0,008$
p-value	0,734	0,409	0,420	0,036	

ный фон (например, анамнестическое сочетание таких нозологий, как артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет, хроническая сердечная недостаточность, наличие нутритивной недостаточности) статистически значимо коррелировали с увеличением риска летального исхода при сепсисе [9]. Тяжелая сопутствующая патология была ведущим обстоятельством наступления неблагоприятного исхода у пациентов с β -фенотипом.

Проведенные исследования представили гетерогенные результаты по использованию ГКС в терапии ТВП. Так, по полученным данным, применение ГКС у пациентов молодого возраста снижает риск неблагоприятного исхода и потребность в искусственной вентиляции лёгких, частоту развития шока и продолжительность пребывания в стационаре и отделении реанимации, тогда как у пациентов пожилого возраста таких результатов получено не было [10, 11].

Национальные рекомендации по гормональной терапии у пациентов с ТВП значительно различаются в зависимости от страны по дозе, кратности, времени и длительности приема ГКС [12]. В исследовании Bruse и et al. снижение летальности наблюдалось при использовании дексаметазона у пациентов с δ -фенотипом сепсиса с НКИ COVID-19, в отличие от пациентов других фенотипов и бактериальных когорт [7]. В нашей работе большинство пациентов — 742 (91,1%) с вТВП были с НКИ COVID-19, а использование ГКС у пациентов с α -, γ - и δ -фенотипах сепсиса было ассоциировано со снижением госпитальной летальности. ГКС в группе вТВП чаще применяли у пациентов с α -фенотипом, по сравнению с δ -, β - и γ -фенотипами ($p < 0,001$), с благоприятным исходом в 83,7% наблюдений.

У пациентов с бТВП частота применения ГКС среди всех фенотипов не различалась ($p = 0,095$) и не влияла на исход (см. табл. 2). Мета-анализ 2025 г. по применению ГКС для лечения пациентов с ТВП определил повышенный уровень С-реактивного белка (СРБ) как предиктор эффективной терапии ГКС, связанный со снижением 30-дневной госпитальной летальности [13]. У пациентов с γ -фенотипом бТВП, которые характеризуются высоким уровнем СРБ по Seymour, была отмечена тенденция к снижению летальности на гормональной терапии, однако малое количество (10,6%) наблюдений в текущем исследовании не позволило получить статистически значимые результаты (см. рис. 3).

В последние годы в терапии ТВП широко используются различные методики ЭГК (селективная сорбция цитокинов, ЛПС-сорбция/сорбция эндотоксина, мультимодальная сорбция, аферезные методы, заместительная почечная терапия), эффективность которых зависит от сроков про-

ведения вмешательства, правильного выбора терапевтических мишеней и персонализированного подхода. В нашей работе анализ применения методов ЭГК у пациентов с вТВП не выявил значимых различий в исходах.

Высокая распространенность у пациентов с бТВП δ -фенотипа сепсиса (53,7%) потребовала в 25,5% наблюдений применения эфферентных методов. По результатам нашего исследования применение методов ЭГК пациентам с δ -фенотипом бТВП было эффективно в 62,5% наблюдений с благоприятным исходом заболевания и значимо отличалась от пациентов без ЭГК ($p_8 = 0,036$).

Раннее применение в группе проспективного набора у 44 (91,7%) пациентов с δ -фенотипом бТВП методов ЭГК обеспечило благоприятный исход в 63,6% процентов наблюдений, по сравнению с пациентами, которым не применялись эфферентные методы — 42% с благоприятным исходом. По мнению Ronco et al., эндотоксемия является основным утяжеляющим фактором у пациентов с δ -фенотипом сепсиса, а применение сорбционных методик позволяет снизить выраженность органной дисфункции [14,15]. В нашем исследовании сочетание ЛПС-сорбции и ЗПТ было наиболее используемым (68,2%) у пациентов с δ -фенотипом бТВП.

Заключение

Выделение фенотипов сепсиса у пациентов пожилого и старческого возраста с тяжелой внебольничной пневмонией позволяет оптимизировать патогенетическую терапию (эфферентную и гормональную) и улучшить исходы заболевания.

Литература

1. Salluh J.I.F., Póvoa P., Beane A., Kalil A., Sendagire C., Sweeney D.A., et al. Challenges for a broad international implementation of the current severe community-acquired pneumonia guidelines // *Intensive Care Med.* — 2024 — Vol. 50, №4. — P. 526-538. DOI: 10.1007/s00134-024-07381-z.
2. Gu X., Yang P., Yu L., Yuan J., Zhang Y., Yuan Z et al. Glucocorticoids can reduce mortality in patients with severe community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // *Eur J Med Res.* — 2025. — Vol. 30, №1. P. 215. DOI: 10.1186/s40001-025-02487-6.
3. Torres A., Chalmers J.D., Dela Cruz C.S., Dominedò C., Kollef M., Martin-Loeches I., et al. Challenges in severe community-acquired pneumonia: a point-of-view review. // *Intensive Care Med.* — 2019. — Vol. 45, №2. — P. 159-171. DOI: 10.1007/s00134-019-05519-y.
4. Ковзель В.А., Давыдова Л.А., Лапина Т.А., Семушкина А.А., Гутников А.И. Генетический, метаболомный, протеомный полиморфизм и клинические фенотипы сепсиса // *Общая реаниматология.* — 2024. — Vol. 20, №6, P. 36-53. DOI: 10.15360/1813-9779-2024-6-2470.
5. Seymour C.W., Kennedy J.N., Wang S., Chang C.H., Elliott C.F., Xu Z., et al. Derivation, Validation, and Potential Treatment Implications of Novel Clinical Phenotypes for Sepsis // *JAMA.* — 2019. — Vol. 321. — P. 2003–2017. DOI: 10.1001/jama.2019.5791.

6. Karakike E., Metallidis S., Poulakou G., Kosmidou M., Gatselis N.K., Petrakis V. et al. Clinical Phenotyping for Prognosis and Immunotherapy Guidance in Bacterial Sepsis and COVID-19 // *Crit Care Explor.* — 2024. — Vol. 6, №9. — P. e1153. DOI: 10.1097/CCE.0000000000001153.

7. Bruse N., Kooistra E.J., Jansen A., van Amstel R.B.E., de Keizer N.F., Kennedy J.N., et al. Clinical sepsis phenotypes in critically ill COVID-19 patients // *Crit Care.* — 2022. — Vol. 26, №1. — P. 244. DOI: 10.1186/s13054-022-04118-6.

8. Русякова И.А., Шамсутдинова Э.З., Гайковая Л.Б. Связь фенотипов сепсиса с особенностями лечения пациентов с вирусной и бактериальной пневмонией // *Общая реаниматология.* — 2024. — Vol. 20, №2. — P. 29-39. DOI: 10.15360/1813-9779-2024-2-29-40.

9. Сахаров В.И., Миронов П.И., Русякова И.А., Руднов В.А. Проблемы оценки тяжести состояния пожилых пациентов с внебольничной пневмонией, вызванной *Klebsiella pneumoniae* // *Вестник анестезиологии и реаниматологии.* — 2020. — Vol. 17, №6, P. 45-53. DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-6-45-53

10. Cheema H.A., Musheer A., Ejaz A., Paracha A.A., Shahid A., Rehman M.E.U., et al. Efficacy and safety of corticosteroids for the treatment of community-acquired pneumonia: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // *J Crit Care.* — 2024. — Vol. 80. — P. 154507. DOI: 10.1016/j.jcrc.2023.154507.

11. Terrington I., Cox O., Copley P., Eastwood B., Webb E., McKenzie C. et al. The role of corticosteroids in the management of non-COVID-19 severe community-acquired pneumonia in the intensive care unit: A narrative review // *J Intensive Care Soc.* — 2025. — P. 17511437251374816. DOI: 10.1177/17511437251374816.

12. Chen Y, Kuang H, Zhu Y, Luo X. The effect and safety of corticosteroid treatment for severe community-acquired pneumonia: a meta-analysis of randomized controlled trials // *Front Med (Lausanne).* — 2024. — Vol. 11. — P. 1457469. DOI: 10.3389/fmed.2024.1457469.

13. Smit J.M., Van Der Zee P.A., Stoof S.C.M., Van Genderen M.E., Snijders D., Boersma W.G., et al. Predicting benefit from adjuvant therapy with corticosteroids in community-acquired pneumonia: a data-driven analysis of randomised trials // *Lancet Respir Med.* — 2025. — Vol. 13, №3. — P. 221-233. DOI: 10.1016/S2213-2600(24)00405-3.

14. Ronco Claudio, Kellum John A. Which Patient Phenotype Is the Ideal Candidate for Hemoadsorption in Acute and Chronic Kidney Disease? // *Integrative Medicine in Nephrology and Andrology.* — 2024. — Vol. 11, №1. — P. e00001. DOI: 10.1097/IMNA-D-24-00001

15. Kellum J.A., Ronco C. The role of endotoxin in septic shock // *Crit Care.* — 2023. — Vol. 27, №1. — P. 400. DOI: 10.1186/s13054-023-04690-5.

References

1. Salluh J.I.F., Póvoa P., Beane A., Kalil A., Sendagire C., Sweeney D.A., et al. Challenges for a broad international implementation of the current severe community-acquired pneumonia guidelines // *Intensive Care Med.* — 2024 — Vol. 50, №4. — P. 526-538. DOI: 10.1007/s00134-024-07381-z.

2. Gu X., Yang P., Yu L., Yuan J., Zhang Y., Yuan Z et al. Glucocorticoids can reduce mortality in patients with severe community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // *Eur J Med Res.* — 2025. — Vol. 30, №1. P. 215. DOI: 10.1186/s40001-025-02487-6.

3. Torres A., Chalmers J.D., Dela Cruz C.S., Dominedò C., Kollef M., Martin-Loeches I., et al. Challenges in severe com-

munity-acquired pneumonia: a point-of-view review. // *Intensive Care Med.* — 2019. — Vol. 45, №2. — P. 159-171. DOI: 10.1007/s00134-019-05519-y.

4. Kovzel V.A., Davydova L.A., Lapina T.A., Semushkina A.A., Gutnikov A.I. Genetic, Metabolic, and Proteomic Polymorphisms and Clinical Phenotypes of Sepsis // *General Reanimatology.* — 2024. — Vol. 20, №6, P. 36-53. DOI: 10.15360/1813-9779-2024-6-2470.

5. Seymour C.W., Kennedy J.N., Wang S., Chang C.H., Elliott C.F., Xu Z., et al. Derivation, Validation, and Potential Treatment Implications of Novel Clinical Phenotypes for Sepsis // *JAMA.* — 2019. — Vol. 321. — P. 2003–2017. DOI: 10.1001/jama.2019.5791.

6. Karakike E., Metallidis S., Poulakou G., Kosmidou M., Gatselis N.K., Petrakis V. et al. Clinical Phenotyping for Prognosis and Immunotherapy Guidance in Bacterial Sepsis and COVID-19 // *Crit Care Explor.* — 2024. — Vol. 6, №9. — P. e1153. DOI: 10.1097/CCE.0000000000001153.

7. Bruse N., Kooistra E.J., Jansen A., van Amstel R.B.E., de Keizer N.F., Kennedy J.N., et al. Clinical sepsis phenotypes in critically ill COVID-19 patients // *Crit Care.* — 2022. — Vol. 26, №1. — P. 244. DOI: 10.1186/s13054-022-04118-6.

8. Ruslyakova I.A., Shamsutdinova E.Z., Gaikovaya L.B. Relationship Between Sepsis Phenotypes and Treatment Characteristics of Patients with Viral and Bacterial Pneumonia // *General Reanimatology.* — 2024. — Vol. 20, №2. — P. 29-39. DOI: 10.15360/1813-9779-2024-2-29-40.

9. Sakharov V.I., Mironov P.I., Ruslyakova I.A., Rudnov V.A. Problems of assessing the severity of the state of elderly patients with community-acquired pneumonia caused by *Klebsiella pneumoniae* // *Messenger of ANESTHESIOLOGY AND RESUSCITATION.* — 2020. — Vol. 17, №6, P. 45-53. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-6-45-53.

10. Cheema H.A., Musheer A., Ejaz A., Paracha A.A., Shahid A., Rehman M.E.U., et al. Efficacy and safety of corticosteroids for the treatment of community-acquired pneumonia: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // *J Crit Care.* — 2024. — Vol. 80. — P. 154507. DOI: 10.1016/j.jcrc.2023.154507.

11. Terrington I., Cox O., Copley P., Eastwood B., Webb E., McKenzie C. et al. The role of corticosteroids in the management of non-COVID-19 severe community-acquired pneumonia in the intensive care unit: A narrative review // *J Intensive Care Soc.* — 2025. — P. 17511437251374816. DOI: 10.1177/17511437251374816.

12. Chen Y, Kuang H, Zhu Y, Luo X. The effect and safety of corticosteroid treatment for severe community-acquired pneumonia: a meta-analysis of randomized controlled trials // *Front Med (Lausanne).* — 2024. — Vol. 11. — P. 1457469. DOI: 10.3389/fmed.2024.1457469.

13. Smit J.M., Van Der Zee P.A., Stoof S.C.M., Van Genderen M.E., Snijders D., Boersma W.G., et al. Predicting benefit from adjuvant therapy with corticosteroids in community-acquired pneumonia: a data-driven analysis of randomised trials // *Lancet Respir Med.* — 2025. — Vol. 13, №3. — P. 221-233. DOI: 10.1016/S2213-2600(24)00405-3.

14. Ronco Claudio, Kellum John A. Which Patient Phenotype Is the Ideal Candidate for Hemoadsorption in Acute and Chronic Kidney Disease? // *Integrative Medicine in Nephrology and Andrology.* — 2024. — Vol. 11, №1. — P. e00001. DOI: 10.1097/IMNA-D-24-00001

15. Kellum J.A., Ronco C. The role of endotoxin in septic shock // *Crit Care.* — 2023. — Vol. 27, №1. — P. 400. DOI: 10.1186/s13054-023-04690-5.

Авторский коллектив:

Шамсутдинова Эльвина Зинуровна — врач-анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии для пациентов терапевтического профиля Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, тел.: +7-911-093-80-26, e-mail: Elvina.Shamsutdinova@szgmu.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.: 8(812)660-42-42, e-mail: gusevden-70@mail.ru

Кабанов Максим Юрьевич — начальник Госпиталя для ветеранов войн, д.м.н., профессор, главный внештатный специалист-гериатр Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга, заслуженный врач РФ, e-mail: gvv@zdrav.spb.ru

Сергеева Татьяна Анатольевна — доцент кафедры внутренних болезней, нефрологии, общей и клинической фармакологии с курсом фармации Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова; заведующий отделением клинической фармакологии Клинической инфекционной больницы имени С.П. Боткина; к.м.н., доцент; тел.: +7-904-634-49-00, e-mail: sergeeva_ta_d@mail.ru

Касаев Роман Рамазиевич — студент 4 курса Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова; тел. +7-951-724-45-87

Сахаров Валерий Игоревич — врач — анестезиолог-реаниматолог Республиканской клинической больницы им. Г.Г. Куватова, к.м.н., e-mail: valeriy-sakharov@mail.ru

Афончиков Вячеслав Сергеевич — врач — анестезиолог-реаниматолог, заместитель главного врача по анестезиологии и реаниматологии Санкт-Петербургского научно-исследовательского института скорой помощи им. И.И. Джанелидзе, к.м.н.; e-mail: shwalbe262@mail.ru

Русякова Ирина Анатольевна — заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии для пациентов терапевтического профиля Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, к.м.н.; тел.: +7-911-093-80-26, e-mail: Irina.Ruslyakova@szgmu.ru



NASAL METHICILLIN-RESISTANT *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* CARRIAGE IN TERTIARY HOSPITALS: EVIDENCE OF HOSPITAL-ACQUIRED TRANSMISSION IN NIGERIA

C.J. Okoro¹, E.E. David², C.S. Iroha², C. Ejikeugwu³, E. Dowe⁴, E.F. Nwabueze⁵, I.R. Iroha⁶

¹ Renaissance University Ugbawka, Enugu, Enugu State, Nigeria

² Alex Ekwueme Federal University, Abakaliki, Nigeria

³ Enugu State University of Science and Technology, Enugu, Enugu State, Nigeria

⁴ Delta State University, Abraka, Delta State, Nigeria

⁵ University of Texas Medical Branch, Galveston, TX, USA

⁶ Ebonyi State University, Abakaliki, Ebonyi State, Nigeria

Носительство метициллин-резистентного золотистого стафилококка в носовой полости в больницах третьего уровня: доказательства внутрибольничной передачи инфекции в Нигерии

C.J. Okoro¹, E.E. David², C.S. Iroha², C. Ejikeugwu³, E. Dowe⁴, E.F. Nwabueze⁵, I.R. Iroha⁶

¹ Renaissance University Ugbawka, Enugu, Enugu State, Nigeria

² Alex Ekwueme Federal University, Abakaliki, Nigeria

³ Enugu State University of Science and Technology, Enugu, Enugu State, Nigeria

⁴ Delta State University, Abraka, Delta State, Nigeria

⁵ University of Texas Medical Branch, Galveston, TX, USA

⁶ Ebonyi State University, Abakaliki, Ebonyi State, Nigeria

Abstract

Methicillin-resistant *staphylococcus aureus* (MRSA) nasal carriage is a significant source of infection and transmission in hospital environments. Effective infection control and antimicrobial stewardship are hampered in low-and middle-income countries by a lack of local monitoring data. This study investigated the prevalence, antimicrobial resistance pattern and genetic determinants of MRSA in patients and healthcare in two tertiary hospitals in Nigerian. A total 1,309 nasal swabs specimens were collected from in-patients, healthcare workers and out-patients from two different tertiary hospitals. *Staphylococcus aureus* was identified and isolated using standard biochemical methods. The MRSA were phenotypically detected using Brilliance MRSA chromagar and cefoxitin and latter subjected to antimicrobial susceptibility testing following the standard Kirby–Bauer disk diffusion method. PCR-specific primers were used to screen for *mecA* and *pvl* genes in ten randomly selected MRSA. Out of the 1,309 nasal samples collected, 575 *S. aureus* representing 43.9% were isolated from the nasal samples of which 96 (17%) were MRSA, 81 from in-patients/out-patients and 15 from health care workers. The in-patients and doctors harbour the highest number of MRSA, 73/81 and 8/15 respectively. All the MRSA isolates resistant to cefoxitin were also found to be resistant to tetracycline, amoxicillin, and amoxicillin-clavulanic acid. The *mecA* and *pvl* genes were detected in five of the isolates. However, *pvl* gene was detected in one isolate without corresponding detection of *mecA* gene. The high frequency of MRSA carriage among patients and healthcare personnel underscores the potential for hospital-acquired transmission and highlights the need for strengthened infection control and antibiotic stewardship in Nigerian tertiary hospitals.

Резюме

Носительство метициллин-резистентного золотистого стафилококка (MRSA) в носовой полости является значительным источником инфекции и передачи инфекции в больничных условиях. Эффективный инфекционный контроль и рациональное использование антибиотиков затруднены в странах с низким и средним уровнем дохода из-за отсутствия данных местного мониторинга. В этом исследовании изучались распространенность, характер антимикробной резистентности и генетические детерминанты MRSA у пациентов и медицинских работников в 2 больницах третьего уровня в Нигерии. Всего было собрано 1309 образцов мазков из носовой полости у стационарных пациентов, медицинских работников и амбулаторных пациентов из 2 разных больниц третьего уровня. Золотистый стафилококк был идентифицирован и выделен с использованием стандартных биохимических методов. MRSA были фенотипически обнаружены с использованием хроматара Brilliance MRSA и цефокситина, после чего проводилось тестирование на чувствительность к антимикробным препаратам по стандартному методу дисковой диффузии Кирби – Бауэра. Для скрининга генов *mecA* и *pvl* в 10 случайно выбранных образцах MRSA использовались ПЦР-специфические праймеры. Из 1309 собранных образцов из носовой полости было выделено 575 штаммов *S. aureus*, что составляет 43,9%, из которых 96 (17%) были MRSA, 81 – от стационарных/амбулаторных пациентов и 15 – от медицинских работников. Наибольшее количество MRSA было обнаружено у стационарных пациентов и врачей – 73/81 и 8/15 соответственно. Все изоляты MRSA, устойчивые к цефокситину, также оказались устойчивыми к тетрациклину, амоксициллину и

Key words: *Methicillin-resistance Staphylococcus aureus (MRSA), antibiotic resistance, Staphylococcus aureus, health care workers, patients.*

Introduction

For almost a century, *Staphylococcus aureus* has been identified as a significant contributor to human illness (1). Although chromosomal mutation and antibiotic modification are also significant, it was found that resistance was acquired through horizontal gene transfer from within and across strains. The majority of deadly infections were initially cured by penicillin, but by the mid-1940s, just a few years after it was first used in clinical settings, resistance had been found in hospitals, and within ten years, penicillin resistance had grown to be a serious issue in the community (2). In order to address the rise in penicillin resistance, semisynthetic penicillinase resistant methicillin was developed in 1961. However, reports of methicillin-resistant isolates quickly followed its introduction (3), which alarmed medical professionals. The effectiveness of treatment for infections caused by methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) is more detrimental than those resulting from methicillin-sensitive strains (4). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) continues to be a major global cause of bacterial infections that are difficult to cure and a persistent risk to patient safety in both community and medical settings. Antimicrobial resistance is widely acknowledged as a serious worldwide public health issue that significantly increases morbidity and death while weakening the efficacy of common practices and therapies (5,6).

Nasal carriage of *S. aureus*, especially MRSA, is a predictor of clinical infection and a significant reservoir for subsequent transmission. Carriage surveillance is a key component of infection-prevention measures since healthcare workers (HCWs) can be both recipients and carriers of MRSA between wards and patients. There is an urgent need for local data to direct control efforts because surveillance and stewardship deficiencies have been associated with higher and varied MRSA prevalence in tertiary care settings in low- and middle-income countries, particularly Nigeria (7,8). From a molecular perspective, the *mecA* gene, which codes for the modified penicillin-binding protein PBP2a and provides decreased affinity for β -lactam antibiotics, is most frequently responsible for resistance to methicillin and similar β -lactams. The *lukS-PV/lukF-PV* genes encode

амоксциллину-клавулановой кислоте. Гены *mecA* и *pvl* были обнаружены в 5 изолятах. Однако ген *pvl* был обнаружен в 1 изоляте без соответствующего обнаружения гена *mecA*. Высокая частота носительства MRSA среди пациентов и медицинского персонала подчеркивает потенциал внутрибольничной передачи инфекции и необходимость усиления инфекционного контроля и рационального использования антибиотиков в нигерийских больницах третьего уровня.

Ключевые слова: метициллин-резистентный золотистый стафилококк (MRSA), антибиотикорезистентность, золотистый стафилококк, медицинские работники, пациенты.

the Panton-Valentine leukocidin (PVL) toxin, which is often linked to community-acquired strains that cause severe skin and soft-tissue infections as well as, on occasion, necrotizing pneumonia. Therefore, the presence or lack of *mecA* and *pvl* genes offers clinically useful information about virulence potential and resistance mechanisms (9,10). The purpose of this study was to describe the antimicrobial susceptibility pattern and genetic determinants of methicillin-resistant MRSA in patients and healthcare professionals who visit tertiary hospitals in two significant Nigerian cities in South Eastern Nigeria.

Methodology

Sample collection

A total one thousand three hundred and nine (1,309) nasal swabs specimens were collected from in-patients, healthcare workers and out-patients from two different hospitals; University of Nigeria Teaching Hospital (UNTH), Enugu and Alex Ekwueme Federal University Teaching Hospital (AE-FUTHA) Abakaliki both in South East Nigeria. The study included: patients that have spent at least 3 days on admission in the hospital, healthcare workers who were involved in direct management of patients or their specimens, out-patients who were not on admission. All the subjects were not on any antibiotics for at least 7 days before sample collection. The study excluded: patients admitted less than 3 days before sample collection, out-patients who have been on hospital admission 12 months preceding sample collection, patients and healthcare workers who were on antibiotics 7 days or less prior to specimen collection. All the specimens collected were transported to the laboratory units of the department of medical microbiology UNTH and AE-FUTHA for immediate culture, biochemical and morphological characterization.

Staphylococcus aureus isolation and identification

The specimens were inoculated on Mannitol salt agar (MSA), Blood agar (BA) and Chocolate agar (CA) for the isolation of *S. aureus* and incubated at 35°C for 24 hours. These isolates were identified by the conventional methods as described by Cheesbrough,

2006 (11). Smooth colonies that appeared whitish on BA, greyish on CA and yellowish with yellow zones on MSA were subjected to Gram staining, catalase, coagulase, urease, oxidase, indole, citrate and lactose fermentation tests. Positive isolates were re-screened on Chromagar orientation for a characteristic grey color of *S. aureus* in this medium. Standard strain of *S. aureus* (ATCC 25923) was used as a control. The stock culture of each biochemically confirmed isolate was stored in nutrient agar slants at 4°C prior to use. During use, the cultures were successively activated by sub-culturing into Mannitol salt agar and thereafter into nutrient agar plates for a period of 3 days to ensure there were no contaminants (12).

For molecular identification, genomic DNA from the isolates was extracted using Zymo Research Quick-DNA Fungal/Bacteria Miniprep kit (Cat. D6005), according to the procedure outlined by Nawrot *et al.*, 2010 (13). DNA quality was assessed on agarose gel and then visualized under a UV transilluminator. The bacterial 16S rRNA gene was amplified. The universal primer pair used is shown in Table 1, while the generated electrophoresis bands are seen in figure S1. Representative amplicons were selected, sequenced and deposited in GenBank

Phenotypic detection of MRSA and antimicrobial susceptibility testing

Antibiograms of *S. aureus* against cefoxitin and 17 other antibiotics was determined by disc diffusion method according to Clinical Laboratory Standard Institute (CLSI) recommendation (CLSI, 2012) on Mueller-Hinton agar plates (14). The following antibiotic discs were purchased from Oxoids Chemical, (Cambridge, UK) and used: cefoxitin (FOX 30 mg), vancomycin (VA 30 mg), erythromycin (E 15 mg), ciprofloxacin (CIP 5 mg), gentamycin (CN 10 mg), tetracycline (TE 30 mg), ceftriaxone (CRO 30 mg), imipenem (IPM 10 mg), amoxicillin (AML 25 mg), amoxicillin/Clavulanic acid (AMC 30 mg), tazobactam/Piperacillin (TZP 30 mg), linezolid (LZD 30 mg), azithromycin (AZM 15 mg), sulphamethoxazole/trimethoprim (SXT 25 mg), cefuroxime (CXM 30 mg), clindamycin (DA 2 mg),

mupirocin (MUP 5 mg), and ceftaroline (CFT 30 mg). The antibiotics were aseptically placed on the surface of the inoculated Mueller-Hinton agar plate using sterile forceps. For quality control, *S. aureus* ATCC 25923 was used. The plates were incubated at 37°C for 24 hours, and the inhibition zone diameters (IZDs) produced by the antibiotic disks were measured, recorded and compared to the standard breakpoints. A colony of an organism suspected to be MRSA was smeared and streaked out on Brilliance MRSA chromagar, along with a known MRSA colony and incubated at 35°C for 24 h (15). Thereafter the culture plate was observed and MRSA colonies displayed deep blue coloration (Brilliance blue).

Amplification and detection of mecA and pvl genes

The primers used are presented in Table 1. PCR was carried out in a total volume of 25 µl containing 10 µl of genomic DNA, 13 µl of distilled H₂O, 1 PCR Ready-To-Go bead (the bead contains 2.5 units of Taq DNA polymerase, 10 mM Tris-HCl (pH 9.0), 50 mM KCl, 1.5 mM MgCl₂, and 200 M of each of dNTP), 1.0 µl each of forward and reverse primer (100 mM). For quality control, *S. aureus* ATCC 25923 was used. All amplification reactions were performed in a Bio-rad PCR system, for 36 cycles as follow: For the *mecA* primer, the cycling conditions were as follows: initial denaturation for 5 min at 94°C; 35 cycles of denaturation for 30 sec at 94°C, annealing for 30 sec at 53°C, and extension for 1 min at 72°C; and a final extension for 5 min at 72°C. For *pvl* gene, the cycling conditions were as follows: initial denaturation for 5 min at 94°C; 35 cycles of denaturation for 40 sec at 94°C, annealing for 40 sec at 53°C, and extension for 1 minutes at 72°C; and a final extension for 10 min at 72°C (16).

Statistical analysis

Statistical analysis using the ANOVA and turkey post-hoc multiple comparison test tools for the comparative evaluation of categorical variables was performed with the SPSS 20.0 version statistical software package. Results were only considered to be statistically significant if the *p*-value was less than 0.05 (*p* < 0.05).

Table 1

Oligonucleotide primer sequences used in the study

Genes	Primer sequences (5'-3')	Amplicon size (bp)	References
16S rRNA	27F: AGAGTTTGATCMTGGCTCAG 1525R: AAGGAGGTGWTCCARCCGCA	1500	[30]
<i>mecA</i>	F: TCCAGATTACAACCTTACCAGG R: CCACTTCATATCTTGTAACG	162	(Asghar, 2014)
<i>pvl</i>	F: ATCATTAGGTAAAATGTCTGGACATGATCCA R: GCATCAAGTGATTGGATAGCAAAAGC R: CTTCAAGTATGACGGGCTGA	433	(Asghar, 2014)

Results

Out of the 1,309 nasal samples collected from the hospitals, 926 (70.7%) and 382 (29%) were collected from the in-patients/out-patients and health care workers respectively. From both hospitals, the highest number of samples were collected from the female adults' in-patients and the laboratory scientists. A total of 575 *S. aureus* representing 43.9% were isolated from the nasal samples of which only 96 (17%) were MRSA, 81 from in-patients/

out-patients and 15 from health care workers (Table 2 and 3). Within the patient's population, the in-patients harbor the highest number of *S. aureus* colonization and MRSA in both hospitals. Also, within the health care workers, the medical doctors carry the highest number of MRSA in both hospitals, followed by the nurses.

In Table 4, all the MRSA isolates resistant to cefoxitin were also found to be resistant to tetracycline, amoxicillin, and amoxicillin-clavulanic acid. Addition-

Table 2

Isolation of *S. aureus* from in-patients and out-patients

Demography	Nasal samples	<i>S. aureus</i> number (%)	p-value	MRSA number (%)	p-value
AEFUTHA					
Female adult in-patients	203	79 (39)	0.2862	16 (8)	0.4252
Male adult in-patients	122	40 (33)		13 (11)	
Female adult out-patients	39	16 (41)	0.0048	0 (0)	
Male adult out-patients	18	5 (28)		0 (0)	
Female Pediatrics in-patient	24	10 (42)	0.3587	2 (8)	0.4894
Male Pediatrics in-patients	23	6 (26)		0 (0)	
Female Pediatrics out-patient	14	2 (14)	0.6887	1 (7)	0.35
Male Pediatrics out-patients	26	6 (23)		0 (0)	
Total	469	164 (35)		32 (6.8)	
UNTH					
Female adult in-patients	141	73 (52)	0.0044	19 (13)	0.3441
Male adult in-patients	126	43 (34)		12 (10)	
Female adult out-patients	59	32 (54)	0.8515	3 (5)	
Male adult out-patients	56	32 (57)		3 (5)	
Female Pediatrics in-patient	28	21 (75)	0.0375	6 (21)	0.5174
Male Pediatrics in-patients	35	16 (46)		5 (14)	
Female Pediatrics out-patient	5	1 (20)	0.4167	1 (20)	0.4164
Male Pediatrics out-patients	7	0 (0)		0 (0)	
Total	457	218 (47.7)		49 (10.7)	
Subtotal	926	382 (41.3)		81 (8.7)	

Table 3

Isolation of *S. aureus* from health care workers

Health care workers	Nasal samples	<i>S. aureus</i> number (%)	p-value	MRSA number (%)	p-value
AEFUTHA					
Lab. scientists	58	26 (45)	0.6286	0 (0)	0.035
Doctors	46	22 (48)		3 (7)	
Nurses	46	20 (43)		0 (0)	
Orderlies	25	8 (32)		0 (0)	
Total	175	76 (43)		3 (1.7)	
UNTH					
Lab. technicians	6	5 (83)	0.5774	1 (17)	0.7666
Health attendants	14	10 (71)		2 (14)	

Continuation of the Table 3

Health care workers	Nasal samples	<i>S. aureus</i> number (%)	p-value	MRSA number (%)	p-value
Lab. scientists	74	43 (58)		1 (1)	
Doctors	51	28 (55)		5 (10)	
Physiotherapists	11	6 (55)		0 (0)	
Radiographers	6	4 (67)		1 (17)	
Nurses	32	15 (47)		2 (6)	
Orderlies	14	6 (43)		0 (0)	
Total	208	117 (56)		12 (5.8)	
Subtotal	382	193 (50.5)		15 (3.9)	

Table 4

Antimicrobial resistance pattern of isolated MRSA (n=96)

Antibiotics	Patients, UNTH (n = 49) (%)	Patients, AE-FUTHA (n = 32) (%)	HCW UNTH (n = 12) (%)	HCW AE-FUTHA (n = 3) (%)
Tetracycline	49 (100)	32 (100)	11 (92)	3 (100)
Amoxicillin	49 (100)	32 (100)	12 (100)	3 (100)
Cefoxitin	49 (100)	32 (100)	12 (100)	3 (100)
AMC	49 (100)	32 (100)	12 (100)	3 (100)
Cefuroxime	48 (98)	31 (97)	12 (100)	3 (100)
Erythromycin	46 (94)	32 (100)	10 (83)	3 (100)
STX	46 (94)	32 (100)	11 (92)	3 (100)
Ciprofloxacin	41 (84)	30 (94)	11 (92)	3 (100)
Ceftriaxone	43 (88)	26 (81)	11 (92)	3 (100)
Aztreonam	42 (82)	30 (94)	5 (42)	3 (100)
TZP	38 (78)	22 (69)	10 (83)	3 (100)
Clindamycin	31 (64)	13 (41)	9 (75)	2 (67)
Gentamicin	21 (44)	14 (44)	5 (42)	2 (67)
Imipenem	16 (34)	4 (13)	0 (0)	0 (0)
Vancomycin	5 (12)	1 (3)	0 (0)	0 (0)
Mupirocin	4 (10)	1 (3)	2 (17)	0 (0)
Linezolid	5 (12)	5 (16)	3 (25)	0 (0)
Ceftaroline	3 (8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

SXT — Sulphamethoxazole/Trimethoprim, TZP — Tazobactam/Piperacillin, AMC — Amoxycillin/Clavulanic Acid, HCW — Health care workers, UNTH- University of Nigeria Teaching Hospital, AE-FUTHA, Alex Ekwueme Federal University Teaching Hospital.

ally, all isolates from health workers in AE-FUTHA extended resistance to cefuroxime, Sulphamethoxazole/trimethoprim, ciprofloxacin, ceftriaxone, aztreonam and tazobactam/piperacillin while more than 69% of other isolates were found to be resistance to the other group of antibiotics. Resistance to imipenem, vancomycin, mupirocin, linezolid and ceftaroline were very low in all the isolates, except isolates from AE-FUTHA health workers which showed susceptibility.

Figures 1 and 2 shows the amplification of *mecA* and *pvl* genes from 10 selected MRSA isolates resistant to cefoxitin and positive with Brilliance MRSA

chromagar. The *mecA* and *pvl* genes were detected in five of the isolates. However, *pvl* gene was detected in one isolate without corresponding detection of *mecA* gene. For quality control, *S. aureus* ATCC 25923 was used as negative control strain lacking the genes. For positive control for the *mecA* gene, ATCC 33591 and ATCC 43300 were used. For positive control for the *pvl* gene, ATCC 49775 was used.

Discussion

In this study, we evaluated the frequency and antimicrobial resistance pattern of MRSA from health care

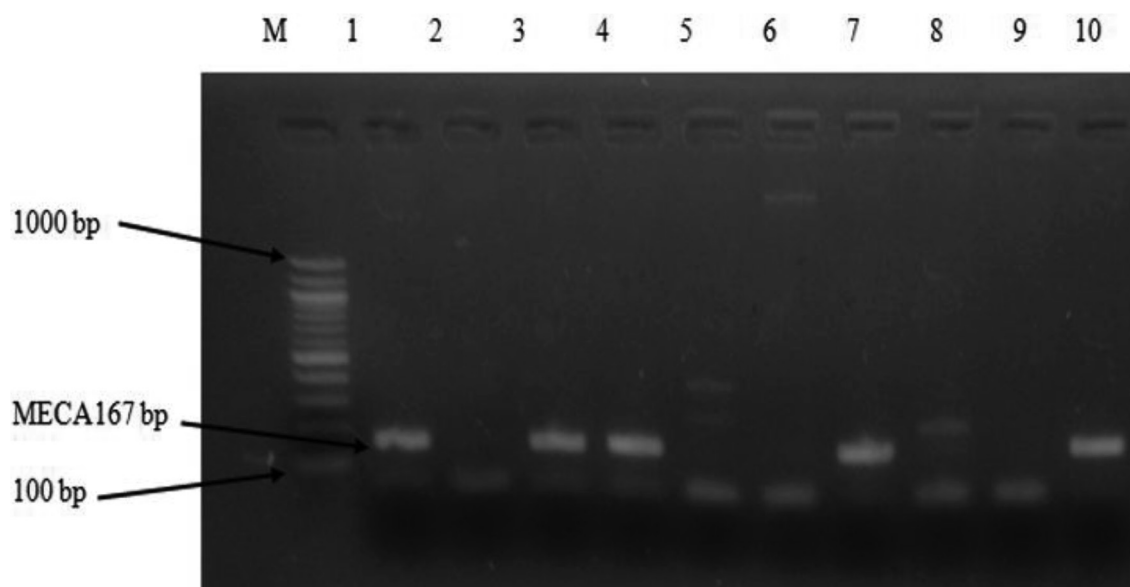


Fig. 1. Gel documentation showing amplified *mecA*. Positive isolates: Lanes 1, 3, 4, 7, 10; Lane M: 100-bp DNA ladder

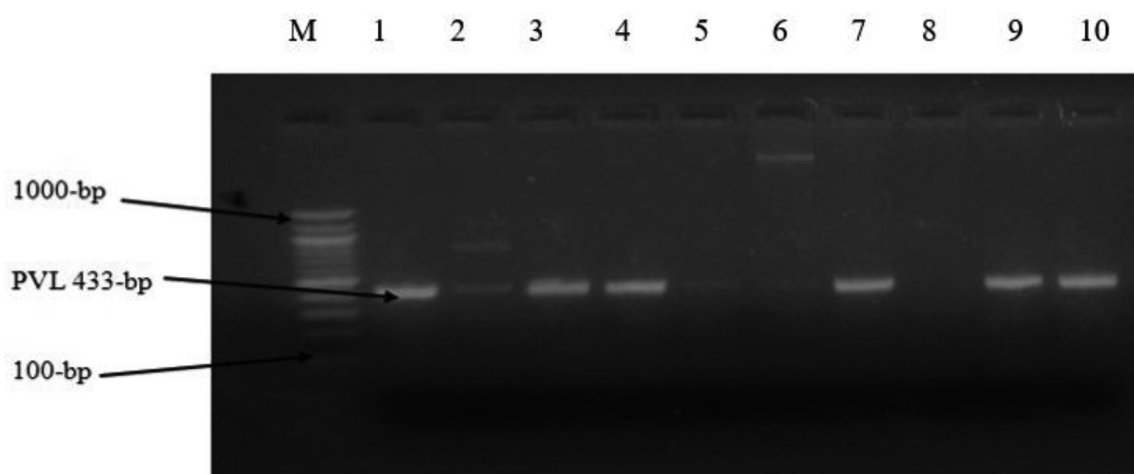


Fig. 2. Gel documentation showing amplified *pvl*. Positive isolates: Lanes 1, 3, 4, 7, 9 and 10; 100-bp DNA ladder

workers and patients from two major tertiary hospitals in Nigeria. A total of 575 (44%) *S. aureus* was isolated from 1,309 nasal swabs specimens, out of which 96 (17%) were MRSA, 81 from in-patients/out-patients and 15 from health care workers. *S. aureus* is a commensal microorganism that typically colonizes the anterior nares of the nasal cavity of the human population (17). Consistent with our result with 44% prevalence colonization rate of *S. aureus*, different reports observed the same high frequency rates across different samples. From nasal samples of health workers in Portugal, prevalence rate of *S. aureus* colonization was reported at 39.6% (18). A higher rate was reported in Eritrea where *S. aureus* nosocomial prevalence rate was seen at 63.1% (19). Reports from other locations across Nigeria was also consistent with the result of this study. From urine samples of school pupils and clinical isolates from Abakaliki and Kano State,

Nigeria, respectively, *S. aureus* colonization was reported at 88% and 50% (20). From wounds and pus samples from Enugu State, Nigeria, the prevalence was 50% (21). This suggests that the prevalence rate of *S. aureus* depends on the environment, which may rely on the specimen sites and the degree of adherence to infection control protocols.

In this study, the prevalence rate of MRSA among the isolated *S. aureus* was 17%. Compared to results from elsewhere, a much lower rates were observed. From the nasal *Staphylococcus aureus* isolates from a Chinese Medical College Campus (22), community-acquired *Staphylococcus aureus* from Malaysia (23), nasal colonization of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among healthy children in Taiwan (24), the prevalence rate of MRSA was reported at 3%, 3.2% and 7.8% respectively. In a cross-sectional study of nasal samples to as-

sess risk factors for *S. aureus* and MRSA colonization among children attending public schools in Brazil, the prevalence of MRSA was seen at 6.2% (25). Also, in a study that provided information on the susceptibility of *Staphylococcus aureus* causing skin and soft tissue infections in France, Ireland and the UK, 6%, 5% and 2% prevalence rates were reported respectively (26). These lower rates observed in these developed and emerging nations may be related to a high degree of adherence to infection control protocols. However, a higher rate (72%) was observed in systemic clinical specimens in Eritrea (19). Similarly, within Nigeria, higher rates were also mainly reported. Amongst the clinical specimens from the University of Ilorin Teaching Hospital, Southwest Nigeria (27), University of Jos, North central Nigeria (28) and National Orthopaedic Hospital, Enugu Southeast Nigeria (29), the prevalence rates were reported at 34.7%, 43% and 20.2% respectively. The only lower reported rate (10.7%) from Nigeria was from clinical isolates from a tertiary health hospital from Kano, Northwest Nigeria (30).

The result of this study showed that resistance of the MRSA ranged between 81% to 100% for tetracycline, amoxycillin, amoxicillin/clavulanic acid, cefuroxime, erythromycin, sulphamethoxazole/trimethoprim, ciprofloxacin and ceftriaxone. This result is in line with earlier reports (29, 18, 31), which may be explained by the fact that they are some of the most often prescribed antibiotics in our setting and that, aside from ceftriaxone, other antibiotics are available in tablet form, making them easy targets for drug abuse. MRSA also displayed a moderately low resistance against Clindamycin and gentamycin, ranging from 41% to 75%. This is consistent with the report of Khanal *et al.*, 2015 (32) that reported 42.9% resistance to gentamycin in MRSA. Compared to the aforementioned antibiotics, clindamycin and gentamycin have comparatively lower resistance. This could be because clindamycin is not frequently prescribed, which reduces abuse, whilst gentamycin is only formulated as injectable, which can only be administered by qualified healthcare professionals. On the other hand, there was 0% resistance to ceftaroline in almost all the MRSA and this is in agreement with previous reports (33-34). This could be because ceftaroline, a fifth-generation cephalosporin, is a novel drug with little stock and distribution in our environment, if any, therefore abuse will undoubtedly be uncommon. According to our research, ceftaroline may become the preferred medication for the empirical treatment of MRSA-caused infections. The result of our study also shows that MRSA displayed a generally low resistance to mupirocin, imipenem, linezolid and vancomycin and this is consistent with other reports (35, 31). This may be because these antibiotics are typically costly and can only be administered intravenously, thus there would be very little misuse of them. This implies that in the absence of ceftaroline, these antibiotics

may be used empirically to treat MRSA infections. Our result is also consistent with the report of Iroha *et al.*, 2012 (36) where MRSA was reported to be highly susceptible to vancomycin and highly resistant to ciprofloxacin and sulphamethoxazole/trimethoprim. However, some of our findings are in disagreement with other reports which stated that; sulphamethoxazole/trimethoprim, was effective against MRSA (37), MRSA were highly susceptible to ciprofloxacin and gentamycin but showed low resistance to sulphamethoxazole/trimethoprim, and clindamycin (32). This could however be due to differences in environment of the studies where different strains of organisms may show different susceptibility to antibiotics. While the *pvl* gene aids in the epidemiological classification of MRSA, the detection of the *mecA* gene is crucial for the scientific identification (38). The *mecA* and *pvl* genes were detected in five of the isolates. However, *pvl* gene was detected in one isolate without corresponding detection of *mecA* gene. It is important to point out that almost all the MRSA are also resistant to beta-lactam antibiotics. The *mecA* gene, which is found on a mobile genetic element known as staphylococcal cassette chromosome *mec* (SCC*mec*), encodes penicillin-binding protein 2, which is linked to MRSA resistance to -lactam drugs (39).

In conclusion, there is a high frequency rate of MRSA from nasal samples of patients and healthcare workers in these tertiary hospitals. Hospitalized patients and doctors have significantly higher burdens of MRSA compared to outpatients and other health care workers respectively. This evidently points to a possible nosocomial transmission of MRSA from in-patients to doctors within the hospital environment.

Declarations

Ethical approval

Ethical approvals were obtained from the Ethical committee of the AE-FUTHA (FETHA as previously called), Abakaliki and UNTH, Enugu and the clearance reference numbers are FETHA/REC/VOL1/2016/443 and UNTH/CSA/329/VOL.5 respectively. Besides, signed informed consent of all grown up subjects and assents of the parents/guardians of the minors were obtained. All samples collected from the hospital under investigation were processed and handled according to the Helsinki principles for human and animal research

Clinical Trial Number

Not applicable

Consent for publication

Not applicable

Data Availability

The generated gene sequences have been deposited and publicly available in DDBJ/ENA/GenBank and ac-

cessible with the following accession numbers: PX281425, PX281426, PX281427, PX281428. Upon reasonable request, the corresponding author will provide any other datasets generated and examined during the current work.

Conflict of interests

Authors declare no conflict of interest

Funding

The authors are solely responsible the funding of this work, its content and the decision to submit it for publication.

Author Contributions

O.C.J and I.R.I conceptualized the study. M. A and C.E performed the investigations/methods. E.E.D prepared original draft. C. S. I and E. F. N reviewed and edited the draft. I. R. I supervised the project. All authors read and agreed to the final version of the manuscript.

Acknowledgements

Not applicable

References

- Chambers, Henry F., and Frank R. Deleo. 'Waves of Resistance: Staphylococcus Aureus in the Antibiotic Era'. *Nature Reviews. Microbiology* 7, no. 9 (2009): 629–41. <https://doi.org/10.1038/nrmicro2200>.
- Lowy, F. D. 'Staphylococcus Aureus Infections'. *The New England Journal of Medicine* 339, no. 8 (1998): 520–32. <https://doi.org/10.1056/NEJM199808203390806>
- Azzam, Ahmed, Heba Khaled, Heba Mohamed Fayed, et al. 'Prevalence, Antibigram, and Risk Factors of Methicillin-Resistant Staphylococcus Aureus (MRSA) Asymptomatic Carriage in Africa: A Systematic Review and Meta-Analysis'. *BMC Infectious Diseases* 25, no. 1 (2025): 505. <https://doi.org/10.1186/s12879-025-10819-4>.
- Cosgrove, Sara E., George Sakoulas, Eli N. Perencevich, Mitchell J. Schwaber, Adolf W. Karchmer, and Yehuda Carmeli. 'Comparison of Mortality Associated with Methicillin-Resistant and Methicillin-Susceptible Staphylococcus Aureus Bacteremia: A Meta-Analysis'. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America* 36, no. 1 (2003): 53–59. <https://doi.org/10.1086/345476>.
- 'WHO Bacterial Priority Pathogens List, 2024: Bacterial Pathogens of Public Health Importance to Guide Research, Development and Strategies to Prevent and Control Antimicrobial Resistance'. Accessed 4 November 2025. https://www.who.int/publications/i/item/9789240093461?utm_source=chatgpt.com.
- Touaitia, Rahima, Assia Mairi, Nasir Adam Ibrahim, Nosiba S. Basher, Takfarinas Idres, and Abdelaziz Touati. 'Staphylococcus Aureus: A Review of the Pathogenesis and Virulence Mechanisms'. *Antibiotics* 14, no. 5 (2025): 470. <https://doi.org/10.3390/antibiotics14050470>.
- Eiff, C. von, K. Becker, K. Machka, H. Stammer, and G. Peters. 'Nasal Carriage as a Source of Staphylococcus Aureus Bacteremia. Study Group'. *The New England Journal of Medicine* 344, no. 1 (2001): 11–16. <https://doi.org/10.1056/NEJM200101043440102>
- Esther, James, Ogbonna Brian Onyebuchi, Onwuchuluba Ebele Eugenia, et al. 'Antimicrobial Resistance in Nigeria's Healthcare System: A Comprehensive Narrative Review and Policy Implications'. *Discover Public Health* 22, no. 1 (2025): 460. <https://doi.org/10.1186/s12982-025-00859-1>.
- Antimicrobial Resistance'. Accessed 4 November 2025. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>
- Turner, Nicholas A., Batu K. Sharma-Kuinkel, Stacey A. Maskarinec, et al. 'Methicillin-Resistant Staphylococcus Aureus: An Overview of Basic and Clinical Research'. *Nature Reviews. Microbiology* 17, no. 4 (2019): 203–18. <https://doi.org/10.1038/s41579-018-0147-4>
- Cheesbrough, Monica. *District Laboratory Practice in Tropical Countries*. 2nd edn. Cambridge University Press, 2006. <https://doi.org/10.1017/CBO9780511543470>.
- Ofokansi, K. C., M. U. Adikwu, C. O. Esimone, and Martina Nwodo. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*. n.d. Accessed 7 November 2025. <https://www.ijpsonline.com/>.
- Nawrot, Urszula, Katarzyna Włodarczyk, Magdalena Wrobel, Anita Wasik, and Tadeusz Dobosz. 'Comparison of the Utility of Five Commercial Kits for Extraction of DNA from Aspergillus Fumigatus Spores'. *Acta Biochimica Polonica* 57, no. 4 (2010): 567–71.
- CLSI, 2012. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty–Second Information and Supplement M100–S22-32. Wayne P. A. 62 – 78.
- Luteijn, J. M., G. a. A. Hubben, P. Pechlivanoglou, M. J. Bonten, and M. J. Postma. 'Diagnostic Accuracy of Culture-Based and PCR-Based Detection Tests for Methicillin-Resistant Staphylococcus Aureus: A Meta-Analysis'. *Clinical Microbiology and Infection: The Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 17, no. 2 (2011): 146–54. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2010.03202.x>.
- 'Comparing the Efficiency of Taq DNA Polymerase and PuRe Taq Ready-To-Go PCR Beads in Amplifying 12S and 16S Ribosomal Genes'. Accessed 7 November 2025. <https://researcherslinks.com/current-issues/Comparing-the-efficiency-of/26/1/1891>.
- Laux, Claudia, Andreas Peschel, and Bernhard Krismer. 'Staphylococcus Aureus Colonization of the Human Nose and Interaction with Other Microbiome Members'. *Microbiology Spectrum* 7, no. 2 (n.d.): 10.1128/microbiolspec.gpp3-0029–2018. <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.gpp3-0029-2018>.
- Castro, A., N. Komora, V. Ferreira, et al. 'Prevalence of Staphylococcus Aureus from Nares and Hands on Health Care Professionals in a Portuguese Hospital'. *Journal of Applied Microbiology* 121, no. 3 (2016): 831–39. <https://doi.org/10.1111/jam.13186>.
- Garoy, Eyob Yohanness, Yacob Berhane Gebreab, Oliver Okoth Achila, et al. 'Methicillin-Resistant Staphylococcus Aureus (MRSA): Prevalence and Antimicrobial Sensitivity Pattern among Patients-A Multicenter Study in Asmara, Eritrea'. *The Canadian Journal of Infectious Diseases & Medical Microbiology = Journal Canadien Des Maladies Infectieuses Et De La Microbiologie Medicale* 2019 (2019): 8321834. <https://doi.org/10.1155/2019/8321834>.
- Ec, Okonkwo, Orji Jo, Aondoackaa Ad, et al. 'Prevalence and Antibiotic Sensitivity Pattern of Staphylococcus Aureus Isolates of Non-Hospital Origin'. *Archives of Clinical Microbiology* 9, no. 1 (2018). <https://doi.org/10.4172/1989-8436.100076>.
- Prevalence and Antibiotic Susceptibility Pattern of Methicillin Resistant Staphylococcus Aureus in Burns and Pressure Ulcer Patients – Afrjcem.Org. 7 March 2019. <https://afrjcem.org/prevalence-and-antibiotic-susceptibility-pattern-of-methicillin-resistant-staphylococcus-aureus-in-burns-and-pressure-ulcer-patients/>.
- Du, Jimei, Chun Chen, Baixing Ding, et al. 'Molecular Characterization and Antimicrobial Susceptibility of Nasal Staphylococcus Aureus Isolates from a Chinese Medical College Campus'. *PLOS ONE* 6, no. 11 (2011): e27328. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0027328>.

23. Sam, I.-Ching, Maria Kahar-Bador, Yoke-Fun Chan, Shih-Keng Loong, and Fadzilah Mohd Nor Ghazali. 'Multisensitive Community-Acquired Methicillin-Resistant Staphylococcus Aureus Infections in Malaysia'. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease* 62, no. 4 (2008): 437–39. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2008.07.016>.
24. Chen, Chih-Jung, Kuang-Hung Hsu, Tzou-Yien Lin, Kao-Pin Hwang, Po-Yen Chen, and Yhu-Chering Huang. 'Factors Associated with Nasal Colonization of Methicillin-Resistant Staphylococcus Aureus among Healthy Children in Taiwan'. *Journal of Clinical Microbiology* 49, no. 1 (2011): 131–37. <https://doi.org/10.1128/JCM.01774-10>.
25. Braga, Eneida Dias Vianna, F bio Aguiar-Alves, Maria de F tima Nogueira de Freitas, et al. 'High Prevalence of Staphylococcus Aureus and Methicillin-Resistant S. Aureus colonization among Healthy Children Attending Public Daycare Centers in Informal Settlements in a Large Urban Center in Brazil'. *BMC Infectious Diseases* 14, no. 1 (2014): 538. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-14-538>.
26. Denton, M., B. O'Connell, P. Bernard, V. Jarlier, Z. Williams, and A. Santerre Henriksen. 'The EPISA Study: Antimicrobial Susceptibility of Staphylococcus Aureus Causing Primary or Secondary Skin and Soft Tissue Infections in the Community in France, the UK and Ireland'. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 61, no. 3 (2008): 586–88. <https://doi.org/10.1093/jac/dkm531>.
27. Taiwo, S. S., M. Bamidele, E. A. Omonigbehin, et al. 'Molecular Epidemiology of Methicillin-Resistant Staphylococcus Aureus in Ilorin, Nigeria'. *West African Journal of Medicine* 24, no. 2 (2005): 100–106.
28. *Methicilin-Resistant Staphylococcus Aureus (MRSA) at Jos University Teaching Hospital – Afrjcem.Org*. 27 February 2019. <https://afrjcem.org/methicilin-resistant-staphylococcus-aureus-mrsa-at-jos-university-teaching-hospital/>.
29. Udeani, T. K., C. J. Onyebuchi, M. C. Ikpenwa, and U. R. Ezenwaka. 'Prevalence and Antibiotic Susceptibility Pattern of Methicillin Resistant Staphylococcus Aureus in Burns and Pressure Ulcer Patients'. *African Journal of Clinical and Experimental Microbiology* 17, no. 2 (2016): 130–39. <https://doi.org/10.4314/ajcem.v17i2.9>.
30. Nwankwo, Emmanuel Onwubiko, and Magaji Sadiq Nasiru. 'Antibiotic Sensitivity Pattern of Staphylococcus Aureus from Clinical Isolates in a Tertiary Health Institution in Kano, Northwestern Nigeria'. *The Pan African Medical Journal* 8 (2011): 4. <https://doi.org/10.4314/pamj.v8i1.71050>.
31. Iyamba, Jean-Marie Liesse, Jos Mulwahali Wambale, Cyprien Mbundu Lukukula, and Ntongo za Balega Takaisi-Kikuni. 'High Prevalence of Methicillin Resistant Staphylococci Strains Isolated from Surgical Site Infections in Kinshasa'. *The Pan African Medical Journal* 18 (2014): 322. <https://doi.org/10.11604/pamj.2014.18.322.4440>.
32. Khanal, Rita, Prakash Sah, Pramila Lamichhane, Apsana Lamsal, Sweety Upadhaya, and Vijay Kumar Pahwa. 'Nasal Carriage of Methicillin Resistant Staphylococcus Aureus among Health Care Workers at a Tertiary Care Hospital in Western Nepal'. *Antimicrobial Resistance and Infection Control* 4, no. 1 (2015): 39. <https://doi.org/10.1186/s13756-015-0082-3>.
33. Saravolatz, Louis, Joan Pawlak, and Leonard Johnson. 'In Vitro Activity of Ceftaroline against Community-Associated Methicillin-Resistant, Vancomycin-Intermediate, Vancomycin-Resistant, and Daptomycin-Nonsusceptible Staphylococcus Aureus Isolates'. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 54, no. 7 (2010): 3027–30. <https://doi.org/10.1128/AAC.01516-09>.
34. Llarrull, Leticia I., Jed F. Fisher, and Shahriar Mobashery. 'Molecular Basis and Phenotype of Methicillin Resistance in Staphylococcus Aureus and Insights into New -Lactams That Meet the Challenge'. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 53, no. 10 (2009): 4051–63. <https://doi.org/10.1128/AAC.00084-09>.
35. Abdullahi, N. and Iregbu, K.C. (2008). Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in a Central Nigerian Tertiary Hospital. *Ann.Trop. Pathol.* 9: 6 -10.
36. 'Prevalence of Methicillin-Resistant S. Aureus (MRSA) among Apparently Healthy Students in Afikpo, Ebonyi State, Nigeria'. *Issues in Biological Sciences and Pharmaceutical Research*, Journal Issues, January 2015. <https://journalissues.org/ibspr/abstract/iroha-et-al-january-2015/>.
37. Benoit, Stephen R., Concepcion Estivariz, Cristina Mogdasy, et al. 'Community Strains of Methicillin-Resistant Staphylococcus Aureus as Potential Cause of Healthcare-Associated Infections, Uruguay, 2002-2004'. *Emerging Infectious Diseases* 14, no. 8 (2008): 1216–23. <https://doi.org/10.3201/eid1408.071183>.
38. Chambers, Henry F., and Frank R. Deleo. 'Waves of Resistance: Staphylococcus Aureus in the Antibiotic Era'. *Nature Reviews. Microbiology* 7, no. 9 (2009): 629–41. <https://doi.org/10.1038/nrmicro2200>.
39. Funaki, Toshitaka, Tsutomu Yasuhara, Satoshi Kugawa, et al. 'SCCMec Typing of PVL-Positive Community-Acquired *Staphylococcus Aureus* (CA-MRSA) at a Japanese Hospital'. *Heliyon* 5, no. 3 (2019): e01415. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2019.e01415>.

Authors

Okoro C.J. — Senior Lecturer, Department of Medical Laboratory Science, Renaissance University Ugbawka, Enugu, Enugu State, Nigeria; e-mail: okorochilotaj@gmail.com

David E.E. — Faculty member at the Department of biochemistry of Alex Ekwueme Federal University, Abakaliki, Nigeria; e-mail: david.ebuka@funai.edu.ng

Iroha C.S. — Senior Pharmacist, Pharmacy Unit of Alex Ekwueme Federal University, Abakaliki, Nigeria; e-mail: cs.iroha@aefutha.gov.ng

Ejikeugwu C. — Senior Lecturer Department of Pharmaceutical Microbiology and Biotechnology, Faculty of Pharmaceutical Science, Enugu State University of Science and Technology, Enugu, Enugu State, Nigeria; e-mail: chika.ejikeugwu@esut.edu.ng

Dowe E. — Senior Lecturer Department of Pharmaceutical Microbiology and Biotechnology, Faculty of Science, Delta State University, Abraka, Delta State, Nigeria; e-mail: ejirodowe@delsu.edu.ng

Nwabueze E.F. — Senior Data Analyst, Department of Biostatistics and Data Science, School of Public and Population Health, University of Texas Medical Branch, Galveston, TX. USA; e-mail: ejikenwabueze042@gmail.com

Iroha I.R. — Professor of pharmaceutical microbiology, Department of Applied Microbiology, Faculty of Science, Ebonyi State University, Abakaliki, Ebonyi State, Nigeria; e-mail: ifeanyiiroha@ebsu.edu.ng



ПОРАЖЕНИЕ ЛЕГКИХ ПРИ ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫХ ФОРМАХ МЕНИНГОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ

М.А. Сайфуллин¹, А.И. Лубашевская¹, С.Е. Тесленко¹, Е.А. Ляпейкова², Н.Н. Зверева¹,
Н.А. Антипьят², И.Н. Тюрин^{1,2}

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет
им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

² Инфекционная клиническая больница № 1, Москва, Россия

Lung damage in generalized meningococcal disease

M.A. Sayfullin¹, A.I. Lubashevskaya¹, S.E. Teslenko, E.A. Lyapeikova², N.N. Zvereva¹, N.A. Antipyat², I.N. Tyurin^{1,2}

¹ Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow, Russia

² Infectious Diseases Clinical Hospital No. 1, Moscow, Russia

Резюме

Распространенность пневмонии при генерализованной форме менингококковой инфекции и ее влияние на течение заболевания остаются мало изученными. В мире опубликованы единичные исследования, в России в доступных источниках данных о когортных исследованиях не найдено.

Цель: установить частоту поражения легких при генерализованной менингококковой инфекции, оценить его влияние на течение и прогноз заболевания.

Материалы и методы: проведен анализ медицинских карт пациентов с установленным диагнозом генерализованной формы менингококковой инфекции и компьютерной томографией органов грудной клетки, выполненной в течение 48 ч после госпитализации. Исключены карты больных с сопутствующими заболеваниями дыхательных путей, незавершенные случаи. Случаи поделены на группы с установленной пневмонией и без изменений в легких. Группы сравнивались по возрастным, гендерным показателям, летальности, частоте госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии, потребности в респираторной поддержке, длительности госпитализации в стационаре, по показателям сатурации. Рассчитывались медианы, интерквартильные размахи, для качественных переменных — их доли, 95 % доверительные интервалы. Сравнение значимости различий проводилось критериями Манна — Уитни и χ^2 Пирсона. Различия считались статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты: в исследование включено 307 карт. Пневмония установлена у 54 (17,6 %, ДИ 13,7–22,1) пациентов и характеризовалась низкой частотой клинических симптомов. Группы были сопоставимы по возрастным, гендерным показателям, срокам госпитализации, частоте госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии ($p > 0,05$). Пациентам с пневмонией значимо чаще требовалась респираторная поддержка на догоспитальном этапе, искусственная вентиляция легких ($p < 0,001$). Летальность при отсутствии пневмонии составила 11,5 % (ДИ 7,6–15,2), односторонней пневмонии 14,3 % (ДИ 0–33,3), двусторонней — 42,4 % (ДИ 25,7–60), $p < 0,001$.

Выводы: поражение легких при генерализованных формах менингококковой инфекции возникает у 13–22 % за-

Abstract

The prevalence of pneumonia in generalized meningococcal disease (GMID) and its impact on the disease course remain poorly understood due to the nonspecificity of respiratory manifestations, difficulty in verifying the pathogen, and the lack of a standardized radiographic examination protocol.

The aim: to determine the incidence of lung involvement in GMID and assess its impact on the disease course and prognosis.

Materials and Methods: We analyzed the medical reports of patients with a confirmed diagnosis of GMID and chest computed tomography (CT) scans performed within 48 hours after hospitalization. Records with concomitant respiratory diseases and incomplete cases were excluded. Records were divided into groups with confirmed pneumonia and those with normal lung function. The groups were compared based on age, gender, mortality, intensive care unit (ICU) admission rate, need for respiratory support, length of hospital stay, and oxygen saturation levels. Medians, interquartile ranges, and proportions and 95 % confidence intervals (CI) for qualitative variables were calculated. Differences were compared using the Mann-Whitney and Pearson chi-square tests. Differences were considered statistically significant at $p \leq 0.05$.

Results. The study included 307 reports. Pneumonia was diagnosed in 54 patients (17.6 %, CI 13.7–22.1 %) and was characterized by a low incidence of clinical symptoms. The groups were comparable in terms of age, gender, length of hospitalization, and ICU admission rate ($p > 0.05$). Patients with pneumonia significantly more often required prehospital respiratory support and mechanical ventilation ($p < 0.001$). Mortality in the absence of pneumonia was 11.5 % (CI 7.6–15.2), unilateral pneumonia 14.3 % (CI 0–33.3), and bilateral pneumonia 42.4 % (CI 25.7–60), $p < 0.001$.

Conclusions. Lung damage in GMID occurs in 13–22 % of patients and develops concurrently with other GMID symptoms. The severity of the condition and prognosis correlate with the presence of pneumonia and the extent of lung damage. Due to the absence of respiratory symptoms in most cases, all patients with GMID should undergo lung imaging, and

болевших и развивается одновременно с другими симптомами генерализованных форм менингококковой инфекции. Тяжесть состояния и прогноз заболевания коррелируют с наличием пневмонии и объемом поражения легких. В связи с отсутствием в большинстве случаев респираторных симптомов всем пациентам с генерализованными формами менингококковой инфекции необходимо проводить визуализацию легких и при выявлении уплотнения легочной ткани определять более интенсивную лечебную тактику.

Ключевые слова: менингококк, пневмония, летальность, компьютерная томография.

Введение

Менингококковая инфекция остаётся важной причиной заболеваемости и смертности во всём мире, несмотря на разработку и всё более широкое применение эффективных вакцин [1, 2]. Эндемичный уровень заболеваемости в развитых странах составляет 0,3–5 случаев на 100 тыс. населения, в то время как в «менингитном поясе» Африки периодически возникают эпидемии с показателями >1000 на 100 тыс. [2, 3]. В последнее время в США и Европе отмечается рост заболеваемости, связанный с распространением специфических клонов серогрупп Y, B и W [4]. Периодические подъемы заболеваемости в среднем возникают через длительные межэпидемические периоды от 10 до 30 лет. В Российской Федерации показатель заболеваемости за последнее десятилетие не превышал 2 на 100 тысяч населения, а средний уровень летальности определяется на уровне 15% [5]. В постпандемический период общая заболеваемость оставалась ниже среднесуточных значений, при этом в Москве за счет миграционного фактора регистрировались высокие показатели [5]. По данным Роспотребнадзора, в 2025 г. сменилась доминирующая серогруппа менингококка (с W на A), с чем был связан циклический рост заболеваемости [5].

Наиболее типичными проявлениями генерализованных форм менингококковой инфекции (ГФМИ) считаются менингококкемия и /или гнойный менингит. Другие проявления ГФМИ (кроме бактериемии) описывались редко и составляли не более 11% случаев всех случаев ГФМИ в Европе в 2022 г. [4]. Однако частота этих форм может быть недооценена, поскольку они могут также сосуществовать с типичными проявлениями заболевания [7]. Birrell M. T. et al. отмечают, что, хотя менингит и является наиболее распространенным проявлением ГФМИ, это заболевание включает атипичные (не менингеальные) клинические проявления, такие как пневмония, септический артрит и миокардит [8]. Недавний систематический обзор показал, что атипичное течение ГФМИ включало острые желудочно-кишечные проявления, септический артрит и пневмонию или тяжелую инфек-

if lung consolidation is detected, more intensive treatment should be determined.

Key words: meningococcus, pneumonia, mortality, computed tomography.

цию верхних дыхательных путей (в основном эпиглоттит) в качестве преобладающих симптомов [9]. Vossen et al. на основании проанализированных 344 случаев, зарегистрированных в Америке, Европе, Австралии и Азии в период с 1906 по 2015 г., отметили, что при обзоре национальных опросов по заболеваемости ГФМИ пневмония была отмечена как наиболее распространенное органное поражение за пределами головного мозга, встречающееся в 17% случаев [10].

В настоящее время пневмония описывается как проявление ГФМИ и как отдельная форма менингококковой инфекции (при бактериологической верификации *N. meningitidis* у пациентов, госпитализированных с диагнозом «Пневмония»). Пневмония, связанная с менингококковой инфекцией, может быть первичной, когда она возникает изолированно без признаков ранее существовавшего менингита или менингококкемии, но может также возникать в сочетании или как осложнение обоих этих состояний других проявлений менингококковой инфекции [11]. Однако верификация пневмонии, вызываемой *N. meningitidis*, затруднена в связи со сложностью культивирования возбудителя с одной стороны и возможного сопутствующего бессимптомного носительства в носоглотке, обнаружение которого может приводить к гипердиагностике менингококковой пневмонии [10, 12, 13]. По данным литературы, клинически она манифестирует как типичная внебольничная пневмония и не имеет патогномоничных признаков. Наиболее частые симптомы: лихорадка и озноб (>50% случаев), боль в груди плеврального характера (>50%). Продуктивный кашель (~31%) и одышка (~23%) встречаются реже. Важным анамнестическим признаком может быть указание на предшествующую ОРВИ, особенно грипп [10, 13]. При физикальном обследовании аускультативно выслушиваются хрипы в легких. Рентгенологически выявляются инфильтраты, часто многодолевые (до 40% случаев), с преимущественным вовлечением правой нижней и средней доли. Плевральный выпот встречается примерно в 13% случаев. Также характерен выраженный лейкоцитоз и повыше-

ние маркеров воспаления (СРБ, прокальцитонин). Осложнения, такие как эмпиема или плевральный выпот, были описаны нечасто [13]. По данным обзора российских библиографических ресурсов, исследования пневмонии как проявления ГФМИ были ограничены описанием единичных случаев или их серий [14, 15, 16]. Работ, посвященных системному анализу данной проблемы, в открытом доступе мы не обнаружили. Внедрение визуализации легких посредством мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) показало высокую частоту визуализации синдрома уплотнения легочной ткани у пациентов с ГФМИ, а в связи с увеличением количества госпитализаций целью нашего исследования стало определение частоты поражения легких при ГФМИ и его возможного влияния на течение заболевания.

Материалы и методы исследования

Ретроспективное одноцентровое исследование включало в себя анализ электронных медицинских карт пациентов в единой медицинской информационной аналитической системе (ЕМИАС). Для исследования отбирались медицинские карты пациентов, госпитализированных в Инфекционную клиническую больницу (ИКБ) № 1 г. Москвы в первое полугодие 2025 г. Критериями включения служили лабораторно подтвержденный диагноз ГФМИ (менингит, менингококцемия, смешанные формы) и наличие протокола МСКТ органов грудной клетки, проведенной после начала заболевания и не позже 48 ч от момента госпитализации в медицинское учреждение. Лабораторным подтверждением служили обнаружение ДНК *N. meningitidis* методом амплификации нуклеиновых кислот или антигена менингококка методом иммунохроматографического анализа в одной из стерильных сред (кровь или спинномозговая жидкость).

Критериями исключения были подтвержденный сопутствующий или конкурирующий диагноз острого респираторного заболевания (грипп, COVID-19, микоплазменная инфекция, респираторный хламидиоз и т.д.), наличие легочного туберкулеза, незавершенный клинический случай (перевод в другой стационар, выписка по требованию пациента или его представителя) и отсутствие информированного согласия пациента на обработку персональных данных. Диагноз «Пневмония» устанавливался на основании утвержденных Минздравом России клинических рекомендаций 654-2 «Внебольничная пневмония у взрослых» (наличие инфильтрации по данным визуализации плюс 1 из 4 критериев: лихорадка, кашель, физические изменения, лейкоцитоз в гемограмме). МСКТ всем пациентам, госпитализированным в ИКБ № 1, выполнялась на томографе Siemens

SOMATOM go. Тор 64 по стандартному протоколу на лёгкие.

После выполнения критериев медицинские карты делились на 2 группы — с установленной пневмонией и без наличия признаков уплотнения легочной ткани по данным МСКТ. Группы сравнивались по следующим параметрам: пол, возраст, сроки госпитализации и проведения МСКТ от начала заболевания, летальность, частота госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии, проведения кислородной поддержки и искусственной вентиляции легких, летальность, продолжительность госпитализации у выписанных на амбулаторное лечение. Дополнительно у пациентов с пневмонией оценивалась частота респираторных проявлений (кашель, физические изменения в легких, локализация и характер поражения в легких).

Полученные результаты заносятся в электронные таблицы в программах MS Excel, IBM SPSS Statistics 26. Для расчета количественных показателей оценку нормальности распределения проводили при помощи критериев Шапиро — Уилка. При отсутствии нормального распределения в выборке рассчитывалась медиана и интерквартильные размахи. Качественные признаки оценивались по частоте распространения признака в группе с расчетом доли и 95% доверительных интервалов (ДИ). Проверка гипотезы о значимости различий между независимыми выборками будет осуществлена при помощи критериев χ^2 Пирсона, для оценки качественных биномиальных характеристик при отсутствии нормального распределения — U-критерия Манна — Уитни. Расчет выживаемости проводился по методу Каплана — Майера со сравнением значимости критерием Манталя — Кокса. Различия считались статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты исследования

За период с января по июнь 2025 г. мы проанализировали 592 медицинские карты пациентов с установленным диагнозом ГФМИ, из которых критериям включения и исключения соответствовало 307 карт: 236 (76,9%) были мужчины, медиана (Me) возраста составила 30 [22; 46] лет, детей до 18 лет было 20 (6,5%). Смешанная форма (гнойный менингит и менингококцемия) установлена 278 (90,6%) пациентам, гнойный менингит — 21 (6,8%) и менингококцемия без менингита диагностирована у 8 (2,6%) человек. Госпитализация в ОРИТ потребовалась 275 (89,6%) пациентам, летальность составила 15,0%

МСКТ всем пациентам была проведена в первые 48 ч от момента госпитализации. Me = 1,8 [1; 3,6] ч. Уплотнение легочной ткани на томограммах было выявлено у 54 пациентов (17,6%, ДИ 13,7 —

22,1). На шестимесячном отрезке наибольшее количество госпитализированных ГФМИ (91 пациент, из них 20 с пневмонией) было в апреле, максимальная доля пневмоний была в январе (23,1%), минимальная — в феврале (8,6%), в мае — июне отмечено снижение как абсолютного числа госпитализированных, так и доли пациентов с изменениями в легких (рис. 1).

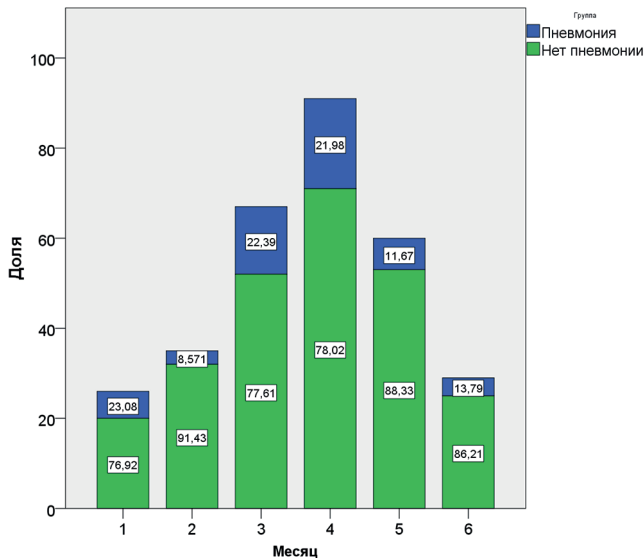


Рис. 1. Динамика выявления пациентов с ГФМИ за январь — июнь 2025 г.

Двусторонние изменения были установлены у 33 (61,1% ДИ 48–74,5), левосторонняя пневмония — у 9 (16,7%, ДИ 6,9–26,8), правосторонняя у 12 (22,2%, ДИ 12,5–32,7). При односторонней локализации у 16 пациентов поражение было ограничено одной долей, у 5 — пневмония была двух-

долевой. Наиболее часто изменения выявлялись в нижних долях: в левой нижней доле — 37 (67,2%), в правой нижней доле — 35 (63,6%), в правой средней — 14 (25,4%), в правой верхней — 11 (20%), в левой верхней — 9 (16,3%). У половины пациентов (55,6%, ДИ 42,6–68,5) изменения ограничивались 2 долями (как правило, нижними). Изменения, ограниченные верхней долей, были у 3 пациентов (5,6%, ДИ 0–13). По характеру изменений у 30 пациентов (55,6%, ДИ 42,6–68,5) была выявлена консолидация, у 10 (18,5%, ДИ 9,3–29,6) — уплотнения по типу «матового стекла» и у 6 (11,1%, ДИ 3,7–20,4) — сочетанные изменения. Плевральный выпот выявлялся у 13 (24,1%, ДИ 13–37) человек, во всех случаях он был незначительным и клинических показаний для дренирования плевральной полости не возникало. У 8 пациентов уточнить характер изменений по протоколам исследований не удалось.

При сопоставлении рентгенологических изменений с клинической картиной нами была установлена крайне низкая частота клинических симптомов, характерных для пневмонии: оценка жалоб у части пациентов была невозможна в связи с нарушением сознания. Аускультативно хрипы в легких были выявлены у 8 (14,8%, ДИ 5,8–24,6), ослабление проведения дыхания у 7 (13%, ДИ 4,7–22,6), притупление перкуторного звука по задней поверхности грудной клетки — у 6 (11,1%, ДИ 3,1–19,3) человек.

При сравнении показателей пациентов с пневмонией и без нее мы не установили статистически значимых различий по возрастным, гендерным показателям, дню от появления симптоматики на момент госпитализации, клинической форме заболевания, частоте госпитализации в ОРИТ (табл.).

Таблица

Сопоставление групп пациентов

Показатель	Пневмония есть (n = 54)	Пневмонии нет (n = 253)	Значимость различий
Возраст	33,5 [22,75; 44,5]	28 [22; 46]	p = 0,411
Доля детей	9,3% (ДИ 1,9–17,5)	5,9% (ДИ 3,3–9,2)	p = 0,365
Доля мужчин	75,9% (ДИ 62,8–86,8)	77,1% (ДИ 72–82,6)	p = 0,86
День болезни на момент госпитализации	2 [2;3]	2 [2;3]	p = 0,42
Догоспитальная респираторная поддержка	22,2% (ДИ 11,8–33,3)	7,1% (ДИ 3,9–10,5)	p = 0,002
Сатурация на момент госпитализации	97% [95; 98]	97% [96; 98]	p < 0,01
ЧДД на момент госпитализации	20 [19; 22]	19 [18; 20]	p = 0,174
Госпитализация в ОРИТ	96,3% (ДИ 90,2–100)	88,1% (ДИ 83,7–92)	p = 0,87
Респираторная поддержка:	83,3 (ДИ 72,1–93,1)	42,7 (ДИ 36,9–48,6)	p < 0,001

Окончание таблицы

Показатель	Пневмония есть (n = 54)	Пневмонии нет (n = 253)	Значимость различий
— из них ИВЛ	72,2% (ДИ 60,4 – 83,7)	34% (ДИ 28,2 – 40)	p < 0,001
Летальность	31,5% (ДИ 20 – 43,4)	11,5% (ДИ 7,6 – 15,2)	p = 0,001
Койко-день (выжившие)	12 [10; 15]	11 [9; 12]	p = 0,014
Койко-день (погибшие)	5 [1; 7]	8 [5; 11,5]	p = 0,018
<i>Форма заболевания</i>			
Менингококцемия	1,9% (ДИ 0 – 5,9)	2,8% (ДИ 0,8 – 5)	p = 0,55
Менингит	3,7% (ДИ 0 – 9,4)	7,5% (ДИ 4,4 – 10,8)	
Смешанная	94,4% (ДИ 87,5 – 100)	89,7% (ДИ 85,9 – 93)	

При оценке дыхательной функции было установлено, что у пациентов с пневмониями значимо чаще регистрировалось снижение сатурации и чаще требовалась респираторная поддержка как на амбулаторном, так и на стационарном этапе. При этом, несмотря на равную медиану показателей сатурации, при пневмонии как интерквартильные размахи, так и большая доля пациентов со снижением сатурации отразились на значимости показателей (рис. 2).

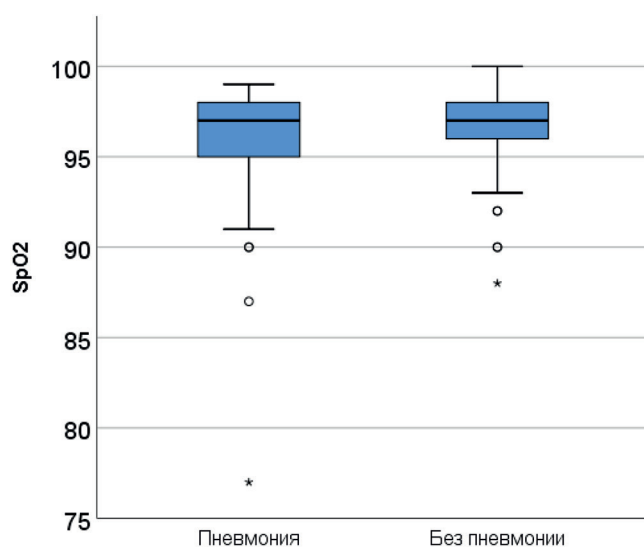


Рис. 2. Показатели сатурации у пациентов в 2 группах

Летальность среди пациентов без пневмоний составила 11,5%, с пневмониями — 31,5%, значимость различий была установлена критериями Пирсона ($p=0,001$) и отношением шансов (ОШ=3,55). При одностороннем поражении летальность составила 14,3% (ДИ 0 – 33,3), при двустороннем поражении летальность возросла до

42,4% (ДИ 25,7 – 60), $p=0,038$. Не было установлено влияния на течение заболевания характера поражения легких. Длительность госпитализации была значимо меньше у умерших и дольше у выживших пациентов с пневмониями (рис. 3).

При оценке выживаемости методом Каплана — Майера были также установлены значимые различия: в группе пациентов с поражением легких кумулятивная выживаемость была значимо меньше ($p<0,001$) в сравнении с группой пациентов без рентгенологических паттернов пневмонии (рис. 4).

Обсуждение

Несмотря на то, что пневмония при генерализованных формах менингококковой инфекции описана достаточно давно, количество исследований, посвященных поражению легких при ГФМИ, немногочисленно, а в России такие исследования ограничены описанием отдельных клинических случаев. Данный факт можно объяснить, во-первых, достаточно спокойной эпидемической обстановкой в последние годы, что могло вносить ограничения в исследования. Немало на заболеваемость ГФМИ повлияла пандемия COVID-19, на фоне которой регистрация практически всех инфекционных заболеваний сократилась. Тем не менее, именно прошедшая пандемия способствовала более широкому внедрению в рутинную клиническую практику лучевых методов диагностики с высокой разрешающей способностью, на которых и базируется наше исследование. Использование МСКТ позволило установить, что поражение легких развивается независимо от клинической формы, возраста и пола у каждого 5–6-го пациента с ГФМИ, и, учитывая сроки от начала заболевания, можно утверждать, что уплотнение легочной ткани происходит одновременно с развитием других симптомов, что дает считать пневмонию проявлением, а не осложненным течением заболевания.

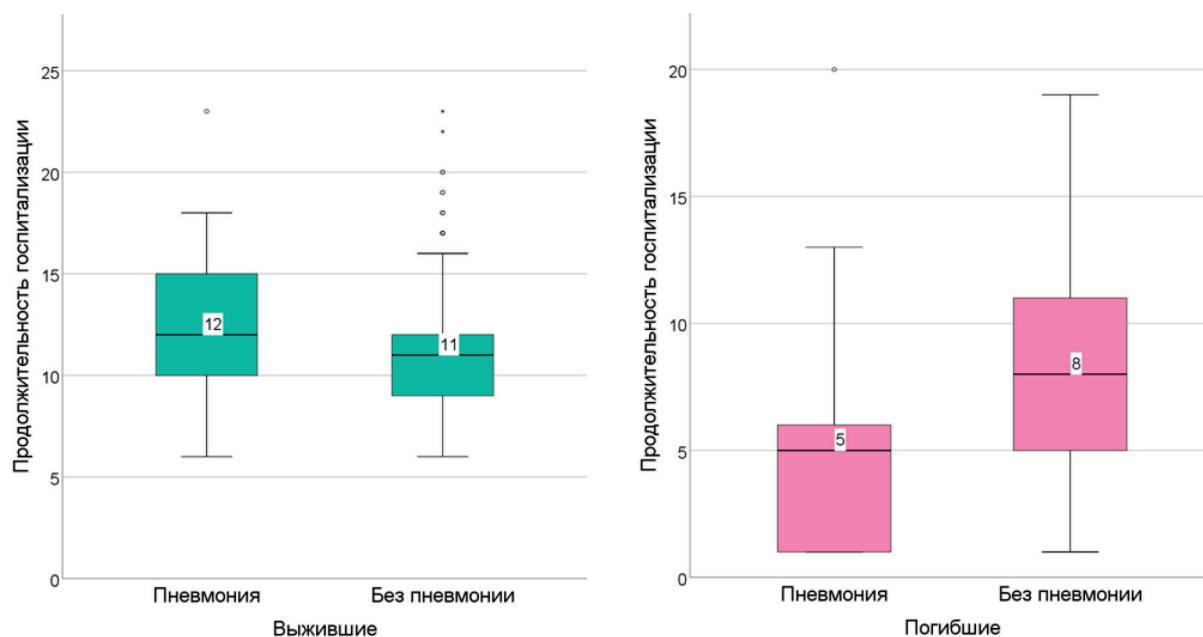


Рис. 3. Показатели длительности госпитализации в 2 группах

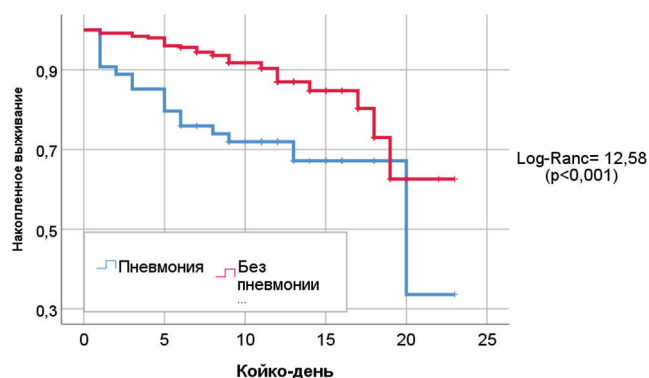


Рис. 4. Сравнение выживаемости в группах методом Каплана — Майера с оценкой значимости критерием Мантеля — Кокса (Log-Ranc)

Шестимесячный срез наблюдения показал естественную динамику эпидемического процесса ГФМИ (зимне-весенняя заболеваемость), четкой корреляции доли пневмоний с сезонным подъемом заболеваемости ОРВИ мы не установили, однако снижение доли пневмоний в мае — июне не исключает влияние сопутствующей респираторной инфекции и требует дальнейшего изучения.

Отчетливо прослеживается корреляция пневмоний с тяжестью состояния и вероятностью летального исхода, а также прогностическая информативность МСКТ легких в сравнении с физикальным обследованием пациента.

Таким образом, МСКТ легких необходимо осуществлять в рутинной практике при госпитализации, а также необходима разработка более интен-

сивных клинических подходов при верификации изменений со стороны легких у пациента с ГФМИ.

Ограничения исследования

Как и в любом ретроспективном исследовании, мы полагались на данные медицинской документации, что не давало стандартизировать определенные показатели по времени от начала заболевания и/или госпитализации. Так как определение серогруппы менингококка проводилось не всем пациентам, мы намеренно не стали уделять внимание зависимости частоты пневмоний от серогруппы возбудителя.

Этика исследования

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова (протокол № от 20.10.2025).

Источник финансирования

Данное исследование не имело источников финансирования.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Caugant D. A., Brynildsrud O. B. Neisseria meningitidis: using genomics to understand diversity, evolution and pathogenesis // Nat Rev Microbiol. – 2020. – V. 18, № 2. – P. 84–96.
2. Pardo de Santayana C., Tin Tin Htar M., Findlow J., Balmer P. Epidemiology of invasive meningococcal disease world-

wide from 2010-2019: a literature review // *Epidemiol Infect.* – 2023. – V. 151. – P. e57.

3. Harrison L. H., Trotter C. L., Ramsay M. E. Global epidemiology of meningococcal disease // *Vaccine.* – 2009. – V. 27 Suppl 2. – P. B51 – 63.

4. European Centre for Disease Prevention and Control. Invasive meningococcal disease. Annual Epidemiological Report for 2022. Stockholm: ECDC; 2024.

5. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека Эпидситуация по менингококковой инфекции в РФ стабильна. Письмо от 16.07.2025г. https://www.rosпотребнадзор.ru/about/info/news/news_details.php?ELEMENT_ID=30409 Онлайн доступ от 16.11.2025г.

6. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (Роспотребнадзор). О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2024 году: Государственный доклад. – М., 2025. – [Электронный ресурс]. – URL: https://www.rosпотребнадзор.ru/upload/iblock/b8a/u6lsxjabw032jkd837nlaezxu3ue09m/GD_SEB.pdf

7. Taha S., Deghmane A. E., Taha M. K. Recent increase in atypical presentations of invasive meningococcal disease in France // *BMC Infect Dis.* – 2024. – V. 24, № 1. – P. 640.

8. Birrell M. T., Strachan J., Holmes N. E., et al. Clinical manifestations of invasive meningococcal disease in Victoria with the emergence of serogroup W and serogroup Y *Neisseria meningitidis* // *Intern Med J.* – 2021. – V. 51, № 3. – P. 390-397.

9. Stinson C., Burman C., Presa J., Abalos M. Atypical presentation of invasive meningococcal disease caused by serogroup W meningococci // *Epidemiol Infect.* – 2020. – V. 148. – P. e12.

10. Vossen M., Mitteregger D., Steininger C. Meningococcal pneumonia // *Vaccine.* – 2016. – V. 34, № 37. – P. 4364 – 70.

11. Feldman C., Anderson R. Meningococcal pneumonia: a review // *Pneumonia (Nathan).* – 2019. – V. 11. – P. 3.

12. Stephens D. S., Hajjeh R. A., Baughman W. S., Harvey R. C., Wenger J. D., Farley M. M. Sporadic meningococcal disease in adults: results of a 5-year population-based study // *Ann Intern Med.* – 1995. – V. 123, № 12. – P. 937 – 40.

13. Winstead J. M., McKinsey D. S., Tasker S., De Groote M. A., Baddour L. M. Meningococcal pneumonia: characterization and review of cases seen over the past 25 years // *Clin Infect Dis.* – 2000. – V. 30, № 1. – P. 87 – 94.

14. Рыжов Г.Э., Нагибина М.В., Свистунова Т.С., Смирнова Т.Ю., Матосова С.В., Аликеева Г.К., Венгеров Ю.Я. Менингококковая инфекция, вызванная серогруппой W: клиничко-эпидемиологические особенности на современном этапе. Практическая медицина. 2019. Том 17, № 8, С. 79-83) DOI: 10.32000/2072-1757-2019-8-79-83

15. Венгеров Ю.Я., Нагибина М.В., Рыжов Г.Э., Краснова С.В., Цветкова Н.А., Смирнова Т.Ю., Свистунова Т.С., Матосова С.В., Кулагина М.Г., Коваленко Т.М. Пневмония как клиническая форма менингококковой инфекции, вызванной менингококком серогруппы W. Эпидемиол. инфекц. болезни. Актуал. вопр. 2020; 10(1):55–9 DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/epidem.2020.10.1.55–9>

16. Нагибина М. В., Венгеров Ю. Я., Матосова С. В., Миронов К. О., Платонов А. Е., Свистунова Т. С., Чернышов Д. В., Смирнова Т. Ю., Кадышев В. А., Рыжов Г. Э. (2018). Генерализованная форма менингококковой инфекции, вызванная *N. meningitidis* серогруппы W, на территории г. Москвы в 2011 – 2016 гг.. Инфекционные болезни: Новости. Мнения. Обучение, 7 (1 (24)), 100-105. doi: 10.24411/2305-3496-2018-00013

References

1. Caugant D. A., Brynildsrud O. B. *Neisseria meningitidis*: using genomics to understand diversity, evolution and pathogenesis // *Nat Rev Microbiol.* – 2020. – V. 18, № 2. – P. 84 – 96.

2. Pardo de Santayana C., Tin Tin Htar M., Findlow J., Balmer P. Epidemiology of invasive meningococcal disease worldwide from 2010-2019: a literature review // *Epidemiol Infect.* – 2023. – V. 151. – P. e57.

3. Harrison L. H., Trotter C. L., Ramsay M. E. Global epidemiology of meningococcal disease // *Vaccine.* – 2009. – V. 27 Suppl 2. – P. B51 – 63.

4. European Centre for Disease Prevention and Control. Invasive meningococcal disease. Annual Epidemiological Report for 2022. Stockholm: ECDC; 2024.

5. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека Эпидситуация по менингококковой инфекции в РФ стабильна. Письмо от 16.07.2025г. https://www.rosпотребнадзор.ru/about/info/news/news_details.php?ELEMENT_ID=30409 Онлайн доступ от 16.11.2025г.

6. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (Роспотребнадзор). О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2024 году: Государственный доклад. – М., 2025. – [Электронный ресурс]. – URL: https://www.rosпотребнадзор.ru/upload/iblock/b8a/u6lsxjabw032jkd837nlaezxu3ue09m/GD_SEB.pdf

7. Taha S., Deghmane A. E., Taha M. K. Recent increase in atypical presentations of invasive meningococcal disease in France // *BMC Infect Dis.* – 2024. – V. 24, № 1. – P. 640.

8. Birrell M. T., Strachan J., Holmes N. E., et al. Clinical manifestations of invasive meningococcal disease in Victoria with the emergence of serogroup W and serogroup Y *Neisseria meningitidis* // *Intern Med J.* – 2021. – V. 51, № 3. – P. 390-397.

9. Stinson C., Burman C., Presa J., Abalos M. Atypical presentation of invasive meningococcal disease caused by serogroup W meningococci // *Epidemiol Infect.* – 2020. – V. 148. – P. e12.

10. Vossen M., Mitteregger D., Steininger C. Meningococcal pneumonia // *Vaccine.* – 2016. – V. 34, № 37. – P. 4364 – 70.

11. Feldman C., Anderson R. Meningococcal pneumonia: a review // *Pneumonia (Nathan).* – 2019. – V. 11. – P. 3.

12. Stephens D. S., Hajjeh R. A., Baughman W. S., Harvey R. C., Wenger J. D., Farley M. M. Sporadic meningococcal disease in adults: results of a 5-year population-based study // *Ann Intern Med.* – 1995. – V. 123, № 12. – P. 937 – 40.

13. Winstead J. M., McKinsey D. S., Tasker S., De Groote M. A., Baddour L. M. Meningococcal pneumonia: characterization and review of cases seen over the past 25 years // *Clin Infect Dis.* – 2000. – V. 30, № 1. – P. 87 – 94.14. Ryzhov G.E., Nagibina M.V., Svistunova T.S., Smirnova T.Yu., Matosova S.V., Alikeeva G.K., Vengerov Yu.Ya. Serogroup W meningococcal infection: clinical and epidemiological features at the present stage. Practical medicine. 2019. Vol. 17, №8, P. 79-83 DOI: 10.32000/2072-1757-2019-8-79-83

15. Vengerov Yu.Ya., Nagibina M.V., Ryzhov G.E., Krasnova S.V., Tsvetkova N.A., Smirnova T.Yu., Svistunova T.S., Matosova S.V., Kulagina M.G., Kovalenko T.M. Pneumonia as a clinical form of meningococcal infection caused by serogroup W meningococcus. Epidemiology and Infectious Diseases. Current Items 2020; 10(1):55 – 9 DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/epidem.2020.10.1.55–9>

16. Nagibina M.V. Vengerov Yu.Ya. Matosova S.V. Mironov K.O. Platonov A.E. Svistunova T.S. Chernyshov D.V. Smirnova T.Yu. Kadyshchev V.A. Ryzhov G.E.1 (2018). Generalized meningococcal disease caused by *N.meningitidis* serogroup W in Moscow in the years 2011–2016 Infectious Diseases: News, Opinions, Training. 2018; 7 (1): 100–5. doi: 10.24411/2305-3496-2018-00013

Авторский коллектив:

Сайфуллин Мухаммад Абдулфаритович — доцент кафедры инфекционных болезней у детей ИМД Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, к.м.н.; тел.: +7-903-115-23-46, e-mail: dr_saifullin@mail.ru

Лубашевская Анастасия Ивановна — студент 6 курса Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова; e-mail: anastasia.lubashevskaya@gmail.com

Тесленко Святослав Евгеньевич — ординатор Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова; тел.: +7-916-165-91-56, e-mail: svyatoslav.teslenko@mail.ru

Ляпейкова Екатерина Александровна — заведующий отделением нейроинфекций у взрослых Инфекционной клинической больницы № 1; тел.: 8(499)190-01-01, e-mail: ikb1@zdrav.mos.ru

Зверева Надежда Николаевна — доцент кафедры инфекционных болезней у детей ИМД Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, к.м.н.; e-mail: zvereva_nadezhda@mail.ru

Антипят Наталья Александровна — заместитель главного врача по лечебной части Инфекционной клинической больницы № 1; тел.: 8(499)190-01-01, e-mail: ikb1@zdrav.mos.ru

Тюрин Игорь Николаевич — доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии ИНОПР Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова; главный врач Инфекционной клинической больницы № 1, д.м.н.; тел.: 8(499)190-0101, e-mail: ikb1@zdrav.mos.ru



КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВСПЫШКИ ЭНТЕРОВИРУСНЫХ МЕНИНГИТОВ В 2023 ГОДУ: ОПЫТ РЕГИОНАЛЬНОГО СТАЦИОНАРА

Л.И. Высоцкий, С.А. Зайцев, Е.В. Михайлова

Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского, Саратов, Россия

Clinical and epidemiological characteristics of the 2023 enterovirus meningitis outbreak: regional hospital experience

L.I. Vysotskii, S.A. Zaitsev, E.V. Mikhailova

Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Saratov, Russia

Резюме

Цель: провести комплексный анализ клинико-эпидемиологических особенностей, лабораторных характеристик и эффективности организационных решений в период масштабной вспышки серозных менингитов в 2023 г.

Материалы и методы: проведен ретроспективный анализ 880 пациентов с менингитом, госпитализированных в региональный инфекционный стационар в период эпидемического подъема. Исследуемая когорта включала 754 ребенка (85,7 %) и 126 взрослых (14,3 %). Верификация этиологии проводилась методом полимеразной цепной реакции. Оценивались параметры цереброспинальной жидкости, длительность госпитализации и исходы.

Результаты: вспышка характеризовалась «взрывным» ростом заболеваемости, обусловленным сочетанной циркуляцией энтеровирусов Коксаки А6 и ECHO 30 (82,2 % верифицированных случаев). Установлено, что в 24 % случаев у детей в дебюте заболевания регистрировался нейтрофильный плеоцитоз, имитирующий бактериальную природу воспаления. Это потребовало пересмотра диагностических алгоритмов с внедрением повторных люмбальных пункций для контроля санации. Взрослые пациенты характеризовались более длительным пребыванием в стационаре (17–19 дней против 13–14 у детей) и в 2,5 раза чаще требовали назначения антибиотиков. Применение тактики ранней выписки пациентов с остаточным плеоцитозом (<30 кл/мкл) позволило справиться с пиковой нагрузкой. Летальность в исследуемой группе составила 0 %.

Заключение: нейтрофильный плеоцитоз является частым вариантом дебюта энтеровирусного менингита (CVA6/ECHO30), что требует настороженности при дифференциальной диагностике. Внедрение динамического ликворологического мониторинга позволяет безопасно минимизировать антибактериальную терапию и оптимизировать оборот койки.

Ключевые слова: энтеровирусный менингит, вспышка, Коксаки А6, ECHO 30, нейтрофильный плеоцитоз, организация здравоохранения, дети.

Abstract

Objective. To conduct a comprehensive analysis of clinical and epidemiological features, laboratory characteristics, and the effectiveness of organizational decisions during a large-scale outbreak of aseptic meningitis in 2023.

Materials and methods. A retrospective analysis of 880 cases of meningitis hospitalized in a regional infectious disease hospital during the epidemic rise was performed. The study cohort included 754 children (85.7 %) and 126 adults (14.3 %). Etiology verification was performed by PCR. Cerebrospinal fluid (CSF) parameters, duration of hospitalization, and outcomes were evaluated.

Results. The outbreak was characterized by an “explosive” increase in incidence caused by the combined circulation of Coxsackie A6 and ECHO 30 enteroviruses (82.2 % of verified cases). It was found that in 24 % of cases in children, neutrophilic pleocytosis was recorded at the onset of the disease, mimicking the bacterial nature of inflammation. This required a revision of diagnostic algorithms with the introduction of repeated lumbar punctures to monitor sanitation. Adult patients were characterized by a longer hospital stay (17–19 days versus 13–14 in children) and required antibiotics 2.5 times more often. The use of tactics of early discharge of patients with residual pleocytosis (<30 cells/ μ l) allowed coping with the peak load. Mortality in the study group was 0 %.

Conclusion. Neutrophilic pleocytosis is a frequent variant of the onset of enteroviral meningitis (CVA6/ECHO30), which requires alertness in differential diagnosis. The introduction of dynamic cerebrospinal fluid monitoring allows minimizing antibacterial therapy safely and optimizing bed turnover.

Key words: enteroviral meningitis, outbreak, Coxsackie A6, ECHO 30, neutrophilic pleocytosis, public health organization, children.

Введение

Энтеровирусные инфекции (ЭВИ) остаются одной из наиболее актуальных проблем глобального здравоохранения. Возбудители рода *Enterovirus* ежегодно инфицируют миллионы людей, вызывая широкий спектр патологий — от легких респираторных форм до тяжелых поражений центральной нервной системы (ЦНС) [1]. Неполиомиелитные энтеровирусы являются ведущей причиной асептических менингитов в мире [2].

В последние годы особую эпидемиологическую значимость приобрели вирусы Коксаки А6 (CVA6) и ЕСНО 30. CVA6, ранее ассоциировавшийся преимущественно с герпангиной и синдромом «рука — нога — рот» (HFMD), с 2008 г. демонстрирует глобальную экспансию с утяжелением клинической картины и вовлечением нервной системы [3]. Одновременно вирус ЕСНО 30 (E30) сохраняет роль основного агента циклических эпидемий серозного менингита [4].

В 2023 г. эпидемическая ситуация по ЭВИ в Российской Федерации характеризовалась выраженной интенсификацией. Данные эпидемиологического надзора свидетельствовали о росте заболеваемости, в том числе в Поволжском регионе, где показатель существенно вырос по сравнению с предыдущим годом [5]. Локальная вспышка, ставшая предметом настоящего исследования, произошла на фоне сочетанной циркуляции CVA6 и нового генетического варианта ЕСНО 30. Массовое поступление пациентов в стационар создало беспрецедентную нагрузку на региональную систему здравоохранения и выявило ряд диагностических проблем, требующих научного анализа.

Цель исследования — провести комплексный ретроспективный анализ клинико-эпидемиологических характеристик, особенностей диагностики и исходов у пациентов с диагнозом «Менингит», госпитализированных в период эпидемического подъема 2023 г.

Задачи исследования

1. Определить этиологическую структуру и эпидемиологические особенности вспышки менингита в 2023 г.
2. Проанализировать возрастные различия в клиническом течении заболевания, терапевтических подходах и длительности госпитализации.
3. Изучить частоту и характер цитоза в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ), уделив особое внимание феномену нейтрофильного плеоцитоза в дебюте болезни.
4. Оценить эффективность примененной тактики динамического мониторинга и гибких критериев выписки.

Материалы и методы исследования

Работа выполнена на базе регионального инфекционного стационара Саратовской областной инфекционной клинической больницы им. Н.Р. Иванова. Проведен сплошной ретроспективный анализ 880 историй болезни пациентов с диагнозом «Менингит», находившихся на стационарном лечении в период эпидемического подъема (июль — август) 2023 г.

Критерии включения: наличие клинических признаков менингита (менингеальный синдром, лихорадка, головная боль), подтвержденное воспалительными изменениями в цереброспинальной жидкости (плеоцитоз >10 клеток/мкл).

Этиологическая верификация проводилась методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с обратной транскрипцией для выявления РНК энтеровирусов в ликворе и фекалиях, а также с использованием стандартных бактериологических методов для исключения бактериальных возбудителей (*N. meningitidis*, *S. pneumoniae* и др.).

Для сравнительного анализа использовались данные за аналогичный период 2024 г. Статистическая обработка проводилась с использованием стандартных пакетов программного обеспечения. Оценивались демографические показатели, клеточный состав ликвора, длительность пребывания в стационаре (койко-день) и исходы заболевания.

Результаты исследования

Эпидемиологическая характеристика

Вспышка 2023 г. носила взрывной характер. Пик госпитализаций пришелся на вторую декаду июля. Общее число пациентов с менингитом составило 880 человек, что многократно превышает показатели спокойного периода (для сравнения: за аналогичный период 2024 г. зарегистрировано всего 8 случаев энтеровирусного менингита).

В возрастной структуре заболевших доминировало детское население. Из 880 пациентов 754 (85,7%) составили дети в возрасте до 18 лет, 126 (14,3%) — взрослые. Соотношение дети:взрослые составило 6:1 (табл.).

Детальное распределение по этиологии для детской и взрослой групп не представлено в исходных данных, за исключением менингококковой инфекции.

По результатам лабораторных исследований этиология менингита была расшифрована в 83% случаев. Ведущим этиологическим фактором стали энтеровирусы — 723 пациента (82,2% от общего числа). Молекулярно-генетический мониторинг выявил преобладание генотипов Коксаки А6 и ЕСНО 30. Бактериальные менингиты (менингококковой этиологии) составили лишь 0,8% (7 случаев). У 17% пациентов (150 человек) этиология

Таблица

Эпидемиологическая структура вспышки менингитов в 2023 г.

Показатель	Всего (n = 880)	Дети (n = 754)	Взрослые (n = 126)
Общее число случаев	880	754	126
Доля в структуре, %	100%	85,7%	14,3%
Этиология:			
Энтеровирусная, n (%)	723 (82,2%)	—	—
Менингококковая, n (%)	7 (0,8%)	4 (0,5%)	3 (2,4%)
Неуточненная, n (%)	150 (17,0%)	—	—

осталась неуточненной, однако клинико-эпидемиологические данные позволяли трактовать эти случаи как вероятные энтеровирусные.

Клинико-лабораторные особенности

Заболевание характеризовалось острым началом, что обусловило высокую обращаемость: 70% пациентов были госпитализированы в 1-е сутки от начала клинических проявлений.

Ключевым этапом диагностики являлось исследование цереброспинальной жидкости. Умеренный (двузначный) плеоцитоз (10–99 кл/мкл) регистрировался у 64% пациентов, выраженный (трехзначный) плеоцитоз (100–999 кл/мкл) — у 36%.

Наиболее значимым результатом анализа клеточного состава ликвора стало выявление высокой частоты нейтрофильного плеоцитоза. В педиатрической когорте у 24% детей (181 пациент) при первичной люмбальной пункции в цитограмме преобладали нейтрофилы. Данный феномен создавал существенные трудности в дифференциальной диагностике с бактериальными гнойными менингитами на раннем этапе госпитализации.

Лечение и исходы

В связи с высокой частотой нейтрофильного сдвига в ликворе значительной части пациентов назначалась эмпирическая антибактериальная терапия до верификации вирусной природы заболевания. Анализ терапевтической тактики показал существенные различия между возрастными группами: взрослым пациентам антибактериальная терапия назначалась более длительно в связи с наличием коморбидных состояний.

Для обоснования отмены антибиотиков применялась тактика динамического мониторинга клинического состояния больных и результатов ПЦР ликвора.

Полная санация ликвора в типичных случаях наступала к 12–14-му дню болезни. Средняя длительность пребывания в стационаре составила 13–14 дней для детей и 17–19 дней для взрослых.

В условиях дефицита коечного фонда была применена стратегия ранней выписки. 20% пациентов

были выписаны при достижении клинического выздоровления, но с сохраняющимся остаточным плеоцитозом (менее 30 кл/мкл лимфоцитарного характера). Данная мера не повлекла за собой осложнений или повторных госпитализаций.

Летальность от энтеровирусного менингита в исследуемой когорте (n = 880) составила 0%.

Обсуждение

Вспышка 2023 г., вызванная сочетанной циркулирующей вирусом Коксаки А6 и ЕСНО 30, стала серьезным испытанием для региональной системы здравоохранения. Результаты проведенного исследования демонстрируют, что современные вспышки энтеровирусной инфекции могут протекать с масштабным вовлечением детского населения.

Выявленный нами высокий процент (24%) первичного нейтрофильного плеоцитоза у детей согласуется с данными ряда зарубежных и российских исследователей, описывающих раннюю «нейтрофильную фазу» вирусного воспаления мягких мозговых оболочек [6, 7]. Однако в практической деятельности инфекциониста этот феномен создает эффект «бактериальной мимикрии». Ошибка в дифференциальной диагностике в данном случае имеет высокую цену: пропуск бактериального менингита фатален, а гипердиагностика влечет за собой необоснованное использование антибиотиков [8]. Полученные данные обосновывают необходимость широкого внедрения методов экспресс-ПЦР-диагностики, способных в течение часов верифицировать вирусную природу возбудителя и предотвратить избыточную антибиотикотерапию [9].

Важным организационным уроком вспышки стала эффективность гибкого подхода к управлению коечным фондом. Стратегия выписки пациентов с остаточным плеоцитозом при условии полной клинической ремиссии доказала свою безопасность и позволила обеспечить оборот койки в условиях массового поступления. Различия в длительности госпитализации взрослых и детей подтверждают необходимость дифференцированного планирования ресурсов: взрослые пациенты тре-

буют более длительного лечения и наблюдения в связи с наличием коморбидных состояний. Примененная модель организации помощи позволила избежать летальных исходов и эффективно купировать вспышку.

Литература

1. Михайлова Ю.М., Черепанова Е.А. Энтеновирусная (неполио) инфекция в Российской Федерации в 2022 году//Информационный бюллетень Референс-центра по мониторингу энтеровирусных инфекций. ФБУН ННИИЭМ им. академика И.Н. Блохиной Роспотребнадзора, май 2023 года, г. Нижний Новгород. 2022. №10. С 3-5.
2. Abzug M.J. Nonpolio Enteroviruses // Kliegman R.M., St Geme J.W., Blum N.J. et al., editors. Nelson Textbook of Pediatrics. 21st ed. — Philadelphia: Elsevier, 2020. — P. 1709-1717.
3. Bian L., Wang Y., Yao X. et al. Coxsackievirus A6: a new emerging pathogen causing hand, foot and mouth disease outbreaks worldwide // Expert Rev Anti Infect Ther. — 2015. — Vol. 13, № 9. — P. 1061-1071.
4. Lina B., Pozzetto B., Gasparini R. et al. ECHO 30: an epidemic virus? // Arch Virol. — 2018. — Vol. 163. — P. 1105-1112.
5. 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.
6. Glesby M.J., Hamdallah M., Gulick R.M. The Clinical Significance of Neutrophilic Pleocytosis in Cerebrospinal Fluid in Patients With Viral Central Nervous System Infections // Journal of Infectious Diseases. — 2017. — Vol. 215. — P. 165-171.
7. Эпидемиологический надзор за энтеровирусной (неполио) инфекцией// Методические указания МУ 3.1.1.4015-24-Москва-2024-39С.
8. Каннер Е.В., Куприна Н.П., Левин Д.Ю. и соавт. Рациональная фармакотерапия инфекционных болезней детского возраста//Москва-2026-528С.
9. Вирусные менингиты у детей//Евро-Азиатское общество по инфекционным болезням — Методические указания — Москва-2025.

References

1. Mihajlova YU.M., Cherepanova E.A. Enterovirusnaya (nepolio) infekciya v Rossijskoj Federacii v 2022 godu//Informacionnyj byulleten' Referens-centra po monitoringu enterovirusnyh infekcij. FBUN NNIEM im. akademika I.N. Blohinoj Rospotrebnadzora, maj 2023 goda, g. Nizhnij Novgorod. 2022. №10. S 3-5.
2. Abzug M.J. Nonpolio Enteroviruses // Kliegman R.M., St Geme J.W., Blum N.J. et al., editors. Nelson Textbook of Pediatrics. 21st ed. — Philadelphia: Elsevier, 2020. — P. 1709-1717.
3. Bian L., Wang Y., Yao X. et al. Coxsackievirus A6: a new emerging pathogen causing hand, foot and mouth disease outbreaks worldwide // Expert Rev Anti Infect Ther. — 2015. — Vol. 13, № 9. — P. 1061-1071.
4. Lina B., Pozzetto B., Gasparini R. et al. ECHO 30: an epidemic virus? // Arch Virol. — 2018. — Vol. 163. — P. 1105-1112.
5. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2023 году: Gosudarstvennyj doklad. — M.: Federal'naya sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebitel'ej i blagopoluchiya cheloveka, 2024.
6. Glesby M.J., Hamdallah M., Gulick R.M. The Clinical Significance of Neutrophilic Pleocytosis in Cerebrospinal Fluid in Patients With Viral Central Nervous System Infections // Journal of Infectious Diseases. — 2017. — Vol. 215. — P. 165-171.
7. Epidemiologicheskij nadzor za enterovirusnoj (nepolio) infekciej// Metodicheskie ukazaniya MU 3.1.1.4015-24-Moskva-2024-39S.
8. Kanner E.V., Kuprina N.P., Levin D.YU. i soavt. Racional'naya farmakoterapiya infekcionnyh boleznej detskogo vozrasta//Moskva-2026-528S.
9. Virusnye meningity u detej//Evro-Aziatskoe obshchestvo po infekcionnym boleznyam — Metodicheskie ukazaniya — Moskva-2025.

Авторский коллектив:

Высоцкий Лев Ильич — студент 6 курса 12 группы клинического института детского здоровья Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского; тел.: +7-919-823-54-62, e-mail: LVsurgeon@yandex.ru

Зайцев Сергей Алексеевич — студент 6 курса 12 группы клинического института детского здоровья Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского; тел.: +7-903-385-64-56, e-mail: sergey.zaytsev.02.02@mail.ru

Михайлова Елена Владимировна — заведующий кафедрой инфекционных болезней у детей и поликлинической педиатрии им. Н.П. Иванова Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, главный специалист по инфекционным болезням детского возраста ПФО МЗ РФ, ПФО ФМБА России и МЗ Саратовской области, член экспертного совета по проблемам охраны материнства и детства при МЗ Саратовской области, «Отличник здравоохранения», член правления Национального научного общества по инфекционным болезням, член Союза педиатров СНГ, член Европейского общества по клинической микробиологии и инфекционным болезням ESCMID; тел.: +7-905-325-88-71, e-mail: evm808@mail.ru



СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТЕЧЕНИЯ НЕИНВАЗИВНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕМОФИЛЬНОЙ ИНФЕКЦИИ, ВЫЗВАННОЙ ПАЛОЧКОЙ ТИПА В И НЕТИПИРУЕМЫМИ ШТАММАМИ, У ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ ДЕТЕЙ

Е.А. Ситкина¹, Т.В. Антонова¹, О.В. Горчакова¹, Н.В. Сабадаш¹, С.Л. Николаенко¹, Д.А. Лиознов^{1,2}

¹ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

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

Comparative characteristics of the clinical course of non-invasive haemophilus influenzae infection caused by type b and non-typeable strains in hospitalized children

E.L. Sitkina¹, T.V. Antonova¹, O.V. Gorchakova¹, N.V. Sabadash¹, S.L. Nikolaenko¹, D.A. Lioznov^{1,2}

¹ First Saint-Petersburg State Medical University named after academician I.P. Pavlov, Saint-Petersburg, Russia

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

Резюме

Цель: клиническая характеристика неинвазивных вариантов гемофильной инфекции, вызванных палочкой типа b (Hib) и нетипируемыми штаммами *H.influenzae* (NTHi) у детей.

Материалы и методы: проведён анализ историй болезни детей, госпитализированных в Детскую городскую клиническую больницу № 5 им. Н.Ф. Филатова (Санкт-Петербург) с 2002 по 2023 г. В исследование включены 62 пациента (от 1 месяца до 16 лет) с неинвазивными вариантами верифицированной гемофильной инфекции: 25 больных Hib-инфекцией и 37 детей с NTHi-инфекцией. Верификация осуществлялась бактериологическим методом (посев мазка из носоглотки, мокроты, отделяемого из ЛОР-очагов).

Результаты: у части пациентов процесс ограничивался острым респираторным заболеванием (Hib-инфекция — 8 %, NTHi-инфекция — 21 %). Внебольничная пневмония (Hib-инфекция — 32 %, NTHi-инфекция — 30 %) развивалась преимущественно у детей до 24 месяцев (79 %) вне зависимости от этиологии; острую дыхательную недостаточность I–III степени регистрировали у 84 % пациентов с пневмонией. Среди поражений ЛОР-органов (Hib-инфекция — 60 %, NTHi-инфекция — 49 %) преобладал пансинусит (42 %); мастоидит и отит выявлены в 2 случаях Hib-инфекции. Большинство пациентов (76 %) с поражением ЛОР-органов госпитализированы на 7–21-й день болезни. Значимых различий в возрасте больных между группами Hib и NTHi не установлено. На догоспитальном этапе этиотропную терапию получали 10 из 62 детей; назначение пенициллинов было неэффективным у большинства пациентов. Клинический эффект достигался при назначении цефалоспоринов II–III поколения.

Заключение: варианты гемофильной инфекции, вызванные Hib и NTHi, характеризуются сходными проявлениями, торпидным течением с умеренной интоксикацией, преимущественно у детей раннего возраста. Поздняя лабораторная верификация и госпитализация,

Abstract

Aim: To clinically characterize non-invasive forms of *Haemophilus influenzae* infection caused by type b (Hib) and non-typeable strains (NTHi) strains in children.

Materials and methods: We analyzed medical records of children hospitalized at Children's City Clinical Hospital No. 5 named after N.F. Filatov (Saint Petersburg) from 2002 to 2023. The study included 62 patients (aged 1 month to 16 years) with verified non-invasive forms of *H.influenzae* infection: 25 children with Hib infection and 37 with NTHi infection. Verification was performed using bacteriological methods (cultures of nasopharyngeal mucus, sputum, and discharge from ENT foci).

Results: In some patients, the process was limited to acute respiratory infection (Hib: 8 %; NTHi: 21 %). Pneumonia subsequently developed (Hib: 32 %; NTHi: 30 %) or purulent ENT foci (Hib: 60 %; NTHi: 49 %). Pneumonia predominantly affected children under 24 months (79 %), regardless of etiology; acute respiratory failure of grades I–III was recorded in 84 % of patients with pneumonia. Among ENT focal infections, pansinusitis predominated (42 %); mastoiditis and otitis were identified in 2 cases of Hib infection. Most patients (76 %) with ENT involvement were hospitalized between days 7 and 21 of illness. No significant age differences were found between the Hib and NTHi groups. Prehospital targeted therapy was administered to 10 of 62 children; penicillins were ineffective in most cases, whereas II–III generation cephalosporins were effective.

Conclusion: Forms of *H.influenzae* infection caused by Hib and NTHi are characterized by similar manifestations, an indolent course with moderate systemic toxicity, and involvement of young children. Late presentation and diagnosis, along with inadequate prehospital antibiotic therapy, lead to severe disease progression and risk of progression to invasive disease.

неадекватная антибиотикотерапия на догоспитальном этапе обуславливают тяжёлое течение заболевания и риск трансформации в инвазивные формы.

Ключевые слова: *Haemophilus influenzae*, нетипируемые штаммы, Hib, гемофильная инфекция, неинвазивные варианты, дети, пневмония, синусит, отит.

Введение

Инвазивные (генерализованные) варианты гемофильной инфекции, вызванные *Haemophilus influenzae* типа b (Hib), остаются важной медицинской проблемой, угрожающей жизни детей младшего возраста [1]. В настоящее время существенно меняются ведущие варианты возбудителя и география распространения инвазивных форм инфекции, что обусловлено эффектом вакцинопрофилактики Hib-инфекции. В странах с высоким охватом вакцинацией заболеваемость инвазивными вариантами Hib-инфекции снизилась более чем на 95%, особенно демонстративно уменьшилось число случаев гемофильного менингита у детей раннего возраста [2, 3]. В то же время sporadические случаи и вспышки Hib-инфекции регистрируют не только в регионах с низким охватом вакцинацией, но и в государствах, активно внедряющих специфическую вакцинопрофилактику.

Следует отметить, что за последние 30 лет во многих регионах мира наблюдается ежегодный рост числа инвазивных форм инфекций, вызванных гемофильной палочкой не типа b и нетипируемыми (бескапсульными) штаммами (NTHi). Установлено, что серотипы *H. influenzae* типа a, e и f также могут вызывать инвазивные инфекции и их распространение имеет географические различия [4–7].

Большинство нетипируемых штаммов возбудителя гемофильной инфекции относятся к представителям нормальной микрофлоры верхних отделов респираторного тракта человека [8, 9]. Достаточно часто (более 40–50%) они выделяются из носоглотки у здоровых детей [10–12]; при этом носительство гемофильных палочек может быть как кратковременным, так и длительным. Следует отметить, что носительство NTHi характерно и для взрослых здоровых людей, но отличается более низкой распространенностью и плотностью колонизации слизистой оболочки верхних дыхательных путей [13].

Хотя нетипируемые штаммы не имеют полисахаридной капсулы, которая является основным фактором вирулентности *H. influenzae*, они сохраняют значительный патогенный потенциал. Действительно NTHi могут вызывать широкий спектр клинических проявлений, от синусита или среднего отита до тяжелых инвазивных форм [2, 14]. При анализе случаев гемофильной инфекции, вызванной не Hib, возбудители обнаруживаются не толь-

Key words: *Haemophilus influenzae* infection, non-typeable strains, Hib, non-invasive forms, children, pneumonia, sinusitis, otitis.

ко на слизистых оболочках носоглотки, но и в крови, что подтверждает его бактериемическое распространение и возможность развития инвазивных вариантов инфекции [15]. За последние два десятилетия, в период масштабной вакцинации против Hib во всем мире наблюдается рост числа инвазивных вариантов, вызванных именно NTHi, таких как сепсис, менингит или бактериемическая пневмония [3, 4, 5, 16, 17, 18].

С 2021 г. в Российской Федерации иммунизация против гемофильной инфекции рекомендуется всем детям, а не только определенным группам риска. Благодаря этому, в 2024 г. охват детей в возрасте до 12 месяцев своевременной вакцинацией против Hib в целом по стране составил 96,6%, но не был достигнут в 9 субъектах [19]. В то же время отмечается тенденция к росту заболеваемости гемофильной инфекцией, что связано с повышением качества эпиднадзора и улучшением этиологической расшифровки случаев заболевания. Так, в 2024 г. заболеваемость Hib-инфекцией превысила среднемноголетний показатель в 13 раз, составив 2,41 на 100 тыс. населения (3526 случаев). В настоящее время данные о распространенности в России гемофильной инфекции, вызванной NTHi, ограничены, так же, как и анализ обусловленных ими клинических проявлений.

Цель исследования – клиническая характеристика неинвазивных вариантов гемофильной инфекции, вызванных нетипируемыми штаммами *H. influenzae* и палочкой типа b, у детей.

Материалы и методы исследования

Проведен анализ неинвазивных вариантов гемофильной инфекции у детей, госпитализированных в многопрофильную Детскую городскую клиническую больницу № 5 им. Н.Ф. Филатова (Санкт-Петербург) в 2002–2023 гг.

Для верификации гемофильной инфекции применяли бактериологический метод – выделение культуры возбудителя в биоматериале: мазке из носоглотки, мокроте, гное из очагов инфекции в ЛОР-органах и височной кости. Определение конкретного биовара Hib не проводили. Чувствительность выделенных штаммов Hib и NTHi к антибиотикам определяли методом диффузных дисков.

Для уточнения локализации воспалительных очагов в органах грудной клетки, в околоносовых пазухах и структурах височной кости использовали лучевые методы диагностики.

Протокол исследования одобрен этическим комитетом Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И. П. Павлова. Пациенты и/или их законные представители подписали информированное согласие, необходимое для обследования.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программ SPSS 22. Рассчитывали средние значения M , стандартное отклонение. Достоверность различий между показателями в сравниваемых группах оценивалась с помощью U -критерия Манна – Уитни, для независимых выборок, уровень значимости равен 0,05.

Результаты исследования

За указанный период под наблюдением находились 100 детей с верифицированным диагнозом Hib-инфекции и 38 пациентов с выявленными нетипизируемыми штаммами *H. influenzae*; неинвазивные варианты заболевания установлены у 25 пациентов и 37 пациентов, что составило 25% и 97% соответственно. Возраст детей был от 1 месяца до 16 лет, медиана — 4 года [1,8; 13 лет]. Ни один из госпитализированных больных не был вакцинирован против Hib-инфекции, что объясняется набором пациентов в исследование до включения иммунопрофилактики гемофильной инфекции типа b для плановой массовой вакцинации в Национальный календарь прививок.

Все случаи гемофильной инфекции, вызванные Hib и NTHi, в дебюте имели клинические признаки острого респираторного заболевания (ОРЗ). Однако, как видно из данных таблицы 1, лишь у 8 больных (21%) ОРЗ, вызванное нетипизируемыми штаммами, протекало циклически без формирования других очагов инфекции. В то же время у 11 больных (32%) на фоне ОРЗ выявлена внебольничная пневмония и у 18 пациентов (49%) развились гнойные очаги в ЛОР-органах (синуситы,

отиты). Клинические проявления Hib-инфекции были представлены аналогичными локализациями воспалительных очагов. Циклическое течение ОРЗ регистрировали почти в 3 раза реже (8% и 21% соответственно), при этом статистически значимых различий между группами Hib и NTHi не было установлено.

9 из 10 детей с проявлениями ОРЗ были в возрасте до 2 лет, большинство пациентов госпитализированы на 3-й день заболевания. Поводом для стационарного лечения послужили ранний возраст больных и фебрильная лихорадка (до 39,0°C). У 3 детей на амбулаторном этапе заболевание приобрело затяжной характер, что привело к поздней госпитализации на 7 – 10-й день от начала болезни. При поступлении в стационар больным назначили цефалоспорины I поколения, дети выписаны с улучшением состояния, в среднем после 6 дней стационарного лечения.

Развитию внебольничной пневмонии у детей с гемофильной инфекцией предшествовало длительное течение ОРЗ с периодическим повышением температуры тела до фебрильных значений, непродуктивным кашлем и одышкой на фоне умеренной интоксикации. Большинство детей (79%) были в возрасте до 24 месяцев (табл. 2). Подробное сравнение групп по возрасту невозможно в силу малочисленности групп.

Дети с неинвазивной пневмонией, независимо от штамма, были госпитализированы преимущественно на поздних сроках, через 5 – 7 дней от начала заболевания (9 человек) и позже 8-го дня (6 пациентов). Ни у кого из пациентов не были выявлены возбудители ОРВИ или другие респираторные патогены.

Двустороннее поражение легких регистрировали у 4 больных с пневмонией, вызванной нетипизируемыми штаммами, и у всех пациентов с Hib-инфекцией. Течение пневмонии у большинства детей (16 из 19 больных) сопровождалось острой дыхательной недостаточностью I – III степени и наличием бронхообструктивного синдрома у 6 пациентов, по 3 пациента в каждой группе.

Таблица 1

Неинвазивные варианты гемофильной инфекции, вызванные палочкой типа b и нетипизируемыми штаммами *H. influenzae*

Клиническая форма неинвазивной гемофильной инфекции	<i>H. influenzae</i>				p'
	Hib		NTHi		
Изолированное ОРЗ	2	8%	8	21%	0,102
Пневмония	8	32%	11	30%	0,850
Синусит, мастоидит, отоантрит, отит	15	60%	18	49%	0,383
Всего	25	100%	37	100%	

p – U -критерий Манна – Уитни, для независимых выборок, уровень значимости равен 0,05.

Таблица 2

Возраст детей с неинвазивной гемофильной пневмонией, вызванной Hib и нетипируемыми штаммами

Возраст	<i>H. influenzae</i>		Всего n = 19
	Hib n = 8	NTHi n = 11	
До 24 мес.	6 (75%)	9 (82%)	15 (79%)
5 – 7 лет	2 (25%)	2 (18%)	4 (21%)
Медиана [25; 75] мес.	24 [21,5; 43,5]	18 [11; 24]	

При поступлении в стационар 12 детей получили препараты из группы аминопенициллинов в качестве стартовой терапии, положительный эффект наблюдался лишь у 4. Остальным пациентам назначали цефалоспорины III поколения, также они были антибиотиками второй линии в случаях неэффективности пенициллинов. Значимых различий в эффективности цефалоспоринов III поколения между группами больных, инфицированными Hib и NTHi, не установлено.

Все дети выписаны из стационара с улучшением в среднем на 14-й день стационарного лечения.

Наиболее частыми неинвазивным вариантами инфекций, вызванных Hib и NTHi, были гнойные

очаги в ЛОР-органах и височной кости (15 и 18 пациентов соответственно). Острый средний отит в 3 из 4 случаев регистрировали у детей до 1 года, тогда как очаги инфекции в придаточных пазухах носа выявляли у больных преимущественно старшего возраста (средний возраст – 12,3 лет). Статистически значимых различий в возрасте больных в зависимости от типа возбудителя не установлено.

Большинство пациентов (76%) госпитализированы на поздних сроках заболевания – 7–21-й день (табл. 3).

Как видно из данных таблицы 4, локализация очагов инфекции в ЛОР-органах практически не различается в зависимости от штамма *H. influenzae*.

Таблица 3

Сроки госпитализации детей с очагами гемофильной инфекции в ЛОР-органах и височной кости

Дни от начала болезни	<i>H. influenzae</i>		Всего
	Hib	NTHi	
1 – 5-й день	4	4	8 (24%)
7 – 10-й день	5	8	13 (39%)
12 – 21-й день	6	6	12 (37%)
Всего	15	18	33 (100%)

Таблица 4

Варианты гемофильной инфекции с поражением ЛОР-органов и височной кости, вызванной Hib и нетипируемыми штаммами *H. influenzae*

Клиническая форма неинвазивной гемофильной инфекции	<i>H. influenzae</i>		Всего n/%
	Hib	NTHi	
Острый средний отит (изолированный)	3	1	4/12%
Синуситы	7	8	15/46%
Гайморовы пазухи и решетчатые пазухи	5	6	
Гайморовы пазухи + отит	2	2	
Пансинусит	5	9	14/42%
Пансинусит: гайморовы, клиновидные, решетчатые и лобные пазухи	3	7	
Пансинусит + отит	—	2	
Пансинусит + отит + отоантрит + мастоидит	2	—	
Всего	15	18	33/100%

Острый средний отит как единственная локализация воспалительного процесса установлен у 4 пациентов, в остальных случаях (88%) у детей обнаруживали 3 и более воспалительных очага.

Гнойные очаги в костной основе сосцевидного отростка височной кости (мастоидит и отоантрит) выявлены в 2 случаях Hib-инфекции, что потребовало проведения антростомастотомии (вскрытие антрума и ячеек сосцевидного отростка с санацией воздушных полостей височной кости от гноя).

В дебюте заболевания у всех больных отмечались типичные признаки ОРЗ. Затем присоединялись жалобы на боли в ухе и/или проекции придаточных пазух носа, затруднение носового дыхания, в течение нескольких дней до поступления в стационар появлялось скудное слизисто-гнойное отделяемое из носовых ходов. Клиническая картина характеризовалась торпидным волнообразным течением и умеренной интоксикацией. При поступлении в стационар температура тела выше 38,5°C зарегистрирована лишь у 4 больных с очагами инфекции в ЛОР-органах, у остальных отмечали субфебрильную или нормальную температуру тела. Все пациенты на догоспитальном этапе получали симптоматическую терапию. Лишь в 2 случаях детям, которых амбулаторно наблюдал врач-оториноларинголог, была назначена антибактериальная терапия (препараты из группы макролидов и полусинтетических пенициллинов) без клинического эффекта.

При поступлении в стационар 15 больным назначили антибактериальные препараты из группы цефалоспоринов III поколения с положительным результатом. Антибиотики пенициллиновой группы назначили 18 пациентам, при этом положительная динамика на фоне терапии отмечалась только у 7 детей с инфекцией, вызванной нетипируемыми штаммами. Остальным больным потребовалась смена антибиотиков на группу цефалоспоринов I, II или III поколений. Пациентам проводили повторные промывания околоносовых пазух.

Все дети выписаны с улучшением в среднем на 10-й день стационарного лечения. Наибольшая продолжительность нахождения в стационаре отмечалась у пациентов с диагнозом «Пансинусит» и гнойным воспалением височной кости (19–21-й день).

Также проведено определение чувствительности выделенных возбудителей гемофильной инфекции к антибактериальным препаратам. Так, штаммы Hib *in vitro* во всех случаях показали чувствительность к цефалоспорином III поколения (цефтриаксон и цефатаксим) и только в 44% чувствительность к аминопенициллинам. В свою очередь, 54% выделенных NTHi (20 из 37 изолятов) были чувствительны к цефалоспорином III поколения и 59% к аминопенициллинам. Однако на

практике оказалось, что назначенные пациентам препараты из группы аминопенициллинов (амоксиклав, ампиокс) потребовали замены вследствие отсутствия клинического эффекта.

Обсуждение

Гемофильная инфекция остается актуальной проблемой инфекционной патологии. Группами высокого риска развития инвазивных вариантов гемофильной инфекции считаются дети до 1 года, взрослые в возрасте 65 лет и старше, а также лица с сопутствующими заболеваниями [5, 20, 21, 22, 23]. В 2024 г. в РФ зарегистрировано 34 летальных исхода гемофильной инфекции: 2 – среди детей и 32 случая среди взрослых [19].

Накапливается все больше данных, свидетельствующих о смене типа возбудителей, вызывающих как неинвазивные, так и инвазивные варианты гемофильной инфекции. В разных регионах мира на фоне массовой вакцинации против Hib-инфекции NTHi-штаммы начинают занимать лидирующие позиции, в том числе как причина инвазивных вариантов [20, 21, 24].

Увеличение среди детей числа случаев гемофильной инфекции, вызванной NTHi, определяет интерес как к распространенности этой патологии, так и к клиническим проявлениям, в том числе в сопоставлении с Hib-инфекцией.

Нами показано, что неинвазивные варианты гемофильной инфекции, вызванной Hib- и NTHi-штаммами, начинаются с дебюта в виде ОРЗ, которое не имеет специфических проявлений, в том числе в зависимости от типа гемофильной палочки. Лабораторная расшифровка диагноза, как правило, происходит в стационаре, поэтому истинная заболеваемость ОРЗ гемофильной этиологии неизвестна.

Одним из вариантов дальнейшего развития инфекционного процесса может быть распространение возбудителя из места первичного внедрения на легочную ткань. Внебольничная пневмония — одна из самых частых патологий и причин смерти детей в возрасте до 5 лет во всем мире. При этом Hib и другие типизируемые и нетипизируемые штаммы являются распространёнными возбудителями внебольничной пневмонии [25]. В нашем исследовании пневмония наблюдалась у детей в возрасте первых 2 лет жизни, что соответствует данным других авторов [26, 27].

При воспалении слизистой оболочки носоглотки гемофильная инфекция склонна распространяться на среднее ухо с развитием отита, на придаточные пазухи носа, вызывая синуситы, и костную основу сосцевидного отростка височной кости с формированием мастоидита и отоантрита. В нашем исследовании эти варианты гемофильной инфекции, вызванной как Hib, так и NTHi, были

наиболее частыми и составили 53% (33 пациента из 62). Характерной особенностью гемофильного поражения ЛОР-органов являлось образование у детей множественных гнойных очагов.

Нами было отмечено, что пациенты с гемофильными пневмониями и очагами инфекции в ЛОР-органах поступали в стационары после длительного, в течение 7 дней и более, амбулаторного наблюдения. Поздняя госпитализация больных была обусловлена торпидным волнообразным течением ОРЗ, отсутствием лихорадки и умеренной интоксикацией, что, вероятно, не вызывало своевременного беспокойства у родителей и настороженности у педиатров, наблюдавших детей амбулаторно.

Значимых различий в течении неинвазивных форм заболевания и возрастных характеристиках детей, инфицированных Hib и NTHi, не установлено.

В результате эпидемических тенденций изменяются и характеристики устойчивости *H. influenzae* к антибиотикам [28]. Так, в крупном обзоре литературы «Эволюция гемофильной инфекции в вакцинальный период» описана тенденция к росту резистентности различных штаммов *H. influenzae* к незащищенным аминопеницилинам и цефалоспорином II поколения [29].

В нашей когорте госпитализированных детей с гемофильной инфекцией 10 из 62 больных на догоспитальном этапе получали этиотропную терапию (5 случаев пневмонии и 5 — гнойные очаги в ЛОР-органах), которая была неэффективна. В основном применяли полусинтетические пенициллины в комбинации с клавулановой кислотой и в 1 случае пероральные цефалоспорины I поколения. В свою очередь, эффективным оказался курс препаратов цефалоспоринов II или III поколения, назначенный как стартовая схема или в качестве замены предыдущей терапии. Данные клинического наблюдения соответствуют результатам исследования устойчивости выделенных возбудителей гемофильной инфекции к антибактериальным препаратам *in vitro*. Показана их преимущественная чувствительность к цефалоспорином III поколения.

Следует отметить, что локализованные варианты гемофильной инфекции могут трансформироваться в инвазивные формы. Среди наблюдаемых нами 100 больных Hib-инфекцией у 75 детей установлены различные варианты генерализованной формы. Ранее нами опубликовано описание Hib-менингита у 27 детей младшего возраста [30]. У всех пациентов в дебюте заболевания регистрировали ОРЗ и более половины госпитализированы в поздние сроки (5-й день от начала заболевания и позже). У 20 детей, наряду с менингитом, были выявлены множественные очаги инфекции в ЛОР-органах и височной кости, у ряда больных

предшествующие поражению ЦНС. Эти наблюдения подтверждают «этапность» прогрессирования инфекционного процесса. Имеющиеся литературные данные свидетельствуют, что локализованные варианты, вызванные нетипируемыми штаммами, также могут трансформироваться в инвазивные (генерализованные) формы заболевания. Нами наблюдался такой больной с пневмонией, осложненной эмпиемой плевры.

Таким образом, полученные нами результаты свидетельствуют, что настороженность врачей, ранняя этиологическая диагностика и выбор эффективных антибактериальных препаратов влияют на своевременное выявление больных гемофильной инфекцией и предупреждение генерализованных и осложненных форм заболевания, вызванных различными штаммами возбудителя.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Гемофильная инфекция // Инфекционные болезни : национальное руководство / под ред. Н. Д. Ющука, Ю. Я. Венгерова. — 3-е изд., перераб. и доп. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2021. — С. 501–506. — (Серия «Национальные руководства»).
2. Watt, J.P. Burden of disease caused by *Haemophilus influenzae* type b in children younger than 5 years: global estimates / J.P. Watt, L.J. Wolfson, K.L. O'Brien, et al. // *Lancet*. — 2009. — Vol. 374, №9693. — P. 903-911. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61203-4.
3. Park, J.J. Estimating the global and regional burden of meningitis in children caused by *Haemophilus influenzae* type b: A systematic review and meta-analysis / J.J. Park, S. Narayanan, J. Tiefenbach, et al. // *J Glob Health*. — 2022. — Vol. 12. — P. 04014. doi: 10.7189/jogh.12.04014.
4. Bruce, M.G. *Haemophilus influenzae* serotype a invasive disease, Alaska, USA, 1983-2011 / M.G. Bruce, T. Zulz, C. DeByle, et al. // *Emerg Infect Dis*. — 2013. — Vol. 19, № 6. — P. 932-937. doi: 10.3201/eid1906.121805.
5. Slack, M.P.E. Invasive *Haemophilus influenzae* Infections after 3 Decades of Hib Protein Conjugate Vaccine Use / M.P.E. Slack, A.W. Cripps, K. Grimwood, et al. // *Clin Microbiol Rev*. — 2021. — Vol. 34, № 3. — P. e0002821. doi: 10.1128/CMR.00028-21.
6. Reilly, A.S. *Haemophilus influenzae* type f in the post-*Haemophilus influenzae* type b vaccination era: a systematic review / A.S. Reilly, M. McElligott, C. Mac Dermott Casement, R.J. Drew // *J Med Microbiol*. — 2022. — Vol. 71, №10. doi: 10.1099/jmm.0.001606.
7. Bertran, M. Trends in invasive *Haemophilus influenzae* serotype a disease in England from 2008-09 to 2021-22: a prospective national surveillance study / M. Bertran, J.C. Death, E. Hani, et al. // *Lancet Infect Dis*. — 2023. — Vol. 23, №10. — P. 1197-1206. doi: 10.1016/S1473-3099(23)00188-3.
8. Murphy, T.F. *Haemophilus* species (including *H. influenzae* and *Chancroid*). In Mandell Gerald L., Bennett J.E., Dolin R. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*, 7th ed.; Mandell, G.L., Bennett, J.E., Dolin, R., Eds. — Churchill Livingstone Elsevier: Philadelphia, PA, USA, 2010. — P. 2911–2919.

9. Van Eldere, J. Non-typeable *Haemophilus influenzae*, an under-recognised pathogen / J. Van Eldere, M.P. Slack, S. Ladhani, A.W. Cripps // *The Lancet Infectious Diseases*. — 2014. — Vol.14, №12. — P. 1281-1292. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(14\)70734-0](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(14)70734-0).
10. Ulanova, M. Carriage of *Haemophilus influenzae* serotype A in children: Canadian Immunization Research Network (CIRN) study / M. Ulanova, R.S.W. Tsang, E.B. Nix, et al. // *J. Assoc. Med. Microbiol. Infect. Dis.* — 2024. — Vol. 9, №1. — P. 20—31. doi: 10.3138/jammi-2023-0020.
11. Puig, C. Oropharyngeal colonization by nontypeable *Haemophilus influenzae* among healthy children attending day care centers / C. Puig, S. Marti, A. Fleites, et al. // *Microb Drug Resist.* — 2014. — Vol.20, №5. — P. 450-455. doi: 10.1089/mdr.2013.0186.
12. Dong, Q. Widespread of non-typeable *Haemophilus influenzae* with high genetic diversity after two decades use of Hib vaccine in China / Q. Dong, W. Shi, X. Cheng, et al. // *Journal of Clinical Laboratory Analysis*. — 2020. — Vol. 34, № 4. — Art. e23145. — DOI: 10.1002/jcla.23145.
13. Atto, B. Oropharyngeal Carriage of hpl-Containing *Haemophilus haemolyticus* Predicts Lower Prevalence and Density of NTHi Colonisation in Healthy Adults / B. Atto, D. Kunde, D.A. Gell, S. Tristram // *Pathogens*. — 2021. — Vol. 10, №5. — P. 577. doi: 10.3390/pathogens10050577.
14. Левина, А. С. Персистирующие инфекции у детей с хроническими заболеваниями ЛОР-органов: возможности этиотропной терапии / А. С. Левина, И. В. Бабаченко, А. А. Вожик, А. С. Кветная // *Вестник оториноларингологии*. — 2015. — Т. 80, № 5. — С. 46—50.
15. Langereis, J.D. Unraveling *Haemophilus influenzae* virulence mechanisms enable discovery of new targets for antimicrobials and vaccines / J.D. Langereis, M.I. de Jonge // *Curr Opin Infect Dis.* — 2020. — Vol. 33, №3. — P. 231-237. DOI: 10.1097/QCO.0000000000000645.
16. Heliodoro, C.I.M. Molecular epidemiology of invasive *Haemophilus influenzae* disease in Portugal: an update of the post-vaccine period, 2011-2018. / C.I.M. Heliodoro, C.R. Betencourt, M.P. Bajanca-Lavado, et al. // *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* — 2020. — Vol. 39, №8. — P. 1471-1480. doi: 10.1007/s10096-020-03865-0.
17. Soeters, H.M. Epidemiology of Invasive *Haemophilus influenzae* Serotype a Disease—United States, 2008-2017/ H.M. Soeters, S.E. Oliver, I.D. Plumb, et al. // *Clin Infect Dis.* — 2021. — Vol. 73, №2. — P. e371-e379. DOI: 10.1093/cid/ciaa875.
18. Vlach, J. Monitoring changes in invasive disease caused by *Haemophilus influenzae* in the Czech Republic between 1999 and 2020 / J. Vlach, V. Lebedov, M. Muslek, J. Kozlov // *Epidemiol Mikrobiol Immunol.* — 2022. — Vol. 71, №2. — P. 67-77. DOI: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35940860/>
19. 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. — URL: https://www.rosпотребнадзор.ru/upload/iblock/b8a/u6lsxjabw032jkd837nlaezxu3ue09m/GD_SEB.pdf (дата обращения: 01.06.2025).
20. McTaggart, L.R. Increased Incidence of Invasive *Haemophilus influenzae* Disease Driven by Non-Type B Isolates in Ontario, Canada, 2014 to 2018 / L.R. McTaggart, K. Cronin, C.Y. Seo, et al. // *Microbiol Spectr.* — 2021. — Vol.9, №2. — P. e0080321. doi: 10.1128/Spectrum.00803-21.
21. McElligott, M. Epidemiology of *Haemophilus influenzae* in the Republic of Ireland, 2010-2018 / M. McElligott, K. Meyler, D. Bennett, et al. // *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* — 2020. — Vol.39, №12. — P. 2335-2344. doi: 10.1007/s10096-020-03971-z.
22. Lee, Y.M. A Case of Lumbar Spinal Epidural Abscess and Facet Joint Septic Arthritis Caused by *Haemophilus influenzae* in an Immunocompetent Host / Y.M. Lee // *J Clin Med.* — 2025. — Vol. 14, №22. — P. 8006. doi: 10.3390/jcm14228006.
23. Коршунов, В.А. Этиология внебольничной пневмонии у пациентов инфекционного стационара: ретроспективное эпидемиологическое исследование / В.А. Коршунов, Л.С. Глазовская, В.К. Криницкая // *Журнал инфектологии*. — 2026. — Т. 18, № 1. — С. 151-163. <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2026-18-1-151-163>
24. Hani, E. Trends in invasive *Haemophilus influenzae* serotype b (Hib) disease in England: 2012/13 to 2022/23 / E. Hani, F. Abdullahi, M. Bertran, et al. // *J Infect.* — 2024. — Vol. 89, №4. — P.106247. doi: 10.1016/j.jinf.2024.106247.
25. Aguilar-Luis, M.A. Molecular detection of *Haemophilus influenzae* type b and non-typeable strains by PCR in infants under one year hospitalized with community-acquired pneumonia in Peru, 2010-2012 / M.A Aguilar-Luis, W. Silva-Caso, A. Comejo-Tapia, et al. // *New Microbes New Infect.* — 2025. — Vol. 68. — P. 101655. doi: 10.1016/j.nmni.2025.101655.
26. Efron, A. Laboratory surveillance of invasive *haemophilus influenzae* disease in Argentina, 2011—2019 / A. Efron, D. N. poli D, S. Neyro S., et al // *Revista Argentina de Microbiologia*. — 2023. — Vol. 55, №2. — P. 133—142. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ram.2022.08.002>
27. Lv, G. Epidemiological characteristics of common respiratory pathogens in children / G. Lv, L. Shi, Y. Liu, et al. // *Sci Rep.* — 2024. — Vol.14, №1. — P. 16299. doi: 10.1038/s41598-024-65006-3.
28. Xiao, J. Epidemic Trends and Biofilm Formation Mechanisms of *Haemophilus influenzae*: Insights into Clinical Implications and Prevention Strategies // J. Xiao, L. Su, S. Huang, et al. // *Infect Drug Resist.* — 2023. — Vol. 16. — P. 5359—5373. DOI: 10.2147/IDR.S424468.
29. Красивский, А.В. Эволюция гемофильной инфекции в вакцинальный период: обзор литературы / А.В. Красивский, О.Б. Ковалев, О.Ю. Борисова и др. // *Детские инфекции*. — 2023. — Т. 22, №4. — С. 48-57. <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2023-22-4-48-57>.
30. Ситкина, Е. А. Клинико-лабораторная характеристика гемофильной инфекции типа b с поражением центральной нервной системы у детей младшего возраста / Е. А. Ситкина, Т. В. Антонова, Р. А. Иванова, Д. А. Лиознов // *Ученые записки СПбГМУ им. И. П. Павлова*. — 2022. — Т. 29, № 3. — С. 118—124.

References

1. Gemofil'naya infekciya // *Infekcionnye bolezni : nacional'noe rukovodstvo / pod red. N. D. Yushchuka, YU. YA. Vengerova*. — 3-e izd., pererab. i dop. — M.: GEOTAR-Media, 2021. — S. 501—506. (In Russian.) (Seriya «Nacional'nye rukovodstva»).
2. Watt, J.P. Burden of disease caused by *Haemophilus influenzae* type b in children younger than 5 years: global estimates / J.P. Watt, L.J. Wolfson, K.L. O'Brien, et al. // *Lancet*. — 2009. — Vol.374, №9693. — P. 903-911. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61203-4.
3. Park, J.J. Estimating the global and regional burden of meningitis in children caused by *Haemophilus influenzae* type b: A systematic review and meta-analysis / J.J. Park, S. Narayanan, J. Tiefenbach, et al. // *J Glob Health*. — 2022. — Vol.12. — P. 04014. doi: 10.7189/jogh.12.04014.
4. Bruce, M.G. *Haemophilus influenzae* serotype a invasive disease, Alaska, USA, 1983-2011 / M.G. Bruce, T. Zulz, C. DeByle, et al. // *Emerg Infect Dis*. — 2013. — Vol. 19, № 6. — P. 932-937. doi: 10.3201/eid1906.121805.

5. Slack, M.P.E. Invasive *Haemophilus influenzae* Infections after 3 Decades of Hib Protein Conjugate Vaccine Use / M.P.E. Slack, A.W. Cripps, K. Grimwood, et al. // *Clin Microbiol Rev.* — 2021. — Vol. 34, № 3. — P. e0002821. doi: 10.1128/CMR.00028-21.
6. Reilly, A.S. *Haemophilus influenzae* type f in the post-*Haemophilus influenzae* type b vaccination era: a systematic review / A.S. Reilly, M. McElligott, C. Mac Dermott Casement, R.J. Drew // *J Med Microbiol.* — 2022. — Vol. 71, №10. doi: 10.1099/jmm.0.001606.
7. Bertran, M. Trends in invasive *Haemophilus influenzae* serotype a disease in England from 2008-09 to 2021-22: a prospective national surveillance study / M. Bertran, J.C. Death, E. Hani, et al. // *Lancet Infect Dis.* — 2023. — Vol. 23, №10. P. 1197-1206. doi: 10.1016/S1473-3099(23)00188-3.
8. Murphy, T.F. *Haemophilus* species (including *H. influenzae* and *Chancroid*). In Mandell Gerald L., Bennett J.E., Dolin R. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 7th ed.; Mandell, G.L., Bennett, J.E., Dolin, R., Eds. — Churchill Livingstone Elsevier: Philadelphia, PA, USA, 2010. — P. 2911–2919.
9. Van Eldere, J. Non-typeable *Haemophilus influenzae*, an under-recognised pathogen / J. Van Eldere, M.P. Slack, S. Ladhani, A.W. Cripps // *The Lancet Infectious Diseases.* — 2014. — Vol. 14, №12. — P. 1281-1292. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(14\)70734-0](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(14)70734-0).
10. Ulanova, M. Carriage of *Haemophilus influenzae* serotype A in children: Canadian Immunization Research Network (CIRN) study / M. Ulanova, R.S.W. Tsang, E.B. Nix, et al. // *J. Assoc. Med. Microbiol. Infect. Dis.* — 2024. — Vol. 9, №1. — P. 20–31. doi: 10.3138/jammi-2023-0020.
11. Puig, C. Oropharyngeal colonization by nontypeable *Haemophilus influenzae* among healthy children attending day care centers / C. Puig, S. Marti, A. Fleites, et al. // *Microb Drug Resist.* — 2014. — Vol. 20, №5. — P. 450-455. doi: 10.1089/mdr.2013.0186.
12. Dong, Q. Widespread of non-typeable *Haemophilus influenzae* with high genetic diversity after two decades use of Hib vaccine in China / Q. Dong, W. Shi, X. Cheng, et al. // *Journal of Clinical Laboratory Analysis.* — 2020. — Vol. 34, № 4. — Art. e23145. — DOI: 10.1002/jcla.23145.
13. Atto, B. Oropharyngeal Carriage of hpl-Containing *Haemophilus haemolyticus* Predicts Lower Prevalence and Density of NTHi Colonisation in Healthy Adults / B. Atto, D. Kunde, D.A. Gell, S. Tristram // *Pathogens.* — 2021. — Vol. 10, №5. — P. 577. doi: 10.3390/pathogens10050577.
14. Levina, A. S. Persistiruyushchie infekcii u detej s hronicheskimi zabolevaniyami LOR-organov: vozmozhnosti etiotropnoj terapii / A. S. Levina, I. V. Babachenko, A. A. Vozhik, A. S. Kvetnaya // *Vestnik otorinolaringologii.* — 2015. — T. 80, № 5. — S. 46–50. (In Russian.)
15. Langereis, J.D. Unraveling *Haemophilus influenzae* virulence mechanisms enable discovery of new targets for antimicrobials and vaccines / J.D. Langereis, M.I. de Jonge // *Curr Opin Infect Dis.* — 2020. — Vol. 33, №3. — P. 231-237. DOI: 10.1097/QCO.0000000000000645.
16. Heliodoro, C.I.M. Molecular epidemiology of invasive *Haemophilus influenzae* disease in Portugal: an update of the post-vaccine period, 2011-2018. / C.I.M. Heliodoro, C.R. Bettencourt, M.P. Bajanca-Lavado, et al. // *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* — 2020. — Vol. 39, №8. — P. 1471-1480. doi: 10.1007/s10096-020-03865-0.
17. Soeters, H.M. Epidemiology of Invasive *Haemophilus influenzae* Serotype a Disease-United States, 2008-2017/ H.M. Soeters, S.E. Oliver, I.D. Plumb, et al. // *Clin Infect Dis.* — 2021. — Vol. 73, №2. — P. e371-e379. DOI: 10.1093/cid/ciaa875.
18. Vlach, J. Monitoring changes in invasive disease caused by *Haemophilus influenzae* in the Czech Republic between 1999 and 2020 / J. Vlach, V. Lebedov, M. Muslek, J. Kozkov // *Epidemiol Mikrobiol Imunol.* — 2022. — Vol. 71, №2. — P. 67-77. DOI: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35940860/>
19. O sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Rossijskoj Federacii v 2024 godu : gosudarstvennyj doklad. — M. : Federal'naya sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebitel'j i blagopoluchiya cheloveka, 2025. — 424 s. (In Russian.) URL: https://www.rospotrebnadzor.ru/upload/iblock/b8a/u6lsxjabw032jkd837nlaezxu3ue09m/GD_SEB.pdf (data obrashcheniya: 01.06.2025).
20. McTaggart, L.R. Increased Incidence of Invasive *Haemophilus influenzae* Disease Driven by Non-Type B Isolates in Ontario, Canada, 2014 to 2018 / L.R. McTaggart, K. Cronin, C.Y. Seo, et al. // *Microbiol Spectr.* — 2021. — Vol. 9, №2. — P. e0080321. doi: 10.1128/Spectrum.00803-21.
21. McElligott, M. Epidemiology of *Haemophilus influenzae* in the Republic of Ireland, 2010-2018 / M. McElligott, K. Meyler, D. Bennett, et al. // *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* — 2020. — Vol. 39, №12. — P. 2335-2344. doi: 10.1007/s10096-020-03971-z.
22. Lee, Y.M. A Case of Lumbar Spinal Epidural Abscess and Facet Joint Septic Arthritis Caused by *Haemophilus influenzae* in an Immunocompetent Host / Y.M. Lee // *J Clin Med.* — 2025. — Vol. 14, №22. — P. 8006. doi: 10.3390/jcm14228006.
23. Korshunov, V.A. Etiologiya vnebol'nichnoj pnevmonii u pacientov infekcionnogo stacionara: retrospektivnoe epidemiologicheskoe issledovanie / V.A. Korshunov, L.S. Glazovskaya, V.K. Krinickaya // *Zhurnal infektologii.* — 2026. — T. 18, № 1. — S. 151-163. <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2026-18-1-151-163> (In Russian.)
24. Hani, E. Trends in invasive *Haemophilus influenzae* serotype b (Hib) disease in England: 2012/13 to 2022/23 / E. Hani, F. Abdullahi, M. Bertran, et al. // *J Infect.* — 2024. — Vol. 89, №4. — P. 106247. doi: 10.1016/j.jinf.2024.106247.
25. Aguilar-Luis, M.A. Molecular detection of *Haemophilus influenzae* type b and non-typeable strains by PCR in infants under one year hospitalized with community-acquired pneumonia in Peru, 2010-2012 / M.A. Aguilar-Luis, W. Silva-Caso, A. Cornejo-Tapia, et al. // *New Microbes New Infect.* — 2025. — Vol. 68. — P. 101655. doi: 10.1016/j.nmni.2025.101655.
26. Efron, A. Laboratory surveillance of invasive *haemophilus influenzae* disease in Argentina, 2011–2019 / A. Efron, D. Npoli D, S. Neyro S., et al // *Revista Argentina de Microbiologia.* — 2023. — Vol. 55, №2. — P. 133–142. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ram.2022.08.002>.
27. Lv, G. Epidemiological characteristics of common respiratory pathogens in children / G. Lv, L. Shi, Y. Liu, et al. // *Sci Rep.* — 2024. — Vol. 14, №1. — P. 16299. doi: 10.1038/s41598-024-65006-3.
28. Xiao, J. Epidemic Trends and Biofilm Formation Mechanisms of *Haemophilus influenzae*: Insights into Clinical Implications and Prevention Strategies // J. Xiao, L. Su, S. Huang, et al. // *Infect Drug Resist.* — 2023. — Vol. 16. — P. 5359–5373. DOI: 10.2147/IDR.S424468.
29. Krasivskij, A.V. Evolyuciya gemofil'noj infekcii v vakcinal'nyj period: obzor literatury / A.V. Krasivskij, O.B. Kovalev, O.Yu. Borisova i dr. // *Detskie infekcii.* 2023;22(4):48-57. (In Russian.) <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2023-22-4-48-57>.
30. Sitkina, E. L. Kliniko-laboratornaya harakteristika gemofil'noj infekcii tipa b s porazheniem central'noj nervnoj sistemy u detej mladshego vozrasta / E. L. Sitkina, T. V. Antonova, R. A. Ivanova, D. A. Lioznov // *Uchenye zapiski SPbGMU im. I. P. Pavlova.* — 2022. — T. 29, № 3. — S. 118–124. (In Russian.)

Авторский коллектив:

Ситкина Екатерина Львовна — ассистент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова; тел.: 8(812)338-70-58, e-mail k_sitkina@mail.ru

Антонова Тамара Васильевна — профессор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова, д.м.н., профессор; тел.: + 7(812)338-70-58, e-mail antonovav28@yandex.ru

Горчакова Ольга Владимировна — научный сотрудник лаборатории хронических вирусных инфекций НИЦ, ассистент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова, к.м.н.; тел.: 8(812)338-70-58, e-mail: gorchakova-spmu@yandex.ru

Сабдаш Надежда Васильевна — доцент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова, к.м.н.; тел.: 8(812)338-70-58, e-mail nsabadash@mail.ru

Николаенко Светлана Леонидовна — старший научный сотрудник лаборатории хронических вирусных инфекций НИЦ Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова, к.м.н.; тел.: 8(812)338-70-58, e-mail nikolaenkos@yandex.ru

Лизонов Дмитрий Анатольевич — заведующий кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова; директор Научно-исследовательского института гриппа им. А.А. Смородинцева, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)338-60-40, 8(812)499-15-00, e-mail dlioznov@yandex.ru



НОВЫЕ АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА ОСТРОГО БРУЦЕЛЛЁЗА

Н.С. Саркисян, А.Н. Куличенко

Ставропольский противочумный институт, Ставрополь, Россия

New aspects of the pathogenesis of acute brucellosis

N.S. Sarkisyan, A.N. Kulichenko

Stavropol Plague Control Institute, Stavropol, Russia

Резюме

Проблема бруцеллёза на современном этапе обуславливает необходимость изучения патофизиологических особенностей инфекции, в том числе оценки значимости изменений функций тромбоцитов, эндотелия сосудов и иммунной системы в патогенезе заболевания.

Цель: определить значение факторов воспаления, гемостаза и показателей дисфункции эндотелия в развитии клинико-патофизиологических изменений при остром бруцеллёзе

Материалы и методы: под наблюдением находились 78 больных с диагнозом «Острый бруцеллёз» в возрасте от 19 до 68 лет, проходивших стационарное лечение. Всем пациентам проведено комплексное клинико-лабораторное обследование, включающее исследование маркеров воспаления и гемостаза.

Результаты: у больных острой формой бруцеллёза на фоне нормального количества тромбоцитов отмечается тромбоцитопатия. Липид А компонент липополисахарида бруцелл взаимодействует с мембраной тромбоцитов, угнетая процессы активации и агрегации. Особенности структуры липида А липополисахарида бруцелл ограничивают его способность активно вовлекать фактор Хагемана в гемостатический каскад, что снижает уровень воспалительных реакций. Относительно длительное сохранение бруцелл в организме приводит к невыраженному (умеренному) воспалению и сопровождается гемостатическим балансом свёртывающей/противосвёртывающей систем крови, что свидетельствует о достаточной адаптивной реакции организма, препятствующей развитию тромботических осложнений. Показано повышение уровня показателей эндотелиальной дисфункции (вследствие воздействия выделяемых тромбоцитами медиаторов воспаления), белков острой фазы воспаления, появление М-пика в области γ -глобулинов на фоне диспротеинемии.

Заключение: определены особенности патогенеза острого бруцеллёза, включающие формирование системного воспалительного ответа на фоне изменений в системе коагуляции крови, нарушения функции эндотелия, возникающих под действием липополисахарида бруцелл.

Ключевые слова: острый бруцеллёз, системное воспаление, система гемостаза, тромбоциты.

Abstract

The problem of brucellosis at the current stage determines the need to study the pathophysiological features of the infection, including the assessment of the significance of changes in the functions of platelets, vascular endothelium, and the immune system in the pathogenesis of the disease.

The aim of the study is to determine the significance of inflammation factors, hemostasis, and indicators of endothelial dysfunction in the development of clinical and pathophysiological changes in acute brucellosis.

Materials and methods of the study: 78 patients aged 19 to 68 with acute brucellosis were under observation during inpatient treatment. All patients underwent a comprehensive clinical and laboratory examination, including testing for inflammatory and hemostatic markers.

Results: In patients with acute brucellosis, thrombocytopathy is observed despite normal platelet counts. Lipid A, a component of lipopolysaccharide (LPS) from *Brucella*, interacts with the platelet membrane, inhibiting activation and aggregation processes. The structural features of lipid A in *Brucella* LPS limit its ability to actively recruit Hageman factor (XII) into the hemostatic cascade, thereby reducing the level of inflammatory reactions. Relatively long-term persistence of *Brucella* in the body leads to mild (moderate) inflammation and is accompanied by a hemostatic balance between the coagulation and anticoagulation systems of the blood, indicating a sufficient adaptive response that prevents the development of thrombotic complications. An increase in the level of endothelial dysfunction indicators (due to the influence of inflammatory mediators released by platelets), acute phase proteins of inflammation, and the appearance of an M-peak in the region of γ -globulins against the background of dysproteinemia were shown.

Conclusion: The pathogenesis of acute brucellosis has been determined, including the formation of a systemic inflammatory response against a background of changes in the blood coagulation system and endothelial dysfunction caused by the action of *Brucella* LPS.

Key words: acute brucellosis, systemic inflammation, hemostasis system, platelets.

Введение

Бруцеллёз остается одной из опасных инфекций, общих для человека и животных, в регионах с развитым животноводством. Анализ данных литературы показал, что практически любой орган и система организма могут поражаться при бруцеллезной инфекции. Это связано с особенностями патогенеза бруцеллёза: угнетением факторов врожденной резистентности и специфического иммунитета организма, приводящим к созданию условий для длительной персистенции бруцелл в макроорганизме, формированию сенсибилизации, эндотоксинемии, которые обуславливают системный характер заболевания [1]. Патогенез бруцеллёза обуславливает клиническое проявление болезни. Согласно классификации (Покровский В.И., 2004), по клиническому течению выделяют острый, подострый, хронический и резидуальный бруцеллёз. Острый бруцеллёз (длительность 1,5–3 месяца) сопровождается общеинфекционным синдромом и начальными признаками органических расстройств, что преимущественно обусловлено бактериемией и формированием первичного иммунного ответа [2].

В условиях формирования бруцеллами незавершенного фагоцитоза развивается бактериемия и эндотоксинемия. Между иммунной системой хозяина и структурами бруцелл происходят сигнальные взаимодействия, которые могут приводить к элиминации возбудителя или к развитию внутриклеточной персистенции. Длительное внутриклеточное паразитирование бруцелл приводит к вялотекущему хроническому воспалению [3]. Воспалительные реакции при бруцеллёзе слабоманифестны, имеют преимущественно пролиферативный характер и тесно ассоциированы с реакциями иммунитета. Однако воспаление достаточно продолжительное, что обусловлено длительной персистенцией бруцелл в инфицированных тканях, что в конечном итоге приводит к повреждению эндотелия. Бруцеллы могут реплицироваться в эндотелиальных клетках, вызывая эндовазкулит и васкулопатию [1]. Эндотоксинемия, бактериемия — основной триггер развития эндотелиальной дисфункции [4, 5]. Длительно протекающая инфекция при бруцеллёзе часто способствует нарушению гемостаза, гемодинамики, развитию альтеративного и продуктивного васкулита [1]. В научной литературе у больных бруцеллёзом описаны клинические случаи тромбоцитопенической пурпуры, эндотелиального артериита, флебита, экзематозной сыпи, узловой эритемы, тромбоцитарной микроангиопатии, кожного, гранулематозного и лейкоцитокластического васкулита [6–9]. Кожные проявления многоформны, связаны с развитием васкулита иммунокомплексного генеза

[2]. Ключевая роль в системе гемостаза отводится тромбоцитам, активация которых сопровождается привлечением в зону повреждения эндотелия клеток врожденного иммунитета, синтезом различных провоспалительных цитокинов [10]. Тромбоцитарно-зависимые воспалительные реакции имеют отношение к исходу развития бруцеллезной инфекции. Тромбоциты выполняют разнообразные функции, взаимодействуя непосредственно с сосудистой стенкой и выступая в роли ключевых клеток иммунной регуляции [6, 11].

Учитывая значимую роль изменений в системе гемостаза, развития эндотелиальной дисфункции, системного воспаления при остром бруцеллёзе, представляется актуальным изучение этих процессов.

Цель исследования — определить значение факторов воспаления, гемостаза и показателей дисфункции эндотелия в развитии клинико-патологических изменений при остром бруцеллёзе.

Материалы и методы исследования

В течение 2021–2024 гг. было обследовано 78 пациентов с диагнозом «Острый бруцеллёз», находящихся на стационарном лечении. Постановку диагноза осуществляли на основании клинических, эпидемиологических данных и лабораторного подтверждения, полученного посредством серологических тестов (реакция Райта, Хеддельсона, ИФА). Большая часть обследуемых ($n = 62$, 79,4%) — жители сельских районов с развитым животноводством (Ставропольский край, Республика Дагестан). Возраст обследованных находился в диапазоне от 19 до 68 лет (средний возраст составил $42,7 \pm 14,76$ лет); преобладали мужчины ($n = 59$, 75,6%), на долю женщин приходилось 24,4% ($n = 19$). У всех пациентов имела место средняя степень тяжести течения инфекции. Госпитализированным больным была назначена комбинированная антибиотикотерапия, продолжительность лечения составила от 6 до 9 недель. Биоматериал от больных отбирали при поступлении в стационар до начала антибиотикотерапии. Группу контроля составили 34 человека, не имевших в анамнезе заболевание бруцеллёзом и не вакцинированных против данной инфекции. Среди них мужчины (64,7%, $n = 22$), женщины (35,3%, $n = 12$). Средний возраст лиц контрольной группы составил $40,2 \pm 10,8$ лет, диапазон варьировал от 20 до 65 лет.

Отбор больных бруцеллёзом проводили в соответствии с медицинскими картами пациентов (истории болезни), с учётом классификации клинических форм бруцеллёза по Г.П. Рудневу (1955). Основными клиническими проявлениями были лихорадка различной степени выраженности, гипергидроз, артралгии, гепатоспленомегалия.

По характеру очаговых поражений преобладала комбинированная форма (локомоторная и висцеральная) бруцеллёза — у 48,71% (n=38); локомоторная — у 33,3% (n=26); висцеральная — у 14,1% (n=11); урогенитальная — у 3,85% (n=3). Диагностированные клинические синдромы представлены в таблице 1.

Таблица 1

Наблюдаемые клинические синдромы

Клинические синдромы	Больные острым бруцеллёзом (%), n = 78	Контрольная группа, n = 34
Астенический	46 (58,9%)	Отсутствие клинических синдромов
Артритический	43 (55,1%)	
Вегетативный	27 (34,6%)	
Лимфопролиферативный	33 (42,3%)	
Гепатолиенальный	32 (41,1%)	

Согласие на участие в исследовании было оформлено в соответствии с Федеральным законом «Об основах охраны здоровья граждан в РФ» от 21.11.2011 № 323-ФЗ. Все обследуемые дали письменное информированное добровольное согласие, которое подкреплялось к медицинской карте. В ходе исследования были соблюдены принципы Хельсинкской декларации. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом Ставропольского государственного медицинского университета (заключение локального этического комитета № 109 от 19 мая 2022 г.).

Преаналитический этап лабораторных исследований проводили в соответствии с Приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 18 мая 2021 г. № 464н «Об утверждении Правил проведения лабораторных исследований». Пациентам проведён клинический осмотр, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, биоматериал (цельная кровь, сыворотка/плазма крови) был исследован с применением лабораторных методов (метод электрофореза белков в сыворотке крови, проточно-цитометрический, клотинговый, турбидиметрический, иммунологический методы исследования). Для статистической обработки данных применялся стандартный пакет программ Microsoft Excel, рассчитывающий среднее значение (M), стандартное отклонение (SD) по каждому исследуемому показателю. Для доказательства нормальности распределения данных использовали критерий Колмогорова — Смирнова. По критерию Стьюдента (t) оценивалась значимость различия средних значений при уровне $p < 0,05$

Результаты исследования

Всем больным было проведено комплексное клиничко-лабораторное обследование, данные представлены в таблице 2.

Таблица 2

Результаты лабораторных исследований маркеров гемостаза и воспаления у больных острым бруцеллёзом

Исследуемый показатель	Больные острым бруцеллёзом (%), n = 78	Контрольная группа, n = 34
<i>Показатели сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза</i>		
Общее количество тромбоцитов, $10^9/\text{л}$	265,0±9,5	277,9±10,1
АДФ-индуцированная агрегация тромбоцитов, %	43,1±2,26	66,7±1,16*
Коллаген-индуцированная агрегация тромбоцитов, %	23,0±3,05	64,7±0,95*
Ристомин-индуцированная агрегация тромбоцитов, %	31,5±3,0	66,3±1,6*
Эндотелин-1, пг/мл	4,15±0,34	2,03±0,66*
Оксид азота (нитрит), мкмоль/л	222,1±13,4	92,6±12,3*
Оксид азота (нитрат), мкмоль/л	183,6±11,7	59,8±10,1*
Васкулоэндотелиальный фактор (VEGF), мЕ/мл	294,4±13,6	68,3±7,7*
<i>Показатели плазменно-коагуляционного звена гемостаза</i>		
XII фактор свёртывания крови, %	64,9±12,0	95,3±9,5*
X фактор свёртывания крови, %	56,5±13,4	89,9±9,5*
V фактор свёртывания крови, %	59,4±13,9	93,6±10,1*
II фактор свёртывания крови, %	63,7±11,8	98,7±11,52*
Антитромбин III, %	62,3±4,19	87,4±8,26*
Протеин C, %	66,9±4,52	87,3±7,60*
Фибриноген, г/л	5,28±0,29	3,34±0,13*
Растворимые фибрин-мономерные комплексы (РФМК), мг/мл	5,66±0,73	4,11±0,23*
<i>Показатели маркеров воспаления</i>		
Общее количество лейкоцитов, $10^9/\text{л}$	6,40±0,39	6,70±0,26
Липополисахарид-связывающий белок, пг/мл	52,2±0,77	6,98±0,76*
Неоптерин, нмоль/л	21,0±3,6	5,7±0,54*
$\alpha 1$ -глобулины	7,04±0,23	4,30,24*
$\alpha 2$ -глобулины	10,93±0,38	9,73±0,49*
γ -глобулины	23,8±0,31	15,21±0,20*
М-пик	Обнаружен	Отсутствует
СРБ, мг/мл	10,15±2,14	2,37±0,22**

* $p < 0,05$;

** $p < 0,001$.

В ходе исследования агрегационной активности тромбоцитов при воздействии аденозиндифосфата (АДФ), коллагена, ристомидина у больных острым бруцеллёзом выявлено статистически значимое снижение процента агрегации по оптической плотности в сравнении с данными контрольной группы. Изменения в системе «Тромбоциты — эндотелий сосудов» у больных острым бруцеллёзом показали снижение агрегационной активности тромбоцитов, сопряжённое с развитием дисфункции эндотелия. При оценке маркеров дисфункции эндотелия отмечено увеличение концентрации эндотелина-1, VEGF, оксида азота и его метаболитов в группе больных острым бруцеллёзом относительно группы контроля, что свидетельствует о нарушении функционального состояния эндотелия. У 7,35% больных острым бруцеллёзом клинически отмечался инфекционно-токсический васкулит/капилляротоксикоз, проявляющийся образованием петехий и экхимозов на коже, указывающий на ослабление барьерных свойств эндотелия и сопряжённость с системной воспалительной реакцией, приводящей к микрососудистым осложнениям.

Показано статистически значимое снижение показателей плазменно-коагуляционного звена системы гемостаза (факторы: XII, X, V, II), позволяющее предположить, что выявленное понижение уровня плазменных факторов свёртывания крови при бруцеллёмной инфекции на фоне относительно продолжительного и умеренного воспаления вследствие персистенции возбудителя сопровождается достаточной компенсаторной реакцией организма, препятствующей развитию дисбаланса системы гемостаза. Анализ историй болезни больных острым бруцеллёзом показал, что у 41,1% наблюдаемых клинически отмечается гепатоспленомегалия, потенциально приводящая к снижению уровня факторов свёртывания крови (X, V, II).

Продолжительное воздействие возбудителя бруцеллёза сопровождается формированием системного воспалительного ответа, приводящего к изменениям в показателях противосвёртывающей системы. Эти изменения обусловлены механизмом потребления естественных (первичных) антикоагулянтов, таких как антитромбин III и протеин С. Отмеченные изменения ведут к сдвигам показателей фибринолитической системы гемостаза (РФМК, фибриноген).

Анализ маркеров острой фазы воспаления — С-реактивного белка, липополисахарид-связывающего белка (ЛПС-белка), неоптерина показал превышение показателей относительно группы контроля. Неоптерин и липополисахарид-связывающий белок являются маркерами интенсивности системного воспалительного ответа и функционального состояния иммунной системы.

При оценке цитокинового профиля отмечено достоверное увеличение уровня следующих интерлейкинов: IL-1 β — $1,43 \pm 0,55$ пг/мл, IL-5 — $58,03 \pm 6,27$ пг/мл, IL-7 — $18,58 \pm 6,75$ пг/мл, IL-10 — $5,63 \pm 0,97$ пг/мл, IL-12p70 — $27,7 \pm 4,26$ пг/мл, а также G-CSF (гранулоцитарный колониестимулирующий фактор) — $11,7 \pm 3,27$ пг/мл. Липополисахаридные комплексы (ЛПС) бруцелл инициируют развитие воспалительной реакции, в результате происходит запуск и активация клеточных функций, связанных с синтезом про- и противовоспалительных цитокинов.

Результаты проведённых исследований свидетельствуют, что при остром бруцеллёзе наблюдается диспротеинемия (изменение соотношения белковых фракций): отмечается повышение в крови уровня глобулинов, в основном за счёт α - и γ -глобулиновых фракций, появление М-пика в γ -зоне может быть признаком острого бруцеллёза, так как при хронической форме инфекции он не наблюдается.

Обсуждение

При бруцеллёзе формируются бактериемия и эндотоксинемия. Форменные элементы крови (тромбоциты) являются первичной мишенью ЛПС бруцелл. Результаты проведённых исследований свидетельствуют, что у больных острой формой бруцеллёза на фоне нормального количества тромбоцитов отмечается тромбоцитопатия с нарушением функциональной активности тромбоцитов (в частности, агрегации). Липид А (компонент ЛПС) бруцелл взаимодействует с мембраной тромбоцитов, угнетая процессы активации и агрегации. Изменения в показателях свёртывающей системы крови характеризуются специфическими признаками, обусловленными структурой липида А у бруцелл, содержащих большее количество жирных кислот по сравнению с ЛПС энтеробактерий. Особенности структуры липида А ЛПС бруцелл ограничивают его способность активно вовлекать фактор Хагемана (XII) в гемостатический каскад, что снижает уровень воспалительных реакций. Относительно длительное сохранение бруцелл в организме приводит к невыраженному (умеренному) воспалению и сопровождается гемостатическим балансом свёртывающей/противосвёртывающей систем крови, что свидетельствует о достаточной адаптивной реакции организма, препятствующей развитию тромботических осложнений. Возможный дефицит витамин-К-зависимых факторов свёртывания (X, II) крови, вырабатываемых печенью, обусловлен гематогенной диссеминацией бруцелл, приводящей к диффузному поражению печени, проявляющийся гепатоспленомегалией и цитолитическим синдромом и, как следствие, ведущей к нарушению функций гепатоцитов (из

лимфатических узлов возбудитель бруцеллёза периодически проникает в кровь и распространяется по всему организму, избирательно поражая ткани ретикулоэндотелиальной системы — печень, селезёнку).

Бруцеллы способны стимулировать продукцию провоспалительных цитокинов, которые, воздействуя на эндотелий, усиливают синтез эндотелина-1. Эндотоксин бруцелл воздействует на эндотелий преимущественно опосредованным путем за счёт активации тромбоцитов и выделения ими медиаторов воспаления, приводя к снижению его барьерной функции (повышение проницаемости сосудистой стенки, нарушение синтеза вазоактивных веществ, ухудшение микроциркуляции в тканях), что сопровождается системным повреждением эндотелия и, как следствие, развитием вазопатии. Системные нарушения при бруцеллёзе являются следствием как прямого повреждающего действия возбудителя, так и иммунопатологических реакций, основной механизм включает нарушения микроциркуляции и эндотелиальную дисфункцию [8].

Взаимодействие факторов свёртывания с эндотелиальными клетками является ключевым патогенетическим аспектом системного воспалительного ответа. Длительная персистенция, внутриклеточное паразитирование в клетках мононуклеарно-макрофагальной системы возбудителя бруцеллёза приводит к формированию системного воспалительного ответа, ведущего к изменениям показателей антикоагулянтной системы гемостаза, что обусловлено механизмом потребления естественных (первичных) антикоагулянтов (антитромбин III, протеин C). Вызванная воспалительным процессом активация свёртывания крови проявляется повышенной внутрисосудистой генерацией тромбина с потреблением естественных антикоагулянтов. В процессе свёртывания крови формируются вторичные антикоагулянты: продукты деградации фибрина — РФМК, которые образуются в ответ на гиперфибриногеномию в процессе фибринолиза. Полученные данные свидетельствуют, что результат длительного воздействия (персистенция) бруцелл приводит к системному воспалению, проявляющемуся активацией процесса гемокоагуляции, что косвенно свидетельствует об увеличении в плазме крови РФМК. Несмотря на то, что с точки зрения патогенеза инфекционного процесса данную реакцию можно расценить как защитную, направленную против инфицированной клетки-хозяина, выявленные патофизиологические изменения приводят к сдвигам показателей фибринолитической системы гемостаза у больных бруцеллёзом, что следует рассматривать как одно из звеньев при оценке прогноза течения инфекции.

Заключение

Бруцеллёз — системное заболевание, характеризующееся полиорганностью поражений, что обусловлено уникальной стратегией выживания возбудителя в макроорганизме, заключающейся в феномене внутриклеточного паразитирования. Проведенный анализ клинко-патофизиологических особенностей острого бруцеллёза свидетельствует о важной роли триады: тромбоцитопатия, эндотелиальная дисфункция и системный воспалительный ответ в патогенезе заболевания.

При этом формируется специфический «гемостатический профиль». Выявленные особенности позволили глубже понять механизмы адаптации организма к инфекционному процессу.

Полученные новые данные имеют значение для практического здравоохранения и указывают на важность исследований показателей функционального состояния тромбоцитов, эндотелиальной системы и протеинограммы крови в качестве диагностического (прогностического) критерия оценки тяжести течения болезни.

Литература

1. Бруцеллёз. Современное состояние проблемы: [коллективная монография] // Г. Г. Онищенко, А. Н. Куличенко, О. В. Малецкая, Д. Г. Пономаренко, Е. А. Манин, Д. А. Ковалев [и др.]; под ред. Г. Г. Онищенко, А. Н. Куличенко. — Изд. 2-е, доп. — Нижний Новгород: Союзполиграф : Кирлица, 2021. — 356 с. — ISBN 978-5-6045217-7-9.
2. Бруцеллёз. [коллективная монография] // О. А. Бургасова, Ю. К. Кулаков, О. А. Гизингер, В. Б. Титова, М. В. Чеснокова, А. А. Далгатова [и др.]; под ред. О. А. Бургасова, Ю. К. Кулаков. — Изд. — Москва: ООО Издательский дом «Русский врач», 2025. — 240 с. — ISBN 978-5-7724-0178-1
3. Lu P. et al. Progress in brucellosis immune regulation inflammatory mechanisms and diagnostic advances // Eur. J. Med. Res. — 2025. — Vol. 30, № 1. — P. 830. DOI: 10.1186/s40001-025-03068-3
4. Петухов В. А. и др. Эндотелиальная дисфункция: современное состояние вопроса // Хирургия. — 2008. — № 1. — С. 3-11.
5. Togan T. et al. Does brucellosis cause arterial stiffness and ventricular remodelling through inflammation? // Acta Cardiol. — 2015. — Vol. 70, № 2. — P. 185–95. DOI: 10.1080/ac.70.2.3073510
6. Herter J. M. et al. Platelets in inflammation and immunity // Thromb. Haemost. — 2014. — Vol. 12, № 11. — P. 1764–75. DOI: 10.1111/jth.12730
7. Korkmaz P. et al. A case of brucellosis with recurrent attacks of vasculitis // Case Rep. Infect. Dis. — 2016. DOI: 10.1155/2016/5740589
8. Aon M. et al. Acute Brucellosis presenting with bleeding tendency due to isolated severe thrombocytopenia // Case Rep. Infect. Dis. — 2018. — e7867435. DOI:10.1155/2018/7867435
9. Sunal B. S. et al. Neurobrucellosis presenting with tumor-like lesion and vasculitic involvement // Balkan Med. J. — 2024. — Vol. 54, № 4. — P. 308–309. DOI: 10.4274/balkan-medj.galenos.2024.3-25
10. Schrottmaier W. C. et al. Platelets in viral infections brave soldiers or trojan horses //Frontiers in Immunology. 2022. — T. 13. — P. 856713. DOI: 10.3389/fimmu.2022.856713

11. Küçükbayrak A. et al. Could thrombocyte parameters be an inflammatory marker in the brucellosis? // *Med. Glas (Zenica)*. — 2013. — Vol. 10, № 1. — P. 35–9.

References

1. Brucelloyz. Sovremennoe sostoyanie problemy: [kollektivnaya monografiya] // G. G. Onishchenko, A. N. Kulichenko, O. V. Maleckaya, D. G. Ponomarenko, E. A. Manin, D. A. Kovalev [i dr.]; pod red. G. G. Onishchenko, A. N. Kulichenko. — Izd. 2-e, dop. — Nizhnij Novgorod: Soyuzpoligraf : Kirillica, 2021. — 356 s. — ISBN 978-5-6045217-7-9.

2. Brucelloyz. [kollektivnaya monografiya] // O. A. Burgasova, YU. K. Kulakov, O. A. Gizinger, V. B. Titova, M. V. Chesnokova, A. A. Dalgatova [i dr.]; pod red. O. A. Burgasova, YU. K. Kulakov. — Izd. — Moskva: OOO Izdatel'skij dom «Russkij vraCH», 2025. — 240 s. — ISBN 978-5-7724-0178-1

3. Lu P. et al. Progress in brucellosis immune regulation inflammatory mechanisms and diagnostic advances // *Eur. J. Med. Res.* — 2025. — Vol. 30, № 1. — P. 830. DOI: 10.1186/s40001-025-03068-3

4. Petukhov V. A. i dr. Ehndotelial'naya disfunkciya: sovremennoe sostoyanie voprosa // *Khirurgiya*. — 2008. — № 1. — S. 3-11.

5. Togan T. et al. Does brucellosis cause arterial stiffness and ventricular remodelling through inflammation? // *Acta Cardiol.* — 2015. — Vol. 70, № 2. — P. 185–95. DOI: 10.1080/ac.70.2.3073510

6. Herter J. M. et al. Platelets in inflammation and immunity // *Thromb. Haemost.* — 2014. — Vol. 12, № 11. — P. 1764–75. DOI: 10.1111/jth.12730

7. Korkmaz P. et al. A case of brucellosis with recurrent attacks of vasculitis // *Case Rep. Infect. Dis.* — 2016. DOI: 10.1155/2016/5740589

8. Aon M. et al. Acute Brucellosis presenting with bleeding tendency due to isolated severe thrombocytopenia // *Case Rep. Infect. Dis.* — 2018. — e7867435. DOI:10.1155/2018/7867435

9. Sunal B. S. et al. Neurobrucellosis presenting with tumor-like lesion and vasculitic involvement // *Balkan Med. J.* — 2024. — Vol. 54, № 4. — P. 308–309. DOI: 10.4274/balkan-medj.galenos.2024.2024-3-25

10. Schrottmaier W. C. et al. Platelets in viral infections brave soldiers or trojan horses // *Frontiers in Immunology*. 2022. — T. 13. — P. 856713. DOI: 10.3389/fimmu.2022.856713

11. Küçükbayrak A. et al. Could thrombocyte parameters be an inflammatory marker in the brucellosis? // *Med. Glas (Zenica)*. — 2013. — Vol. 10, № 1. — P. 35–9.

Авторский коллектив:

Саркисян Нушик Сааковна — заведующий отделом консультационно-профилактической работы — врач клинической лабораторной диагностики Ставропольского противочумного института, к.м.н.; тел.: 8(8652)74-77-70, доб. 405, e-mail: nyshik25@yandex.ru

Куличенко Александр Николаевич — врио директора Ставропольского противочумного института, д.м.н., профессор, академик РАН; тел.: 8(8652)26-03-12, e-mail: kulichenko_an@list.ru



АНАЛИЗ НЕКОТОРЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНА *TRIM5* У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ЛИЦ

Ю.В. Останкова, В.С. Давыденко, А.Н. Щемелев, А.А. Тотолян

Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, Санкт-Петербург, Россия

Analysis of some *TRIM5* gene variants in HIV-infected patients

Yu.V. Ostankova, V.S. Davydenko, A.N. Schemelev, A.A. Totolian

Saint-Petersburg Science Research Institute named after Pasteur, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Цель: анализ некоторых вариантов гена *TRIM5* у ВИЧ-инфицированных лиц.

Материалы и методы: проведен анализ вариантов rs10838525 (R136Q) и rs3740996 (H43Y) гена *TRIM5* в группах ВИЧ-инфицированных лиц с вирусологической неэффективностью антиретровирусной терапии ($n = 378$) и контрольная группа ($n = 319$) (лица без острых или хронических инфекционных и соматических заболеваний на момент обследования) из Северо-Западного региона России. Генотипирование выполнено методом полимеразной цепной реакции с последующим секвенированием. Статистический анализ включал проверку равновесия Харди – Вайнберга, оценку ассоциаций по 3 моделям наследования (доминантной, рецессивной, аддитивной) с расчетом отношения шансов (OR) и 95 % доверительного интервала, а также анализ гаплотипов.

Результаты: выявлены достоверные различия в распределении генотипов между группами указанных вариантов ($p < 0,0001$). Аллель 136R (rs10838525) ассоциирован с повышенным риском ВИЧ-инфекции (OR аддитив. = 1,67; 95 % ДИ 1,33–2,10), тогда как аллель 43Y (rs3740996) показал протективный эффект (OR аддитив. = 0,55; 95 % ДИ 0,44–0,70; $p < 0,0001$). Анализ гаплотипов подтвердил разнонаправленность эффектов: гаплотип R–H ассоциирован с повышенным риском (OR = 1,55; $p = 0,0047$), а гаплотип Q–Y – с пониженным (OR = 0,49; $p < 0,0001$).

Заключение: для российской популяции варианты гена *TRIM5* R136Q и H43Y являются значимыми генетическими факторами ассоциации с ВИЧ-инфекцией, оказывая противоположные эффекты. Полученные данные подчеркивают важность учета популяционной специфики и необходимости дальнейшего изучения роли белков семейства *TRIM* в патогенезе ВИЧ-инфекции с учетом региональных особенностей.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, взаимодействие вирус – хозяин, *TRIM5*, полиморфизм, прогностические маркеры, лабораторная диагностика.

Abstract

The aim of this study was to analyze of some *TRIM5* gene variants in HIV-infected individuals

Materials and methods. The analysis of the rs10838525 (R136Q) and rs3740996 (H43Y) variants of the *TRIM5* gene was performed in groups of HIV-infected individuals with virological failure of antiretroviral therapy ($n = 378$) and control group ($n = 319$) (individuals without acute or chronic infectious and somatic diseases at the time of examination) from the Northwestern region of Russia. Genotyping was carried out by PCR followed by sequencing. Statistical analysis included testing for Hardy-Weinberg equilibrium, assessment of associations under three inheritance models (dominant, recessive, additive) with calculation of odds ratios (OR) and 95 % confidence intervals (CI), as well as haplotype analysis.

Results. Statistically significant differences in the distribution of genotypes between the groups were identified for the specified variants ($p < 0.0001$). The 136R allele (rs10838525) was associated with an increased risk of HIV infection (additive OR = 1.67; 95 % CI 1.33–2.10), whereas the 43Y allele (rs3740996) demonstrated a protective effect (additive OR = 0.55; 95 % CI 0.44–0.70; $p < 0.0001$). Haplotype analysis confirmed the divergence of effects: the R-H haplotype was associated with an increased risk (OR = 1.55; $p = 0.0047$), while the Q-Y haplotype was associated with a reduced risk (OR = 0.49; $p < 0.0001$).

Conclusion. This study establishes that the R136Q and H43Y variants of the *TRIM5* gene are significant genetic factors associated with HIV infection in the Russian population, exerting opposing effects on susceptibility. These findings underscore the importance of accounting for population-specific genetic architecture and highlight the need for further investigation into the role of *TRIM* family proteins in HIV pathogenesis, with careful consideration of regional variations.

Key words: HIV infection, virus-host interaction, *TRIM5*, polymorphism, prognostic markers, laboratory diagnostics.

Введение

Современная медицина продолжает сталкиваться с серьезными вызовами, связанными с вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), который

остаётся одной из наиболее значимых глобальных медико-социальных проблем. По последним эпидемиологическим данным, в 2024 г. более 40 млн человек живут с этой инфекцией [1]. Особую

сложность в борьбе с ВИЧ представляет его уникальный патогенетический механизм, основанный на избирательном поражении ключевых клеток иммунной системы — CD4+ лимфоцитов, макрофагов и дендритных клеток. Это приводит к прогрессирующему угнетению клеточного иммунитета и развитию синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИД), характеризующегося глубоким нарушением защитных функций организма [2].

Важнейшим аспектом понимания патогенеза ВИЧ-инфекции является изучение взаимодействия между вирусными факторами и генетическими особенностями иммунного ответа организма хозяина [3]. Несмотря на значительные успехи в разработке антиретровирусной терапии, позволяющей контролировать репликацию вируса, современные препараты не способны полностью элиминировать вирус из организма. Это подчеркивает необходимость поиска новых подходов к лечению и профилактике, в том числе за счет изучения генетических факторов хозяина, влияющих на прогрессирование заболевания. Особый научный интерес представляет исследование взаимосвязи между вариантами генов, связанных с формированием иммунного ответа, и ВИЧ-инфекцией. Выявление как протективных, так и предрасполагающих к заболеванию генетических маркеров способствует не только углублению знаний о функциональной роли конкретных генов в патогенезе ВИЧ-инфекции, но и разработке более точных прогностических моделей течения болезни [4].

Распознавание патоген-ассоциированных молекулярных паттернов вирусных компонентов запускает сложный внутриклеточный сигнальный каскад, кульминацией которого является активация транскрипции провоспалительных цитокинов и интерферонов I типа (IFN). Синтезированные интерфероны секретируются во внеклеточное пространство и осуществляют паракринную и аутокринную сигнализацию посредством связывания с гетеродимерным рецептором IFN- α (IFNAR) на поверхности клеток. Активация IFNAR индуцирует JAK-STAT сигнальный путь, что приводит к экспрессии интерферон-стимулированных генов, кодирующих белки с разнонаправленной противовирусной активностью [5]. Эти белки воздействуют на различные стадии вирусной репликации: от проникновения вируса в клетку и транскрипции его генома до сборки вирионов и их выхода из клетки, формируя таким образом комплексный антивирусный клеточный ответ [6]. В связи с этим изучение вариантов генов, кодирующих такие белки, представляет особый интерес для понимания индивидуальных различий в восприимчивости к вирусным инфекциям и тяжести их течения. Выявление функционально значимых однонуклеотидных полиморфных вариантов

(single nucleotide polymorphism — SNP) в этих генах может объяснить вариабельность иммунного ответа у разных пациентов, а также выявить потенциальные мишени для персонализированной терапии, направленной на модуляцию интерферонового пути.

Особое место занимают белки TRIM (Tripartite Motif), представляющие собой универсальное семейство убиквитин E3-лигаз, участвующих во множестве клеточных процессов, включая прогрессирование клеточного цикла, аутофагию и врожденный иммунитет. Современные исследования демонстрируют центральную роль белков семейства TRIM в противовирусной защите организма, где одни представители этого семейства непосредственно воздействуют на различные этапы жизненного цикла вирусов, а другие модулируют сигнальные пути врожденного иммунитета, регулируя продукцию противовирусных цитокинов [7, 8]. Обширное семейство белков TRIM разделено на 11 классов на основе их структурной организации и эволюционного происхождения, основным критерий разделения — наличие или отсутствие дополнительных доменов, расположенных С-терминально к TRIM-модулю. Самым обширным является IV класс, включающий, в том числе, 4 белка, расположенных на хромосоме 11 в группе близкородственных генов, — *TRIM5*, *TRIM6*, *TRIM22* и *TRIM34*, которые возникли предположительно в результате дупликации генов. При этом *TRIM5* и *TRIM22* эволюционировали под сильным положительным отбором, что предполагает прямое взаимодействие их продуктов с патогенными организмами [9, 10]. Среди белков семейства TRIM, играющих ключевую роль в ингибировании репликации ВИЧ, наиболее изученным является *TRIM5 α* [11]. Его молекулярная архитектура, включающая характерные домены RING, B-box2 и суперспиральный домен (coiled-coil), лежит в основе механизма антивирусной активности. Домен RING наделяет *TRIM5 α* функцией E3 убиквитин-лигазы, что позволяет ему инициировать деградацию входящего вирусного капсида как убиквитин-протеасомо-зависимым, так и независимым путём, эффективно подавляя процесс обратной транскрипции вируса. Способность к димеризации через суперспиральный домен и последующая самоассоциация в высокоорганизованные олигомерные структуры, опосредованная доменом B-box2, являются критическими для формирования распознающего комплекса. Видоспецифичность рестрикции определяется вариабельными участками С-концевого домена PRYSPRY (B30.2), который непосредственно взаимодействует с мультимеризованными структурами белка капсида входящего ретровируса [12]. *TRIM5 α* осуществляет прямое подавление ретровирусной инфекции через вза-

имеет взаимодействие с вирусным капсидом, приводящее к его преждевременной дезинтеграции, что не только блокирует репликацию вируса, но и способствует высвобождению вирусных РАМР-молекул для последующего распознавания цитозольными PRR-рецепторами. Кроме того, TRIM5α катализирует образование К63-связанных убиквитиновых цепей, активирующих сигнальный комплекс TAK1 с последующей индукцией транскрипционных факторов NF-κB и AP1 [13].

Различные варианты генов, кодирующих белки TRIM, способны воздействовать на их функциональную активность [7, 8], которая непосредственно влияет на индивидуальную восприимчивость к ВИЧ-инфекции и делает их перспективными объектами для разработки прогностических маркеров и терапевтических стратегий. Вместе с тем, наблюдаются значительные расхождения в данных о влиянии конкретных вариантов на течение ВИЧ-инфекции, обусловленные этническими особенностями популяций и характеристиками исследуемых групп [14, 15], что подчеркивает необходимость учета популяционной специфики при интерпретации результатов и актуализирует проведение исследований в различных географических регионах для выявления универсальных и популяционно-специфических генетических детерминант восприимчивости к ВИЧ-инфекции. Исследование роли вариантов генов семейства TRIM в развитии ВИЧ-инфекции в Российской Федерации остается недостаточно изученным. В связи с вышесказанным, особое внимание привлекают варианты rs10838525 (R136Q) и rs3740996 (H43Y) гена TRIM5, ранее охарактеризованные в других географических регионах.

Цель исследования — анализ некоторых вариантов гена *TRIM5* у ВИЧ-инфицированных лиц

Материалы и методы исследования

В качестве материала для исследования использовали образцы цельной крови, полученные от 378 пациентов с ВИЧ-инфекцией, у которых наблюдалась вирусологическая неэффективность антиретровирусной терапии (АРТ), и 319 лиц из контрольной группы без острых или хронических инфекционных и соматических заболеваний на момент обследования, постоянно проживающих в Северо-Западном федеральном округе. В контрольной группе возраст варьировал от 18 до 60 лет и составил в среднем 38,9 лет; мужчин ($n = 166$, 52,04%) было незначительно больше, чем женщин ($n = 153$, 47,96%). В группе ВИЧ-инфицированных лиц возраст варьировал от 18 до 73 лет и составил в среднем 38,3 года; доля мужчин ($n = 240$, 63,49%) была значительно больше, чем доля женщин ($n = 138$, 36,51%).

Все участники были ознакомлены с целью и методологией исследования и подписали информированное согласие. На проведение данного исследования было получено положительное решение локального этического комитета Санкт-Петербургского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Пастера (протокол № 110/а от 27.11.2020).

Экстракцию тотального препарата ДНК/РНК проводили с помощью комплекта реагентов «РИБО-преп» (ФБУН ЦНИИЭ, Москва) с использованием реагента «Гемолитик», согласно инструкции производителя. Для амплификации фрагментов гена, содержащих целевые локусы *TRIM5* (rs10838525 R136Q и rs3740996 H43Y), использовали праймеры, описанные ранее [14, 16, 17]. Состав амплификационной смеси представлял собой буферный раствор, содержащий Трис-HCl pH 8,8 (при 25 °C), KCl, 6–7 mM MgCl₂, дезоксинуклеозидтрифосфаты, глицерол, Tween 20, Taq + Phusion-полимеразы. ПЦР проводили при следующих условиях: после денатурации при 95°C в течение 15 мин устанавливают 45 циклов амплификации в режиме: плавление 95°C — 30 с, отжиг (при 56°C для rs10838525 и при 62°C для rs3740996), элонгация 72°C — 1 мин 30 с — 3 мин 30 с; затем финальная элонгация при 72°C — 10 мин. Качество амплификации определяли визуально в 2% агарозном геле (120 В, 40 мин; 1xTBE), окрашенном бромистым этидием, с использованием системы гель-документации и последующим анализом на предмет наличия целевых фрагментов и их длины.

Продукты амплификации, как и в дальнейшем продукты секвенирующей реакции, очищали методом спиртового осаждения. Очищенный фрагмент с концентрацией 50–100 нг, в зависимости от нуклеотидного состава анализируемого участка, использовали для постановки секвенирующих реакций с прямыми и обратными амплификационными праймерами. Секвенирующую реакцию осуществляли с использованием набора реагентов ABI PRISM BigDye Terminator v3.1. (Applied Biosystems, США), согласно инструкции производителя. Секвенировали полученные фрагменты анализируемых образцов при помощи генетического анализатора ABI PRISM 3500 (Applied Biosystems, США).

Статистическую обработку данных выполняли с помощью лицензионных программ MS Excel, Prism 9.5.1 (GraphPad Software Inc.). Осуществляли проверку соответствия распределения генотипов закону Харди — Вайнберга. Для оценки статистической значимости различий использовали, в зависимости от характеристик выборок, точный критерий Фишера или критерий χ^2 Пирсона с поправкой Йетса, расчет отношения шансов (OR) с 95% доверительным интервалом (ДИ). Дополнительно оценивали величины коэффициента не-

равновесного сцепления и рассчитывали частоту гаплотипов. В качестве порога достоверности отличий было определено значение вероятности $p < 0,05$.

Результаты исследования

Распределение частот генотипов и аллелей указанных вариантов rs10838525 (R136Q) и rs3740996 (H43Y) гена *TRIM5*, а также оценка соответствия равновесию Харди – Вайнберга представлены в таблице 1. Распределение генотипов всех исследуемых вариантов во всех анализируемых группах соответствовало равновесию Харди – Вайнберга, что подтверждает репрезентативность сформированных выборок (как целевой, так и контрольной групп) и достоверность полученных данных.

Проведен сравнительный анализ распределения генотипов исследуемых вариантов между группами. Показано достоверное отличие в распределении генотипов между ВИЧ-инфицированными лицами и контрольной группой: rs10838525 – $\chi^2 = 19,957$ при $p < 0,0001$, $df = 2$, rs3740996 – $\chi^2 = 24,672$ при $p < 0,0001$, $df = 2$.

В связи с вышесказанным оценили ассоциативную связь всех изучаемых вариантов посредством расчета отношений шансов для 3 альтернативных моделей наследования – рецессивной, доминантной и аддитивной, что обеспечило всесторонний анализ потенциального влияния генетических вариантов на развитие ВИЧ-инфекции (табл. 2).

Провели оценку равновесности/неравновесности сцепления анализируемых локусов: $D = -0,0016$, $D' = 0,0199$, $r^2 = 0,000062$, $p = 0,7683$. Таким образом, 2 анализируемых SNP в исследу-

емых группах находятся практически в равновесном сцеплении.

Оценена частота гаплотипов в группах и проанализирована их ассоциация с ВИЧ-инфекцией (табл. 3).

Обсуждение

Несмотря на зависимость распространения ВИЧ от реализации его полного репликативного цикла, данный процесс лимитируется множеством противовирусных факторов рестрикции. Их активность обеспечивается либо базальным уровнем экспрессии, существующим до инфицирования, либо быстрой индукцией при контакте с патогеном [18]. Ключевую роль в ингибировании репликации ВИЧ играют белки семейства TRIM, среди которых наиболее изученным является TRIM5 α [11]. Важно подчеркнуть, что TRIM5 α опосредует свою антивирусную активность именно на пострепликативной стадии, взаимодействуя с капсидным коническим ядром вируса, а не с поверхностными гликопротеинами оболочки (Env). Как показано на рисунке, замена R136Q локализована в домене SPRY, отвечающем за прямой контакт с капсидом, в то время как H43Y находится в домене RING, влияющем на убиквитин-зависимую деградацию вирусного комплекса. Таким образом, выявленные нами ассоциации логично объясняются нарушением этих ключевых механизмов рестрикции.

В настоящем исследовании определена достоверная связь анализируемых вариантов с ВИЧ-инфекцией, причем все три модели наследования (рецессивная, доминантная и аддитивная) показали статистическую значимость (см. табл. 2).

Таблица 1

Распределение частот генотипов и аллелей, а также оценка соответствия распределения равновесию Харди – Вайнберга в группах контроля и ВИЧ-инфицированных

Полиморфизм	Генотипы, аллели	Контрольная группа (n = 319)		ВИЧ-инфицированные лица (n = 378)	
		Распределение генотипов (n, %), аллелей	p_{HWE}	Распределение генотипов (n, %), аллелей	p_{HWE}
rs10838525 (R136Q)	Q/Q	184 (57,68%)	0,29	161 (42,59%)	0,076
	R/Q	112 (35,11%)		159 (42,06%)	
	R/R	23 (7,21%)		58 (15,34%)	
	Q	0,75		0,64	
	R	0,25		0,36	
rs3740996 (H43Y)	H/H	151 (47,34%)	0,16	245 (64,81%)	0,15
	H/Y	129 (40,44%)		113 (29,89%)	
	Y/Y	39 (12,23%)		20 (5,29%)	
	H	0,68		0,8	
	Y	0,32		0,2	

p_{HWE} – уровень значимости при равновесии Харди – Вайнберга.

Таблица 2

Оценка ассоциации изучаемых вариантов *TRIM5* с ВИЧ-инфекцией

Полиморфизм	Модель	Генотипы	OR	95% ДИ	p
rs10838525 (R136Q)	Доминантная	Q/Q	1		< 0,0001
		R/Q-R/R	1,84	1,36 – 2,48	
	Рецессивная	Q/Q-R/Q	1		0,0007
		R/R	2,33	1,40 – 3,88	
rs3740996 (H43Y)	Аdditивная		1,67	1,33 – 2,10	< 0,0001
	Доминантная	H/H	1		< 0,0001
		H/Y-Y/Y	0,49	0,36 – 0,66	
	Рецессивная	H/H-H/Y	1		0,001
		Y/Y	0,4	0,23 – 0,7	
	Аdditивная		0,55	0,44 – 0,7	< 0,0001

Таблица 3

Ассоциация гаплотипов rs10838525/rs3740996 с ВИЧ-инфекцией

№	rs10838525	rs3740996	Контрольная группа	ВИЧ-инфицированные лица	OR, 95% ДИ	p
1	Q	H	0,5051	0,5193	1	---
2	R	H	0,1704	0,2784	1,55 (1,14 – 2,09)	0,0047
3	Q	Y	0,2472	0,117	0,49 (0,35 – 0,69)	<0,0001
4	R	Y	0,0772	0,0854	1,06 (0,68 – 1,66)	0,8

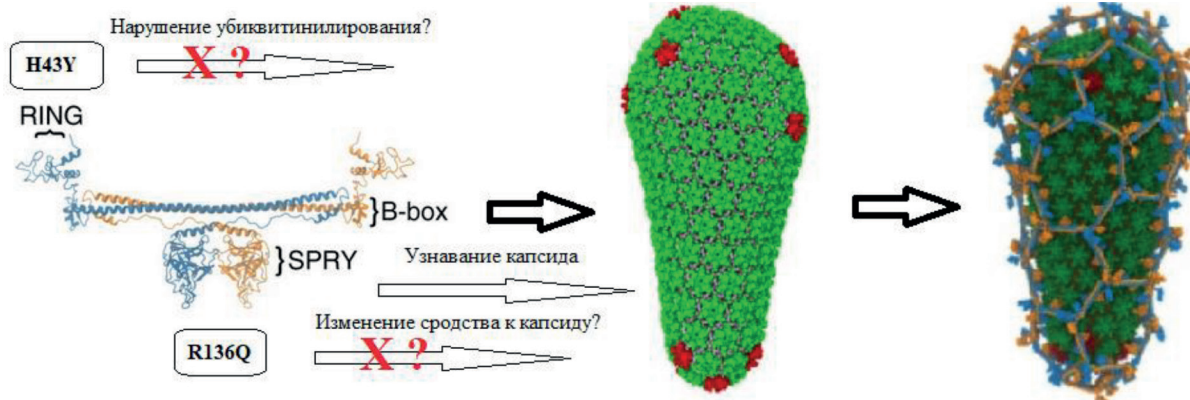


Рис. Локализация изученных несинонимичных замен в функциональных доменах белка TRIM5α и их мишень – вирусный капсид. Модель фуллеренового конуса капсида ВИЧ-1 собрана из «зрелой» капсидной решетки с гексамерными (зелеными) и пентамерными (красными) строительными блоками [19]. Итоговый результат – совместная самосборка TRIM5α и связывание с капсидом [20]. Замена H43Y находится в каталитическом домене RING, потенциально влияя на E3-убиквитинлигазную активность. Замена R136Q локализована в домене SPRY, отвечающем за прямой контакт с капсидом ВИЧ

Такой паттерн может указывать либо на систематическую ошибку, либо на наличие сильной ассоциации. Мы провели тщательный анализ возможных артефактов. Риск ошибки вследствие малого размера выборки ($n = 697$) минимизирован, поскольку исследование обладает достаточной мощностью для выявления умеренных эффектов. Наблюдаемый дисбаланс по полу (преобладание

мужчин в группе ВИЧ-инфицированных) вряд ли мог повлиять на результаты, учитывая аутосомную природу гена *TRIM5*; пол не учитывался как ковариата в регрессионной модели. Потенциальный риск популяционной стратификации также представляется маловероятным, учитывая отсутствие значимых различий в частотах ряда гаплотипов между группами. Таким образом, исключив

методологические артефакты, мы заключаем, что одновременная значимость всех 3 моделей свидетельствует в пользу истинной сильной ассоциации. Данный паттерн закономерен для варианта с выраженным эффектом и согласуется с данными других исследований, в частности, для полиморфизма H43Y [15]. Приоритет аддитивной модели в интерпретации подтверждает устойчивость выявленных ассоциаций. Следовательно, в настоящем исследовании установлена противоположная направленность эффектов: аллель 136R выступает фактором риска ВИЧ-инфекции, тогда как аллель 43Y является протективным. Обнаруженный паттерн распределения гаплотипов (преобладание R—H у ВИЧ-инфицированных и Q—Y в контрольной группе) служит дополнительным подтверждением этих выводов.

Очень интересно, что в настоящей работе мы не выявили неравновесного сцепления анализируемых вариантов, описанного ранее в ряде исследований [21, 22]. Согласно генетическим базам данных, например, 1000 Genomes Project, анализируемые SNP показывают неравновесность сцепления от умеренной до сильной. При этом показатель D' часто находится в диапазоне 0,7–1,0, свидетельствуя о том, что предпочтительные гаплотипы Q—H и R—Y встречаются значительно чаще, чем ожидалось бы случайно. Вместе с тем, значения коэффициента r^2 остаются низкими или умеренными (0,1–0,3), что отражает ограниченную предсказательную силу одного локуса в отношении другого. Такое расхождение между высоким D' и низким r^2 объясняется особенностями распределения частот аллелей, которые, несмотря на исторически сложившееся сцепление, формируют лишь слабую корреляционную связь. Важно отметить, что интенсивность сцепления значительно варьирует в зависимости от популяционного происхождения. Например, в популяциях Восточной Азии регистрируется исключительно сильное неравновесие сцепления ($D' > 0,9$; $r^2 > 0,5$), что свидетельствует о конаследовании данных вариантов как единого блока [23]. В европейских популяциях, как правило, наблюдается более слабая связь ($r^2 < 0,2$), при которой менее 20% вариации в одном локусе может быть объяснено вариацией в другом. Наименьшие показатели сцепления характерны для популяций африканского происхождения, что связано с наибольшим генетическим разнообразием и длительной историей рекомбинационных событий, способствовавших разрыву исходных гаплотипов [22, 24]. В нашем исследовании распределение гаплотипов демонстрирует близкое соответствие ожидаемым частотам, что формально указывает на равновесие по сцеплению между анализируемыми геновариантами. При этом наблюдаемое преобладание гаплотипа Q—H в обе-

их исследуемых группах, а также выявление ассоциаций гаплотипа R—H с повышенным риском и гаплотипа Q—Y с протективным эффектом полностью согласуются с общеевропейской моделью умеренного неравновесия сцепления, характеризующейся предпочтительными гаплотипами Q—H и R—Y. Таким образом, при отсутствии статистически достоверного сигнала сцепления, его функциональные проявления остаются выраженными и значимыми. Вероятной причиной отсутствия формального детектируемого сцепления может быть ограниченный объем выборки, поскольку надежная оценка параметров сцепления при умеренной силе связи ($r^2 \sim 0,25$), типичной для европейских популяций, требует когорт в тысячи индивидуумов. Дополнительным фактором выступает генетическая специфика северо-западного региона России, сформированная в результате исторической примеси славянских, финно-угорских и балтийских компонентов; уникальная демографическая история и эффекты дрейфа могли нивелировать исходный популяционный сигнал сцепления. Несмотря на это, биологически детерминированные эффекты гаплотипов сохраняются: исторически предпочтительный гаплотип Q—H остается наиболее распространенным, в то время как менее типичные гаплотипы R—H и Q—Y демонстрируют противоположные ассоциации с риском ВИЧ-инфекции. Полученные результаты не противоречат общеевропейским данным, а напротив, обогащают и уточняют их, демонстрируя, что функциональная значимость гаплотипов может сохранять статистическую и биологическую релевантность даже в условиях, когда популяционный сигнал сцепления ослаблен или не детектируется в выборках ограниченного размера. Это свидетельствует об устойчивом характере выявленных ассоциаций, не являющихся артефактом сильного неравновесия сцепления.

Наблюдаемое взаимодействие соответствует модели эпистаза, при котором эффект одного аллеля зависит от варианта в другом локусе. Однако интерпретацию данных в рамках эпистаза следует проводить с осторожностью, учитывая вариабельность результатов в зависимости от этнического состава и географического происхождения исследуемых популяций, что и наблюдается в литературных данных. Так, например, аналогичное выявленному нами парадоксальное снижение частоты rs3740996 43Y среди ВИЧ-инфицированных лиц показано у афроамериканцев, японцев и индийцев, в то время как указанный полиморфизм, располагаясь в домене RING, то есть имея возможность влиять на E3-убиквитинлигазную активность белка, снижает активность TRIM5 α против ВИЧ [12]. В недавнем исследовании также показано преобладание 43Y в контрольной группе польской по-

пуляции по сравнению с ВИЧ-инфицированными [17]. При этом другие исследователи определяли гомозиготный генотип H43Y как предиктор ускоренного прогрессирования синдрома приобретенного иммунодефицита [14].

Полиморфизм R136Q важен для олигомеризации белка TRIM5 α и противовирусной активности, которая при варианте 136Q выше, чем при 136R, что согласуется с защитным эффектом ВИЧ, наблюдаемым как в настоящем исследовании, так и в других [23, 25, 26]. Поскольку домен В-box2 важен для мультимеризации высшего порядка, необходимой для формирования гексагональной структуры, стабилизирующей взаимодействие TRIM5 α с капсидом, замена R136Q влияет на нее [27], что и приводит к вышеописанному эффекту. Однако другие исследователи не выявили ассоциации полиморфизма R136Q с прогрессированием заболевания [28]. Кроме того, существуют данные, согласно которым протективный эффект зависит от штаммов ВИЧ, поскольку он наблюдался после появления Х4-тропных штаммов, но не был отмечен со штаммами R5-тропными [14]. Хотя настоящее исследование не ставило целью прямой анализ корреляции между генотипом по локусу rs10838525 R136Q и тропностью циркулирующих штаммов ВИЧ, клинические характеристики когорты инфицированных лиц предоставляют косвенные данные, позволяющие выдвинуть гипотезу о подобной взаимосвязи. Все пациенты этой группы находятся на хронической стадии инфекции с длительным анамнезом и демонстрируют вирусологическую неэффективность АРТ, несмотря на использование от 1 до 5 последовательных терапевтических схем. Устойчивая вирусная репликация в условиях селективного давления АРТ создает предпосылки для отбора вирусных квазивидов с повышенным фитнесом. В данном контексте протективный эффект аллеля 136Q, предположительно опосредованный усилением способности белка TRIM5 α к связыванию и деградации вирусного капсида, мог выступать в качестве мощного дополнительного селективного фактора. Это потенциально могло привести к преимущественному отбору и доминированию штаммов с измененными свойствами капсида, обеспечивающими ускользание от рестрикции со стороны варианта TRIM5 α -136Q, что, в свою очередь, могло отразиться на тропности вируса. Таким образом, длительная виремия и неудача терапии в исследуемой когорте могут быть не только следствием, но и условием, маскирующим первоначальный протективный эффект полиморфизма через опосредованное изменение вирусной популяции.

Несмотря на то, что противовирусная роль белка TRIM5 α , в целом, хорошо описана [29], наши данные вносят уточнение, демонстрируя, что

конкретные аминокислотные замены в его домене PRYSPRY оказывают разнонаправленное влияние: вариант 136R выступает как фактор риска, тогда как вариант 43Y проявляет протективные свойства. Наблюдаемое расхождение между эпидемиологическими данными, демонстрирующими протективный эффект варианта 43Y, и его функциональными свойствами, о которых сообщается в литературе, требует дальнейшего изучения. Для разрешения этого противоречия необходимы исследования, направленные на установление корреляции между генотипом по локусу H43Y и конкретными исходами ВИЧ-инфекции, такими как восприимчивость к передаче вируса и динамика прогрессирования заболевания до стадии СПИДа.

Заключение

Таким образом, настоящее исследование характеризует ассоциацию несинонимичных вариантов R136Q (rs10838525) и H43Y (rs3740996) гена *TRIM5* с восприимчивостью к ВИЧ-инфекции в российской популяции. Полученные результаты расширяют понимание молекулярной генетики ВИЧ-инфекции и подчеркивают необходимость учета этнически-специфического генетического фона при оценке индивидуального риска и разработке стратегий генной терапии.

Литература

1. Global HIV & AIDS statistics — Fact sheet / UNAIDS 2024 epidemiological estimates. Available from: <https://www.unaids.org/en/resources/fact-sheet> (access date: 14.08.2025)
2. McMyn N.F., Variale J., Fray E.J., Zitzmann C., MacLeod H., Lai J., Singhal A., Moskovljevic M., Garcia M.A., Lopez B.M., Hariharan V., Rhodehouse K., Lynn K., Tebas P., Mounzer K., Montaner L.J., Benko E., Kovacs C., Hoh R., Simonetti F.R., Laird G.M., Deeks S.G., Ribeiro R.M., Perelson A.S., Siliciano R.F., Siliciano J.M. The latent reservoir of inducible, infectious HIV-1 does not decrease despite decades of antiretroviral therapy // *J. Clin. Invest.* 2023. 133(17): e171554. doi: 10.1172/JCI171554.
3. Schemelev A.N., Davydenko V.S., Ostankova Y.V., Reingardt D.E., Serikova E.N., Zueva E.B., Totolian A.A. Involvement of Human Cellular Proteins and Structures in Realization of the HIV Life Cycle: A Comprehensive Review, 2024 // *Viruses*. 2024. 16: 1682. <https://doi.org/10.3390/v16111682>
4. Ivanov S., Lagunin A., Filimonov D., Tarasova O. Network-based analysis of OMICs data to understand the HIV-host interaction // *Front. Microbiol.* 2020. 11: 1314. doi: 10.3389/fmicb.2020.01314.
5. Ali S., Mann-Nüttel R., Schulze A., Richter L., Alferink J., Scheu S. Sources of Type I Interferons in Infectious Immunity: Plasmacytoid Dendritic Cells Not Always in the Driver's Seat // *Front Immunol.* 2019. 10: 778. doi: 10.3389/fimmu.2019.00778.
6. Stark G.R., Darnell J.E. Jr. The JAK-STAT pathway at twenty // *Immunity*. 2012. 36(4): 503-14. doi: 10.1016/j.immuni.2012.03.013.
7. van Tol S., Hage A., Giraldo M.I., Bharaj P., Rajsbaum R. The Tremendous Role of TRIMs in Virus-Host Interactions // *Vaccines (Basel)*. 2017. 5(3):23. doi: 10.3390/vaccines5030023.
8. van Gent M., Sparrer K.M.J., Gack M.U. TRIM Proteins and Their Roles in Antiviral Host Defenses // *Annu*

Rev Virol. 2018. 5(1): 385-405. doi: 10.1146/annurev-virology-092917-043323.

9. Ghezzi S., Galli L., Kajaste-Rudnitski A., Turrini F., Marello S., Toniolo D., Casoli C., Riva A., Poli G., Castagna A., Vicenzi E. Identification of TRIM22 single nucleotide polymorphisms associated with loss of inhibition of HIV-1 transcription and advanced HIV-1 disease // *AIDS*. 2013. 27(15): 2335-44. doi: 10.1097/01.aids.0000432474.76873.5f.

10. Versteeg G.A., Benke S., García-Sastre A., Rajsbaum R. In TRIM5 immunity: Positive and negative regulation of immune signaling by tripartite motif proteins // *Cytokine Growth Factor Rev.* 2014. 25(5): 563-76. doi: 10.1016/j.cytogfr.2014.08.001.

11. Jimenez-Guardeno J.M., Apolonia L., Betancor G., Malim M.H. Immunoproteasome activation enables human TRIM5alpha restriction of HIV-1 // *Nat. Microbiol.* 2019. 4: 933–40. doi: 10.1038/s41564-019-0402-0.

12. Nakayama E.E., Shioda T. Role of Human TRIM5α in Intrinsic Immunity // *Front Microbiol.* 2012. 3: 97. doi: 10.3389/fmicb.2012.00097.

13. Fletcher A.J., Vaysburd M., Maslen S., Zeng J., Skehel J.M., Towers G.J., James L.C. Trivalent RING Assembly on Retroviral Capsids Activates TRIM5 Ubiquitination and Innate Immune Signaling // *Cell Host Microbe*. 2018. 24(6): 761-75.e6. doi: 10.1016/j.chom.2018.10.007.

14. van Manen D., Rits M.A., Beugeling C., van Dort K., Schuitemaker H., Kootstra N.A. The effect of Trim5 polymorphisms on the clinical course of HIV-1 infection // *PLoS Pathog.* 2008. 4(2):e18. doi: 10.1371/journal.ppat.0040018.

15. Deng J., Chen Y., Ding D., Lu P., Yang X., Song Z., Zhu H. TRIM5α H43Y Polymorphism and Susceptibility to HIV-1 Infection: A Meta-Analysis // *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2015. 31(12): 1213-8. doi: 10.1089/aid.2015.0067.

16. Mobasheri S., Irani N., Sepahi A.A., Sakhaee F., Jamnani F.R., Vaziri F., Siadat S.D., Fateh A. Evaluation of TRIM5 and TRIM22 polymorphisms on treatment responses in Iranian patients with chronic hepatitis C virus infection // *Gene*. 2018. 676: 95-100. doi: 10.1016/j.gene.2018.07.023.

17. Bratosiewicz-Wąsik J., Mikłasińska-Majdanik M., Wąsik T.J. The effect of TRIM5 variants on the susceptibility to HIV-1 infection and disease progression in the Polish population // *Ann Hum Genet.* 2024. 88(2): 154-70. doi: 10.1111/ahg.12536.

18. Nchioua R., Bosso M., Kmiec D., Kirchhoff F. Cellular Factors Targeting HIV-1 Transcription and Viral RNA Transcripts // *Viruses*. 2020. 12: 495. doi: 10.3390/v12050495.

19. Grime J.M.A., Dama J.F., Ganser-Pornillos B.K., Woodward C.L., Jensen G.J., Yeager M., Voth G.A. Coarse-grained simulation reveals key features of HIV-1 capsid self-assembly // *Nat Commun.* 2016. 7: 11568. doi: 10.1038/ncomms11568.

20. Yu A., Skorupka K.A., Pak A.J., Ganser-Pornillos B.K., Pornillos O., Voth G.A. TRIM5α self-assembly and compartmentalization of the HIV-1 viral capsid // *Nat Commun.* 2020. 11(1): 1307. doi: 10.1038/s41467-020-15106-1.

21. Speelman E.C., Livingston-Rosanoff D., Li S.S., Vu Q., Bui J., Geraghty D.E., Zhao L.P., McElrath M.J. Genetic association of the antiviral restriction factor TRIM5alpha with human immunodeficiency virus type 1 infection // *J Virol.* 2006. 80(5): 2463-71. doi: 10.1128/JVI.80.5.2463-2471.2006.

22. Celerino da Silva R., Coelho A.V., Arraes L.C., Brandão L.A., Crovella S., Guimarães R.L. TRIM5 gene polymorphisms in HIV-1-infected patients and healthy controls from Northeastern Brazil // *Immunol Res.* 2016. 64(5-6): 1237-42. doi: 10.1007/s12026-016-8810-1.

23. Javanbakht H., An P., Gold B., Petersen D.C., O'Huigin C., Nelson G.W., O'Brien S.J., Kirk G.D., Detels R., Buchbinder S., Donfield S., Shulenin S., Song B., Perron M.J., Stremlau M., Sodroski J., Dean M., Winkler C. Effects of human TRIM5alpha polymorphisms on antiretroviral function and susceptibility to human immunodeficiency virus infection // *Virology*. 2006. 354(1): 15-27. doi: 10.1016/j.virol.2006.06.031.

24. McLaren PJ, Coulonges C, Ripke S, van den Berg L, Buchbinder S, Carrington M, Cossarizza A, Dalmau J, Deeks SG, Delaneau O, De Luca A, Goedert JJ, Haas D, Herbeck JT, Kathiresan S, Kirk GD, Lambotte O, Luo M, Mallal S, van Manen D, Martinez-Picado J, Meyer L, Miro JM, Mullins JI, Obel N, O'Brien SJ, Pereyra F, Plummer FA, Poli G, Qi Y, Rucart P, Sandhu MS, Shea PR, Schuitemaker H, Theodorou I, Vannberg F, Veldink J, Walker BD, Weintrob A, Winkler CA, Wolinsky S, Telenti A, Goldstein DB, de Bakker PI, Zagury JF, Fellay J. Association study of common genetic variants and HIV-1 acquisition in 6,300 infected cases and 7,200 controls // *PLoS Pathog.* 2013. 9(7): e1003515. doi: 10.1371/journal.ppat.1003515. Epub 2013 Jul 25.

25. Price H., Lacap P., Tuff J., Wachih C., Kimani J., Ball T.B., Luo M., Plummer F.A. A TRIM5alpha exon 2 polymorphism is associated with protection from HIV-1 infection in the Pumwani sex worker cohort // *AIDS*. 2010. 24(12): 1813-21. doi: 10.1097/QAD.0b013e32833b5256.

26. Dambaya B., Nkenfou C.N., Mekue L., Tété G., Ngoufack N., Ambada G., Flobert N., Colizzi V., Alexis N. TRIM5α 136Q, CCR5 Promoter 59029G And CCR264I Alleles Impact The Progression Of HIV In Children And Adolescents // *Appl Clin Genet.* 2019. 12: 203-11. doi: 10.2147/TACG.S205335.

27. Ganser-Pornillos B.K., Chandrasekaran V., Pornillos O., Sodroski J.G., Sundquist W.I., Yeager M. Hexagonal assembly of a restricting TRIM5alpha protein // *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011. 108(2): 534-9. doi: 10.1073/pnas.1013426108.

28. Goldschmidt V., Bleiber G., May M., Martinez R., Ortiz M., Telenti A.; Swiss HIV Cohort Study. Role of common human TRIM5alpha variants in HIV-1 disease progression // *Retrovirology*. 2006. 3: 54. doi: 10.1186/1742-4690-3-54.

29. Singh H., Jadhav S., Arif Khan A., Aggarwal S.K., Choudhari R., Verma S., Aggarwal S., Gupta V., Singh A., Nain S., Maan H.S. APOBEC3, TRIM5α, and BST2 polymorphisms in healthy individuals of various populations with special references to its impact on HIV transmission // *Microb Pathog.* 2022. 162: 105326. doi: 10.1016/j.micpath.2021.105326.

Авторский коллектив:

Останкова Юлия Владимировна — заведующий лабораторией иммунологии и вирусологии ВИЧ-инфекции, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной иммунологии Санкт-Петербургского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, к.б.н.; e-mail: shenna1@yandex.ru

Давыденко Владимир Сергеевич — младший научный сотрудник лаборатории иммунологии и вирусологии ВИЧ-инфекции Санкт-Петербургского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, e-mail: vladimir_david@mail.ru

Щемелев Александр Николаевич — младший научный сотрудник лаборатории иммунологии и вирусологии ВИЧ-инфекции Санкт-Петербургского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, к.б.н., e-mail: tvildorm@gmail.com

Тотolian Арег Артемович — заведующий лабораторией молекулярной иммунологии, директор Санкт-Петербургского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, д.м.н., профессор, академик РАН, тел.: 8(812)232-00-66, e-mail: totolian@pasteurorg.ru



ПОСМЕРТНАЯ ДИАГНОСТИКА ВИЧ-ИНФЕКЦИИ, ГЕПАТИТОВ В И С, СИФИЛИСА В УЧРЕЖДЕНИИ СУДЕБНО-МЕДИЦИНСКОЙ ЭКСПЕРТИЗЫ: РЕЗУЛЬТАТЫ СРЕЗОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ В ТЮМЕНСКОЙ ОБЛАСТИ

В.В. Романов^{1,2}, Е.В. Чесноков², М.А. Булыгин³, К.В. Козлов³, А.Н. Марченко², Р.В. Гудков³

¹ Станция скорой медицинской помощи, Тюмень, Россия

² Тюменский государственный медицинский университет, Тюмень, Россия

³ Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

Postmortem diagnostics of hiv infection, hepatitis B and C, syphilis in forensic medical examination institution: results of a cross-sectional study in tyumen region

V.V. Romanov^{1,2}, E.V. Chesnokov², M.A. Bulygin³, K.V. Kozlov³, A.N. Marchenko², R.V. Gudkov³

¹ Ambulance station, Tyumen, Russia

² Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia

³ Military-Medical Academy named after S.M. Kirov, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Посмертная диагностика ВИЧ-инфекции, гепатитов В, С и сифилиса в учреждениях судебно-медицинской экспертизы может обеспечить доступ изучению пораженности в ключевых группах населения, улучшить качество статистических данных, повысить обоснованность судебно-медицинских диагнозов и картировать биологические риски. Этот потенциал, однако, сегодня не реализован.

Цель: оценка пораженности ВИЧ-инфекцией, гепатитами В и С, сифилисом по результатам исследования сыворотки крови, забранной от трупов, поступивших в учреждение судебно-медицинской экспертизы; оценка и анализ уровня коморбидности социально-значимых инфекций в исследуемой популяции.

Материалы: кровь, забранная от трупов, поступивших в Областное бюро судебно-медицинской экспертизы, в соответствии с действующими санитарными правилами и нормами 3.3681-31.

Методы: определение маркеров ВИЧ-инфекции, вирусных гепатитов В, С и сифилиса проводилось с помощью коммерческих тест-систем, разрешенных к применению на территории России. По результатам проведен статистический анализ.

Результаты: при посмертном исследовании сыворотки крови умерших в 35,8 % случаев были обнаружены серологические маркеры одной или нескольких вышеуказанных инфекций. По результатам исследования у трупов с ВИЧ-инфекцией шанс обнаружения антител к вирусу гепатита С был в 12,96 раза выше, чем у трупов без ВИЧ-инфекции, а шанс выявления серологических маркеров одновременно 2 вирусных гепатитов — в 7,26 раза выше. Наличие любого из маркеров социально значимой инфекции существенно повышает вероятность выявления ещё одного маркера. В обсуждении полученных результатов проводится сравнение полученных результатов с общерегиональными данными и результатами схожих зарубежных исследований, подробно оговари-

Abstract

Postmortem diagnostics of HIV infection, hepatitis B, C and syphilis in forensic medical examination institutions can provide access to the study of prevalence in key population groups, improve the quality of statistical data, increase the validity of forensic medical diagnoses and map biological risks. This potential, however, has not been realized today.

The purpose of research was to assess the prevalence of HIV infection, hepatitis B and C, syphilis based on the results of a study of blood serum taken from corpses admitted to a forensic medical examination institution; assessment and analysis of the comorbidity level of socially significant infections in the study population.

The research materials included blood taken from corpses admitted to the State Budgetary Healthcare Institution of the Tyumen Region "Regional Bureau of Forensic Medical Examination" in accordance with the current sanitary rules and regulations 3.3681-31.

Research methods. Markers of HIV infection, viral hepatitis B, C and syphilis were determined using commercial test systems approved for use in Russia. A statistical analysis was performed based on the results.

The results of research. Postmortem examination of blood serum from deceased individuals revealed serological markers of one or more of the above infections in 35.8 % of cases. According to the study results, the chance of detecting antibodies to the hepatitis C virus in corpses with HIV infection was 12.96 times higher than in corpses without HIV infection, and the chance of detecting serological markers of two viral hepatitis infections simultaneously was 7.26 times higher. The presence of any marker of a socially significant infection significantly increases the likelihood of detecting another marker. The discussion of the obtained results includes a comparison of the obtained results with regional data and the results of similar foreign studies, and a significant limitation of the study, namely, the use of test systems that are not validated for studying cadaveric blood, is discussed in detail.

ется значимое ограничение исследования — использование невалидированных для исследования трупной крови тест-систем.

Заключение: диагностика ВИЧ-инфекции, гепатитов В и С, сифилиса во время судебно-медицинских аутопсий позволяет получить доступ к тестированию в ключевых группах населения. С учётом данных, полученных в ходе нашего исследования, в целях совершенствования системы эпидемиологического надзора и совершенствования профилактических мероприятий авторами предлагается внедрение расширенной лабораторной посмертной диагностики ВИЧ-инфекции, гепатитов В, С и сифилиса в ходе проведения аутопсий при условии разработки адекватных алгоритмов тестирования трупной крови, учитывающих диагностическую чувствительность тест-систем, применяемых при посмертной диагностике инфекций.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, вирусные гепатиты, сифилис, диагностика, аутопсия, судебная медицина.

Введение

До 70% новых случаев инфицирования вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) по всему миру выявляется в ключевых группах населения [1]. В России на долю ключевых групп приходится более 20% новых случаев, при том, что удельное значение ключевых групп населения среди всех обследованных составляет всего 2%. Дальнейшее увеличение охвата тестированием населения в большинстве регионов России не приведёт к пропорциональному увеличению числа выявленных пациентов, если скрининг не будет ориентирован на обследование лиц из ключевых групп населения [2]. Это подталкивает к выработке новых стратегий тестирования на маркеры ВИЧ-инфекции.

Исследования последних 30 лет привели к пониманию того, что эпидемический процесс ВИЧ-инфекции неразрывно связан с эпидемическими процессами вирусных гепатитов В, С и инфекций, передаваемых половым путём (ИППП). Так, наличие общих путей передачи возбудителей и одинаковых социальных групп, в которых эти пути реализуются, нередко приводит к возникновению коинфекций [3, 4, 5]. Кроме того, между указанными инфекциями существуют био-биологические взаимодействия, в результате которых происходит модификация их эпидемических процессов и утяжеляется течение заболеваний в случаях коинфекций. В связи с этим в ключевых группах населения имеет место не просто сумма эпидемий ВИЧ-инфекции, вирусного гепатита В, С и ИППП, а синдемии [3]. Борьба с ВИЧ-инфекцией может

Conclusion. *Diagnostics of HIV infection, hepatitis B and C, syphilis during forensic autopsies allows access to testing in key population groups. Taking into account the data obtained in the course of our study, in order to improve the epidemiological surveillance system and improve preventive measures, the authors propose the introduction of expanded laboratory postmortem diagnostics of HIV infection, hepatitis B, C and syphilis during autopsies, provided that adequate algorithms for testing cadaveric blood are developed, taking into account the diagnostic sensitivity of test systems used in postmortem diagnostics of infections.*

Key words: *HIV infection, viral hepatitis, syphilis, diagnostics, autopsy, forensic medicine.*

стать более успешной лишь при условии одновременной борьбы с другими инфекциями, вступающими с ней в синдемические взаимоотношения.

В одном из наиболее ранних исследований показана высокая распространённость маркеров ВИЧ-, ВГВ- и ВГС-инфекций среди случаев судебно-медицинских аутопсий (5,6%, 23,2% и 19,1% соответственно), особенно среди аутопсий потребителей инъекционных наркотиков (ПИН) (83,6% ПИН имели маркеры хотя бы 1 из 3 инфекций) [6]. Эта информация является очень важной, поскольку диагностирование ВИЧ-инфекции, вирусных гепатитов В и С у трупов позволяет проводить эпидемиологическое расследование и выявлять контактных лиц, а иными словами — обеспечивать доступ к ключевым группам населения. Современная законодательная база Российской Федерации предписывает проводить эпидемиологическое расследование при выявлении ВИЧ-инфекции, в том числе выявленной на секционном материале, и осуществлять противоэпидемические мероприятия в отношении контактных лиц при выявлении случаев ВГВ- и ВГС-инфекций¹.

По немногочисленным публикациям можно сделать вывод о том, что в практике судебно-медицинских аутопсий лабораторная диагностика ВИЧ-инфекции и вирусных гепатитов В и С в России ограничена или недоступна [7–10]. В то же время значимой является работа В.Д. Исакова и др., продемонстрировавшая детальную структуру случаев ВИЧ-инфекции в судебно-медицинской практике [11]. В зарубежной литературе обследование

¹ Постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 28 января 2021 г. № 4 «Об утверждении санитарных правил и норм СанПиН 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней» / Официальный интернет-портал правовой информации. № 0001202102180019. 2021. 18 фев.

трупов чаще всего освещается лишь в контексте донорства, профессиональных рисков, возникающих при проведении аутопсии [12], пригодности тестов для диагностики инфекций у кадавров [13] или носят описательный характер [14]. Однако в научной публицистике ничего не сообщается о нацеленности выявления инфекций у трупов для последующей работы с контактными лицами.

Цель исследования — оценка пораженности ВИЧ-инфекцией, гепатитами В и С, сифилисом по результатам исследования сыворотки крови, забранной от трупов, поступивших в учреждение судебно-медицинской экспертизы; оценка и анализ уровня коморбидности социально-значимых инфекций в исследуемой популяции.

Материалы и методы исследования

Объектом исследования стали трупы, поступившие в Областное бюро судебно-медицинской экспертизы (ОБСМЭ) для проведения судебно-медицинской экспертизы в период с февраля по июль 2023 г. Всего учреждением произведено 2345 судебно-медицинских экспертиз (вскрытий), из числа которых направлено 704 пробы сыворотки трупной крови в клинико-диагностическую лабораторию Центра профилактики и борьбы со СПИД в целях посмертной диагностики ВИЧ-инфекции, вирусных гепатитов В, С и сифилиса.

Критериями включения в исследование являлось наличие показаний для обследования на ВИЧ-инфекцию, указанных в СанПиН 3.3686-21: патолого-анатомические изменения, указывающие на СПИД; лица, у которых на вскрытии было обнаружено генерализованное увеличение лимфоузлов, туберкулёз; наркопотребители; умершие в результате передозировки наркотиков, гнойно-септических процессов, а также лица, умершие вследствие суицида.

В рамках исследования применялись общепринятые и соответствующие руководящим документам алгоритмы тестирования и интерпретации полученных результатов:

- для ВИЧ-инфекции — определение anti-HIV 1/2 и антигена p24; подтверждение положительного результата в других тест-системах; выполнение иммунного блоттинга, количественное определение РНК ВИЧ методом ПЦР;

- для гепатита В — определение HBsAg, подтверждение положительного результата, качественное и/или количественное определение ДНК HBV методом ПЦР;

- для гепатита С — определение анти-HCV, подтверждение положительного результата, количественное определение РНК HCV и генотипа вируса методом ПЦР;

- для сифилиса — определение суммарных anti-Treponema pallidum Ig методом ИФА, иммунный блоттинг (IgG).

По результатам исследований авторами проводилась интерпретация полученных данных и статистическая обработка. Ассоциативные связи устанавливались с помощью расчета отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала.

Результаты исследования

При исследовании сыворотки крови 704 умерших в 35,8% случаев (252 умерших) были обнаружены серологические маркеры одной или нескольких инфекций (ВИЧ-инфекции, гепатитов В, С и сифилиса), результат исследования был подтвержден и валидирован.

В 10,1% случаев (71 умерший) те или иные серологические маркеры были выявлены в скрининговой ИФА тест-системе, однако для исключения ложноположительных результатов дальнейшие подтверждающие тесты в этой группе по организационным и техническим причинам выполнены не были.

В 54,1% случаев (381 умерших) в скрининговых ИФА тест-системах не было зарегистрировано серологических маркеров ВИЧ-, ВГВ-, ВГС-инфекций и сифилиса.

В цели и задачи нашего исследования не входило соотношение отношения шансов выявления маркеров социально значимых инфекций и сифилиса в зависимости от причины смерти, однако мы не можем не отметить ассоциативную связь между передозировкой наркотиков и серопревалентностью по любой из инфекций. При отравлении наркотиками серологические маркеры любой из вышеобозначенных инфекций обнаруживались в 6,5 раза чаще в сравнении с другими причинами смерти.

ВИЧ-инфекция

Поражённость ВИЧ-инфекцией составила 17,5% (123 из 704 умерших). Из них 77,2% ранее состояли на диспансерном учёте, а в 22,8% случаев ВИЧ-инфекция была диагностирована впервые. Таким образом, относительное количество новых случаев ВИЧ-инфекции оказалась равно 4,0% (28 случаев из 704). Помимо этого, в отношении 24 трупов (3,4%) получены результаты, не позволяющие исключить ВИЧ-инфекцию без динамического наблюдения, которое невозможно у кадавров (положительный результат скрининговых тестов и отрицательный или неопределённый иммуноблот).

Вирусная нагрузка (ВН) умерших с диагнозом «ВИЧ-инфекция» как в случае ранее состоявших на учёте, так и в случае трупов с впервые выяв-

ленной ВИЧ-инфекцией имела одноклассное рас-
пределение, достоверных различий не выявлено
($p > 0,05$). В обеих группах неопределяемые уровни
РНК ВИЧ регистрировалась с частотой более 30%
(нижний уровень чувствительности (НУЧ) тест-
системы 50 копий/мл), большинство результатов
свидетельствовало о концентрации РНК ВИЧ ме-
нее 4 lg копий/мл (табл. 1).

Гепатит В

Поражённость умерших HBsAg-положительной
ВГВ-инфекцией составила 4,8% (34 трупа). В этот
показатель не включены ещё 16 трупов с поло-
жительными результатами HBsAg, полученными
в скрининговой тест-системе, поскольку в от-
ношении данных биопроб не был выполнен под-
тверждающий тест. Таким образом, максимальная
доля HBsAg-положительной ВГВ-инфекции может со-
ставить до 7,1% (50 умерших).

В отношении подтверждённых HBsAg-
положительных образцов выполнялось исследова-
ние для определения ДНК HBV (количественно).
Доля отрицательных результатов составила 51,5%
(17 умерших). У большинства умерших с опреде-

ляемой вирусной нагрузкой концентрация ДНК
HBV была менее 3 lg ME/мл (табл. 2).

Гепатит С

Суммарные антитела к ВГС были обнаружены
у 208 из 704 умерших (29,5%), что свидетельствует
о наличии текущей или ранее перенесённой ВГС-
инфекции. Для верификации текущей инфекции
использовалось количественное определение
РНК HCV методом ПЦР, по результатам которого
73% серопозитивных образцов оказались положи-
тельными.

Таким образом, гепатит С (РНК HCV положи-
тельно) был диагностирован у 20,7% умерших,
перенесённая HCV-инфекция (антитела к HCV поло-
жительно, РНК HCV отрицательно) установлена
у 7,7% умерших.

У умерших с гепатитом С в 76,7% случаев вирус-
ная нагрузка находилась в пределах $10^4 - 10^7$ ME/мл
(табл. 3).

Сифилис

Распространённость положительных резуль-
татов суммарных антител к *Treponema pallidum*

Таблица 1

Вирусная нагрузка у трупов с ВИЧ-инфекцией

РНК ВИЧ, копий/мл	Ранее состоявшие на учёте (n = 88)		Впервые выявленные (n = 25)	
	абс. кол-во	%	абс. кол-во	%
<50 (НУЧ)	34	38,7%	8	32,0%
50 – 10^3	20	22,7%	3	12,0%
$10^3 - 10^4$	12	13,6%	6	24,0%
$10^4 - 5 \times 10^4$	6	6,8%	3	12,0%
$5 \times 10^4 - \geq 10^5$	16	18,2%	5	20,0%

Таблица 2

Вирусная нагрузка у трупов с гепатитом В

Показатель	Концентрация ДНК HBV в сыворотке крови, ME/мл				
	<50	$50 - 10^3$	$10^3 - 10^4$	$10^4 - 10^5$	$\geq 10^6$
Абс.	17	9	4	1	2
%	51,5%	27,3%	12,1%	3%	6,1%

Таблица 3

Вирусная нагрузка у трупов с гепатитом С

Показатель	Концентрация РНК HCV в сыворотке крови, ME/мл					
	$10^2 - 10^3$	$10^3 - 10^4$	$10^4 - 10^5$	$10^5 - 10^6$	$10^6 - 10^7$	$10^7 - 10^8$
Абс.	11	10	34	49	29	13
%	7,5%	6,9%	23,3%	33,6%	19,8%	8,9%

Распределение генотипов гепатита С у трупов было следующим: генотип 1 – 46,5% (n=68), генотип 2 – 4,1% (n=6),
генотип 3 – 45,9% (n=67), микст-генотип 1+3 – 1,4% (n=2), микст-генотип 2+3 – 0,7% (n=1), , нетипизируемый генотип –
1,4% (n=2).

составила 16,3% (115 умерших). В целях выяснения частоты истинноположительных результатов 17 серопозитивных образцов протестированы на присутствие IgG к индивидуальным антигенам *Treponema pallidum* методом иммунного блоттинга. Из 17 выполненных тестов положительными оказались 12 (70,6%), неопределёнными 3 (17,6%) и отрицательными 2 результата (11,8%). Учитывая эти показатели, можно предполагать, что распространённость истинно положительных результатов среди всех умерших может быть 11,5%. Иными словами, у 81 умершего среди всех обследованных мог быть текущий или перенесённый сифилис.

Ко-инфекции

84,6% умерших с ВИЧ-инфекцией имели также анти-HCV и/или HBsAg. У трупов с ВИЧ-инфекцией шанс обнаружения антител к HCV был

в 12,96 раза выше, чем у трупов без ВИЧ-инфекции, а шанс выявления серологических маркеров одновременно 2 вирусных гепатитов — в 7,26 раза выше. У трупов с ВИЧ-инфекцией в 1,39 раза выше шанс обнаружения антител к *Treponema pallidum* относительно трупов без ВИЧ-инфекции.

Схожая ситуация наблюдается и с вирусными гепатитами. Так, 61,8% умерших с гепатитом В имели серологические маркеры ВИЧ-инфекции и/или гепатита С. В то же время у трупов без HBsAg маркеры ВИЧ-инфекции и/или ВГС регистрировались в 2 раза реже (31,3%). 51,4% HCV-серопозитивных образцов содержали HBsAg и/или антитела к ВИЧ. В HCV-серонегативных образцах распространённость HBsAg и/или маркеров ВИЧ была в 7 раз ниже и составила 7,3% (рис., табл. 4).

Таким образом, наличие любого из маркеров (ВИЧ-, ВГВ- или ВГС-инфекции) существенно по-

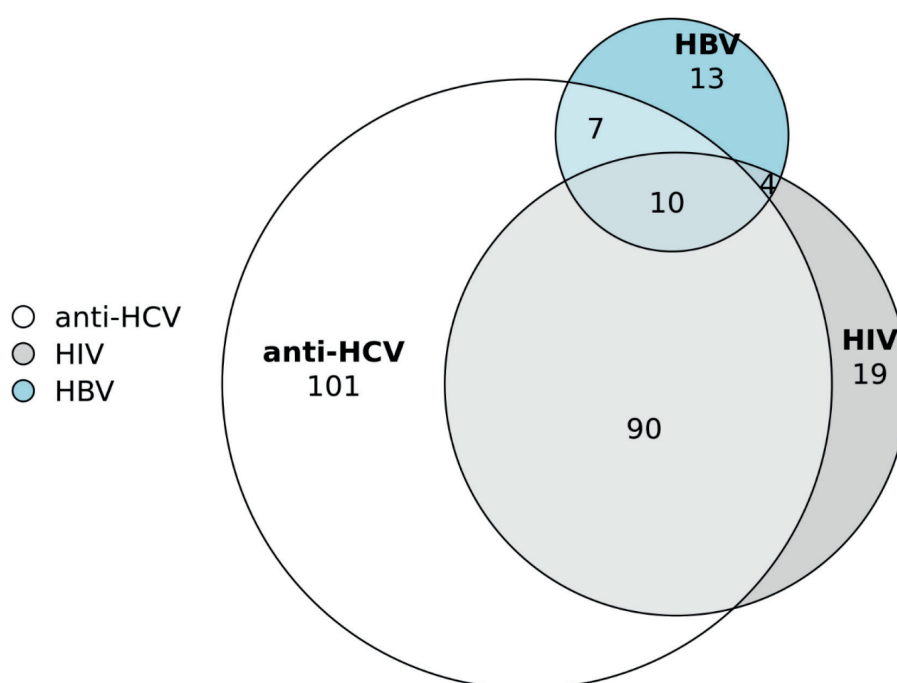


Рис. Диаграмма Эйлера. Распространённость выявления маркеров социально-значимых инфекций среди 704 умерших (абсолютные значения). Данные по сифилису не включены

Таблица 4

Частота серологических маркеров гепатитов В и С и сифилиса у трупов с ВИЧ-инфекцией и без ВИЧ-инфекции: N/N (%), ОШ (95% ДИ)

ВИЧ-инфекция	HBsAg	Анти-HCV	HBsAg и анти-HCV	Антитела к <i>Treponema pallidum</i>
Положительно	4/123 (3,3%), ОШ 1,47 (0,47 – 4,58)	90/123 (73,2%), ОШ 12,96 (8,24 – 20,39)	10/123 (8,1%), ОШ 7,26 (2,71 – 19,47)	25/123 (20,3%), ОШ 1,39 (0,85 – 2,28)
Отрицательно	13/581 (2,2%)	101/581 (17,4%)	7/581 (1,2%)	90/581 (15,5%)

вышает вероятность выявления ещё одного маркера из этих инфекций.

На рисунке отображены данные по всем HCV-серопозитивным трупам, а потому речь идёт не только о текущей, но и о перенесённой HCV-инфекции. Если же учитывать только текущую, ориентируясь на положительные результаты ПЦР-диагностики, то это позволяет оценить умерших как источник возбудителей социально значимых инфекций. Не менее чем 208 из 704 умерших (29,6%) являлись источником возбудителя хотя бы одной из инфекций; почти половина из них (42,3%) являлись источником возбудителей сразу 2 и более инфекций.

Ситуация может выглядеть ещё более значимой, если учитывать сифилис. Однако в связи с ограничениями исследования нам не удалось провести полную диагностику сифилиса (установление истинной серопозитивности, дифференциальная диагностика текущего и перенесенного процесса) во всех случаях. Несмотря на это, по нашим данным, «скрининговая» серопозитивность по сифилису в половине (52,2%, $n = 60$) случаев сочеталась с выявлением маркеров социально-значимых инфекций. При посмертной детекции антител к *Treponema pallidum* серопозитивность у трупов с ВИЧ-инфекцией была выше (ОШ 1,39 (0,85–2,28 (95% ДИ)), чем у трупов без ВИЧ-инфекции, что соответствует общепопуляционным данным [1].

Ограничения исследования

Необходимо подчеркнуть, что в данном исследовании определялись только серологические (во всех случаях) и молекулярно-генетические маркеры (в части случаев) ВИЧ-инфекции, гепатитов В и С, сифилиса, что, в соответствии с действующими нормативными документами, не позволяет говорить о соответствующем заболевании (диагнозе). С учетом достижения цели исследования (оценка пораженности), авторами было принято решение ограничиться данными исследованиями без анализа судебно-медицинских диагнозов, базирующихся на результатах судебно-гистологических исследований.

Обсуждение

В рамках нашего исследования подтверждена эффективность патолого-анатомических показаний, прописанных в СанПиН 3.3686-21 для обследования умерших на ВИЧ-инфекцию. Среди трупов, имеющих эти показания, распространённость ВИЧ-инфекции составила 17,5%. Для сравнения в

общей популяции Тюменской области поражённость ВИЧ-инфекцией в 2022 г. находилась на отметке 1,07%. Более того, в нашей работе выявлено 4,0% новых случаев ВИЧ-инфекции среди всех обследованных трупов (28 из 704 умерших). В то же время в общей популяции Тюменской области выявляемость новых случаев ВИЧ-инфекции в 2022 г. составила 0,18% (из 630 178 выполненных тестов положительным оказались 1118 с учетом учреждений исполнения наказаний, иностранных граждан)².

Патолого-анатомические показания для обследования на ВИЧ-инфекцию продемонстрировали свою эффективность и в отношении вирусных гепатитов В, С и сифилиса, что лишь подтверждает описанную во введении к этой статье синдемическую взаимосвязь данных инфекций. Так, частота обнаружения HBsAg у трупов составила 4,7%, суммарных антител к HCV – 29,5% и суммарных антител к *Treponema pallidum* в скрининговой тест-системе – 16,3%.

Мы обнаружили выраженную ассоциативную связь ВГВ- и ВГС-инфекций с ВИЧ-инфекцией, что, однако, характерно и для живых индивидов. В развитых странах частота выявления гепатитов В и С у людей, живущих с ВИЧ, может достигать от 48,2% до 65,7% [15], в то время как у ВИЧ-негативных индивидов она составляет около 5–6%. В нашем исследовании эта частота составила 84,6% для трупов с диагностированной ВИЧ-инфекцией и 20,8% для трупов без ВИЧ-инфекции.

Исследований, посвящённых тестированию трупной крови на маркеры ВИЧ-инфекции, вирусных гепатитов и сифилиса в учреждениях судебно-медицинской экспертизы, немного. По разным данным, серопревалентность трупов колеблется от 3,5% до 90,2% и зависит от региона мира и контингента обследуемых. В частности, наиболее значимая ассоциация представлена в отношении умерших потребителей инъекционных наркотиков (ПИН). Кроме того, 2 исследования выявили взаимосвязь между наличием татуировок и серопревалентностью по ВИЧ- и ВГС-инфекциям (табл. 5).

О валидации тест-систем для исследования на маркеры инфекционных заболеваний в трупной крови, как правило, говорится в контексте посмертного донорства. Необходимость в валидации тест-систем продиктована риском получения ложноотрицательных и ложноположительных результатов ввиду особенностей трупной крови: в ней чаще встречается гемолиз, наблюдается аутолиз и может присутствовать бактериальное загрязнение.

² Доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Тюменской области в 2022 году». — Тюмень: Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Тюменской области, 2023. — 215 с.

Таблица 5

Распространённость серологических маркеров ВИЧ-инфекции, гепатитов В и С, сифилиса среди умерших (по данным исследований в учреждениях судебно-медицинской экспертизы)

Фамилия первого автора, год публикации, страна	Серопревалентность, %						Контингент обследуемых
	ВИЧ	ВГВ	ВГС	Коинфекция	Как минимум 1 маркер	Сифилис	
Данное исследование	17,5	4,7	29,5	15,8	34,7	16,3	Показания по приложению 13 к СанПиН 3.3686-21
Cattaneo, 1999, Италия [12]	5	н/д	17,4	11,3	33,7	н/д	Все трупы
	н/д	н/д	н/д	н/д	76	н/д	Передозировка ПАВ
Gharehdaghi, 2017, Иран [16]	2,6	3,8	9,0	н/д	15,4*	н/д	Все трупы
Tofigi, 2011, Иран [17]	6,25	27,5	н/д	н/д	н/д	н/д	ПИН
	0,5	3	н/д	н/д	н/д	н/д	Не ПИН
Yadav, 2014, Индия [18]	2,39	6,94	1,67	н/д	11	н/д	Все трупы
Christensen, 2006, Дания [19]	4,2	35,4***	51,2	н/д	н/д	н/д	ПИН
Bakri, 2017, Иордания [20]	0	2,1	2,1	0	4,2	н/д	Все трупы
Okaba, 2022, Япония [21]	0,2	1,0	6,4	0,5	8,8**	0,7	Все трупы
Li, 1993, США [6]	5,6	23,2	19,1	н/д	31,6	н/д	Все трупы
	25,5	47,3	47,3	н/д	83,6	н/д	ПИН
Schleicher, 2005, Германия [14]	29,7	32,4	78,4	45,9	90,2	н/д	ПИН

* – у ПИН и трупов с татуировками серопревалентность по ВИЧ и ВГС выше в сравнении с не ПИН и трупов без татуировок;

** – серопревалентность в 7,2 раза выше у ПИН в сравнении с не ПИН и в 5,6 раза выше у трупов с татуировками;

*** – вместо HBsAg использовался маркер анти-HBc IgG;

н/д – нет данных.

На рынке валидированные тест-системы представлены немногочисленно. Тест-системы, которые использовали мы, являются не валидированными для исследования трупной крови, и в инструкциях от производителя (в том числе к наборам для проведения иммунного блоттинга) гемолиз является ограничением к их применению. В то же время в литературе недостаточно данных о влиянии посмертного аутолиза и бактериального загрязнения в зависимости от времени, прошедшего после смерти. Ограниченные исследования отсроченного тестирования (38 – 58 – 314 дней после смерти) показывают, что оно может привести как к ложноотрицательным, так и к ложноположительным результатам [22].

Учитывая эти ограничения, вполне справедливо возникает вопрос о том, что столь высокая серопревалентность, обнаруженная в нашем исследовании, может быть результатом ложноположительных результатов. Однако необходимо отметить, что в $\frac{3}{4}$ случаев обнаруженная у трупов ВИЧ-инфекция, была диагностирована ещё прижизненно. А у оставшейся $\frac{1}{4}$ части случаев ВИЧ-инфекции (впервые выявленная ВИЧ-инфекция) в 68% была обнаружена РНК ВИЧ. Всё это опровергает сомнения в части достоверности результатов, хоть и с предостережениями ввиду отсутствия валидированных тест-систем

для использования с учётом особенностей трупной крови.

По результатам нашего исследования мы также получили данные, позволяющие усомниться в сохранении чувствительности ПЦР тест-систем при посмертном выполнении исследований. Мы обнаружили, что при исследовании вирусной нагрузки (ВН) у трупов, которые при жизни состояли на учёте с диагнозом ВИЧ-инфекция, в 38,7% случаях был зафиксирован неопределяемый уровень РНК ВИЧ (НУЧ 50 копий/мл), что можно объяснить эффективной антиретровирусной терапией (см. табл. 2). Однако у трупов с впервые выявленной ВИЧ-инфекцией ситуация схожая. РНК ВИЧ была неопределяемой в 32% случаев (см. табл. 2) и поскольку на учёте при жизни данные лица не состояли, то никакого специфического лечения получать не могли. Столь высокая доля отрицательных результатов ПЦР не характерна для ВИЧ-инфицированных, наивных в отношении антиретровирусной терапии. Распространённость элитных контроллеров, то есть лиц с долговременной неопределяемой вирусемией, составляет, как правило, не более 1% [23]. И хотя временный спонтанный контроль вирусемии наблюдается чаще, но и он не превышает 10% в поперечных исследованиях (НУЧ 400 копий/мл) [24] и от 5,4% (НУЧ 40 копий/мл) до 15,3% (НУЧ 400 копий/мл) в наблюдательных исследованиях [25].

Таким образом, интерпретация результатов ПЦР-тестов у трупов является затруднительной, а само ПЦР-тестирование, по всей видимости, не имеет аналогичной диагностической значимости в сравнении с прижизненными исследованиями за счёт снижения диагностической чувствительности, но неспецифичности. Отсутствие валидированных тест-систем для трупной крови представляет серьёзную проблему, а интерпретацию полученных результатов ВН у трупов с ВИЧ-инфекцией и вирусными гепатитами следует проводить с осторожностью.

Заключение

Предупреждение распространения ВИЧ-инфекции продолжает оставаться одной из важнейших задач здравоохранения Российской Федерации. Вместе с тем, современные исследования показывают, что эпидемический процесс ВИЧ-инфекции не является изолированным. В ключевых группах населения ВИЧ-инфекция имеет синдемические связи с парентеральными вирусными гепатитами и ИППП [3]. В условиях синдемии фрагментация здравоохранения недопустима. Для успешной борьбы с ВИЧ-инфекцией необходимо осуществлять противодействие распространению парентеральных вирусных гепатитов и ИППП.

Прерывание эпидемического процесса невозможно без своевременной диагностики. По оценкам специалистов дальнейшее расширение тестирования на ВИЧ-инфекцию в популяции не приведёт к пропорциональному росту выявленных случаев, если не увеличить охват тестированием в ключевых группах населения [2]. Проведение обследований в ключевых группах является приоритетным³. Способствовать решению этой задачи может обследование трупов, поступающих в учреждения судебно-медицинской экспертизы.

В нашем исследовании продемонстрирована эффективность патолого-анатомических показаний для диагностики ВИЧ-инфекции, которые освещены в СанПиН 3.3686-21. С помощью них удалось достичь высокой выявляемости ВИЧ-инфекции среди трупов, поступивших в ОБСМЭ. Поражённость ВИЧ-инфекцией составила 17,5%. У 4,0% трупов ВИЧ-инфекция была диагностирована впервые. Вместе с тем, эти показания оказались эффективны и для отбора трупов в целях диагностики парентеральных вирусных гепатитов и сифилиса. В целом, 34,7% трупов были серопозитивны по маркерам ВИЧ-, ВГВ-, ВГС-инфекций. Из них половина (45,5%) имела ко-инфекцию. В 84,6%

ВИЧ-инфекция сочеталась с маркерами парентеральных вирусных гепатитов. Суммарные антитела к *Treponema pallidum* в скрининговом ИФА-тесте были обнаружены у 16,3% умерших. В половине из этих случаев наблюдалось сочетание с маркерами парентеральных вирусных гепатитов и ВИЧ-инфекции.

Распространённость ВИЧ-инфекции, вирусных гепатитов В и С, по данным судебно-медицинских аутопсий выше, чем в общей популяции, в связи с более высокой встречаемостью лиц из ключевых групп населения [6, 12, 21]. Это создаёт возможность инициации эпидемиологических расследований при выявлении инфекций у трупов и тестированию контактных лиц. Иными словами, возникает доступ к ключевым группам населения. Законодательная база в Российской Федерации для этого существует, однако об использовании таких возможностей на практике ничего не известно.

Тестирование умерших на маркеры ВИЧ-инфекции, парентеральных вирусных гепатитов и сифилиса в учреждениях судебно-медицинской экспертизы имеет и другое немаловажное значение. В частности, это позволит улучшить качество статистических данных о распространённости указанных инфекций, причинах смерти, обоснованность судебно-медицинских заключений и картировать биологические риски, с которыми сталкиваются лица, контактирующие с судебно-медицинским биоматериалом. С учётом данных, полученных в ходе нашего исследования, мы предлагаем проводить диагностику ВИЧ-инфекции, гепатитов В, С и сифилиса не выборочно, а в 100% аутопсий.

Вместе с тем, следует отметить, что диагностика ВИЧ-инфекции, вирусных гепатитов В, С и сифилиса у трупов в судебно-медицинской практике ставит перед учеными и клиницистами уникальные научные, технологические и нормативные задачи. Это касается отсутствия валидированных тест-систем, сложности интерпретации результатов из-за влияния гемолиза, аутолиза и бактериального загрязнения, отсутствия возможности динамического наблюдения в неопределённых случаях, невозможности получения дополнительного диагностического материала в ряде случаев, отсутствия необходимого материально-технического оснащения судебно-медицинских учреждений, сложности межведомственного взаимодействия и слабого развития регистра больных парентеральными вирусными гепатитами в России.

³ Распоряжение Правительства Российской Федерации от 21 декабря 2020 г. № 3468-р «О Государственной стратегии противодействия распространению ВИЧ-инфекции в Российской Федерации на период до 2030 года» / Официальный интернет-портал правовой информации. № 0001202012250074. 2020. 25 дек.

Вклад авторов в работу над статьей

Концепция и план исследования — В.В. Романов, Е.В. Чесноков, А.Н. Марченко.

Сбор данных — В.В. Романов.

Анализ данных и выводы — М.А. Булыгин, К.В. Козлов, В.В. Романов.

Подготовка рукописи — М.А. Булыгин.

Литература

1. Чирская, М.А. Современные особенности эпидемии коинфекции ВИЧ и сифилиса / М.А. Чирская, Е.Б. Ястребова, Т.В. Красносельских [и др.] // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2023. Т. 15, № 3. С. 15-25. DOI: 10.22328/2077-9828-2023-15-3-15-25.
2. Цыбикова, Э.Б. Диагностика ВИЧ-инфекции в России: оценка эффективности и перспективы / Э.Б. Цыбикова, М.Ю. Котловский, С.О. Фадеева [и др.] // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2023. Т. 15, № 3. С. 50-60. DOI: 10.22328/2077-9828-2023-15-3-50-60.
3. Bromberg, D.J. Identifying and managing infectious disease syndemics in patients with HIV / D.J. Bromberg, K.H. Mayer, F.L. Altice // Curr Opin HIV AIDS. 2020. Vol. 15, No 4. Pp. 232-242. DOI: 10.1097/COH.0000000000000631.
4. Чирская, М.А. Социально-демографические и клинико-эпидемиологические характеристики мужчин с ВИЧ-инфекцией и сифилисом в Санкт-Петербурге / М.А. Чирская, Е.Б. Ястребова, Т.В. Красносельских [и др.] // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2022. Т. 14, № 1. С. 70-88. DOI: 10.22328/2077-9828-2022-14-1-70-77.
5. Хрянин, А.А. Медико-социальные особенности пациентов с ВИЧ-инфекцией в сочетании с сифилисом / А.А. Хрянин, Т.А. Шпикс, М.В. Русских [и др.] // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2020. Т. 12, № 3. С. 87-94. DOI: 10.22328/2077-9828-2020-12-3-87-94.
6. Li, L. Seroprevalence of parenterally transmitted viruses (HIV-1, HBV, HCV, and HTLV-I/II) in forensic autopsy cases / L. Li, X. Zhang, N.T. Constantine [et al.] // J Forensic Sci. 1993. Vol. 38, No 5. Pp. 1075-1083. PMID: 8228879.
7. Ягмуров, О.Д. Практика посмертных судебно-медицинских исследований трупов ВИЧ-инфицированных людей / О.Д. Ягмуров, А.Е. Сафрай, Н.А. Кузнецова // Ученые записки СПбГМУ им. И. П. Павлова. 2012. Т. 19, № 2. С. 68-70. EDN: SOBZSX.
8. Кильдюшов, Е.М. Мониторинг заболеваемости ВИЧ-инфекцией по данным судебно-медицинской экспертизы / Е.М. Кильдюшов, А.В. Ковалев, Ю.Е. Морозов [и др.] // Судебно-медицинская экспертиза. 2015. Т. 58, № 5. С. 4-8. EDN: VIISNB.
9. Кильдюшов, Е.М. Судебно-медицинская диагностика ВИЧ-инфекции с учётом результатов эпидемиологического мониторинга / Е.М. Кильдюшов, Ю.Е. Морозов, И.Н. Кудимов [и др.] // Судебная медицина. 2016. Т. 2, № 1. С. 25-30. DOI: 10.19048/2411-8729-2016-2-1-25-30.
10. Морозов, Ю.Е. ВИЧ-ассоциированные заболевания в практике судебно-медицинских вскрытий / Ю.Е. Морозов, А.И. Мазус, С.В. Шигеев // Судебно-медицинская экспертиза. 2018. Т. 61, № 4. С. 28-31. DOI: 10.17116/sudmed201861428.
11. Исаков, В.Д. Динамика и структура случаев ВИЧ-инфекции в судебно-медицинской практике / В.Д. Исаков, О.Н. Леонова, В.В. Рассохин [и др.] // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2024. Т. 16, № 3. С. 72-81. DOI: 10.22328/2077-9828-2024-16-3-72-81.
12. Cattaneo, C. Prevalence of HIV and hepatitis C markers among a cadaver population in Milan / C. Cattaneo, P.A. Nuttall, L.O. Molendini [et al.] // J Clin Pathol. 1999. Vol. 52, No 4. Pp. 267-270. DOI: 10.1136/jcp.52.4.267.
13. Turrina, S. Preliminary Study on the Possibility to Detect Virus Nucleic Acids in Post-Mortem Blood Samples / S. Turrina, D. Gibellini, G. Giannini [et al.] // Front Biosci (Landmark Ed). 2022. Vol. 7, No. 27(6). P. 183. DOI: 10.31083/j.fbl2706183.
14. Schleicher, S. Evidence of multiple hepatitis virus infections in autopsied materials of intravenous drug addicts / S. Schleicher, M. Schieffer, S. Jürgens [et al.] // Ig Sanita Pubbl. 2005. Vol. 61, No. 5. Pp. 435-450. PMID: 17214028.
15. Олейник, А.Ф. Значение коморбидности при ВИЧ-инфекции / А.Ф. Олейник, Ф.Х. Фазылов // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2017. №1(18). С. 101-106. EDN: YGUMLB.
16. Gharehdaghi, J. Prevalence of HCV, HBV, and HIV Seropositivity among Cadavers Referred to Autopsy Hall of Legal Medicine Bureau of Tehran, Iran / J. Gharehdaghi, M.H. Abedi Khorasgani, M.H. Ghadiani [et al.] // Adv Prev Med. 2017. eP. 2043840. DOI: 10.1155/2017/2043840.
17. Tofigi, H. Incidence of hepatitis B and HIV virus at cadaver of IV drug abusers in Tehran / H. Tofigi, M. Ghorbani, M. Akhlaghi [et al.] // Acta Med Iran. 2011. Vol. 49, No. 1. Pp. 59-63. PMID: 21425074.
18. Yadav, A. Seroprevalence of HIV, HBV and HCV among the cadaver population — A Jaipur based study / A. Yadav, D. Pathak, F. Alam [et al.] // Medico-Legal Update. 2014. Vol. 14, No. 1. P. 75. DOI: 10.5958/j.0974-1283.14.1.018
19. Christensen, P.B. Surveillance of HIV and viral hepatitis by analysis of samples from drug related deaths / P.B. Christensen, B. Kringsholm, J. Banner [et al.] // Eur J Epidemiol. 2006. Vol. 21, No. 5. Pp. 383-387. DOI: 10.1007/s10654-006-9009-x.
20. Bakri, F.G. Prevalence of blood-borne viral infections among autopsy cases in Jordan / F.G. Bakri, I.M. Al-Abdallat, N. Ababneh [et al.] // Qatar Med J. 2016. No. 2. P. 14. DOI: 10.5339/qmj.2016.14.
21. Okaba, K. Prevalence of blood-borne infections in forensic samples: Epidemiology in areas of Chiba, Japan / K. Okaba, A. Motomura, K. Horioka [et al.] // J Forensic Leg Med. 2022 No. 90. eP. 102396. DOI: 10.1016/j.jflm.2022.102396.
22. Cilliers, K. Human immunodeficiency virus in cadavers: A review / K. Cilliers, C.J.F. Muller, B.J. Page // Clin Anat. 2019. Vol. 32, No. 4. Pp. 603-610. DOI: 10.1002/ca.23358.
23. Okulicz, J.F. Epidemiology and clinical characteristics of elite controllers / J.F. Okulicz, O. Lambotte // Curr Opin HIV AIDS. 2011. Vol. 6, No. 3. Pp. 163-168. DOI: 10.1097/COH.0b013e328344f35e.
24. Odaibo, G.N. High Rate of Non-detectable HIV-1 RNA Among Antiretroviral Drug Naive HIV Positive Individuals in Nigeria / G.N. Odaibo, I.F. Adewole, D.O. Olaleye // Virology (Auckl). — 2013. No. 4. Pp. 35-40. DOI: 10.4137/VRT.S12677.
25. Lefrere, J.J. Plasma human immunodeficiency virus RNA below 40 Copies/mL is rare in untreated persons even in the first years of infection / J.J. Lefrere, M. Mariotti, L. Morand-Joubert [et al.] // J Infect Dis. 1999. Vol. 180, No. 2. Pp. 526-529. DOI: 10.1086/314906.

References

1. Chirskaia M.A., Yastrebova E.B., Krasnoselskikh T.V., Danilyuk M.I. Current characteristics of the HIV/syphilis co-infection epidemic // HIV Infection and Immunosuppressive Disorders, 2023, Vol. 15. No. 3, pp. 15-25. DOI: 10.22328/2077-9828-2023-15-3-15-25.
2. Tsybikova E.B., Kotlovskiy M.Yu., Fadeeva S.O., Fadeev P.A. HIV diagnosis in Russia: evaluation of effectiveness and prospects. // HIV Infection and Immunosuppressive Disorders, 2023, Vol. 15. No. 3, pp. 50-60. DOI: 10.22328/2077-9828-2023-15-3-50-60.

3. Bromberg DJ, Mayer KH, Altice FL. Identifying and managing infectious disease syndemics in patients with HIV // *Curr Opin HIV AIDS*. 2020. Vol. 15, No 4. Pp. 232-242. DOI: 10.1097/COH.0000000000000631.
4. Chirskaya M.A., Yastrebova E.B., Krasnoselskikh T.V., Vinogradova T.N., Manasheva E.B., Dunaeva N.V. Sociodemographic, clinical and epidemiological characteristics of the men with HIV infection and syphilis in St. Petersburg // *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*, 2022, Vol. 14. No. 1, pp. 70-88. DOI: 10.22328/2077-9828-2022-14-1-70-77.
5. Khryanin A.A., Spyx T.A., Russkikh M.V., Sukharev F.A., Marinkin I.O. Medical and social features of patients with HIV-infection in combination with syphilis // *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*, 2020, Vol. 12. No. 3, pp. 87-94. DOI: 10.22328/2077-9828-2020-12-3-87-94.
6. Li L, Zhang X, Constantine NT, Smialek JE. Seroprevalence of parenterally transmitted viruses (HIV-1, HBV, HCV, and HTLV-I/II) in forensic autopsy cases // *J Forensic Sci*. 1993. Vol. 38, No 5. Pp. 1075-1083. PMID: 8228879.
7. Yagmurov O.D., Safray A.E., Kuznetsova N.A. Practice of postmortem forensic medical examinations of corpses of HIV-infected people // *Scientific notes of the I.P. Pavlov St. Petersburg State Medical University*, 2012, Vol. 19. No. 2, pp. 68-70. EDN: SOBZSX.
8. Kildyushov E.M., Kovalev A.V., Morozov Yu.E., Mazus A.I., Serebryakov E.M., Kudimov I.N., Kadochnikov D.S., Minaeva P.V. Monitoring the incidence of HIV infection according to forensic medical examination data // *Forensic medical examination*, 2015, Vol. 58. No. 5, pp. 4-8. EDN: VIISNB.
9. Kildyushov E.M., Morozov Yu.E., Kudimov I.N. Forensic diagnostics of HIV infection taking into account the results of epidemiological monitoring // *Forensic medicine*, 2016, Vol. 2. No. 1, pp. 25-30. DOI: 10.19048/2411-8729-2016-2-1-25-30.
10. Morozov Yu.E., Mazus A.I., Shigeev S.V. HIV-associated diseases in the practice of forensic autopsies // *Forensic medical examination*, 2018, Vol. 61. No. 4, pp. 28-31. DOI: 10.17116/sudmed201861428.
11. Isakov V.D., Leonova O.L., Rassochin V.V., Tsinzerling V.A., Esaulenko E.V., Khamidullina D.S. Dynamics and structure of HIV infection cases in forensic practice // *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*, 2024, Vol. 16. No. 3, pp. 72-81. DOI: 10.22328/2077-9828-2024-16-3-72-81.
12. Cattaneo C, Nuttall PA, Molendini LO, Pellegrinelli M, Grandi M, Sokol RJ. Prevalence of HIV and hepatitis C markers among a cadaver population in Milan // *J Clin Pathol*. 1999. Vol. 52, No 4. Pp. 267-270. DOI: 10.1136/jcp.52.4.267.
13. Turrina S, Gibellini D, Giannini G, Lagni A, Diani E, Lotti V, Soldati G, Gibelli F, Raniero D, De Leo D. Preliminary Study on the Possibility to Detect Virus Nucleic Acids in Post-Mortem Blood Samples // *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2022. Vol. 7, No. 27(6). P. 183. DOI: 10.31083/j.fbl2706183.
14. Schleicher S, Schieffer M, Jrgens S, Wehner HD, Flehmig B. Evidence of multiple hepatitis virus infections in autopsied materials of intravenous drug addicts // *Ig Sanita Pubbl*. 2005. Vol. 61, No. 5. Pp. 435-450. PMID: 17214028.
15. Oleynik A.F., Fazylov F.Kh. The Importance of Comorbidity in HIV Infection // *Infectious Diseases: News, Opinions, Training*, 2017, No. 1(18), pp. 101-106. EDN: YGUMLB.
16. Gharehdaghi J, Abedi Khorasgani MH, Ghadiani MH, Kazemifar AM, Solhi H, Solhi S. Prevalence of HCV, HBV, and HIV Seropositivity among Cadavers Referred to Autopsy Hall of Legal Medicine Bureau of Tehran, Iran // *Adv Prev Med*. 2017. eP. 2043840. DOI: 10.1155/2017/2043840.
17. Tofigi H, Ghorbani M, Akhlaghi M, Yaghmaei A, Mostafazadeh B, Farzaneh E, Mohaghegh AR. Incidence of hepatitis B and HIV virus at cadaver of IV drug abusers in Tehran // *Acta Med Iran*. 2011. Vol. 49, No. 1. Pp. 59-63. PMID: 21425074.
18. Yadav A., Pathak D, Alam F, Vyas N. Seroprevalence of HIV, HBV and HCV among the cadaver population – A Jaipur based study // *Medico-Legal Update*. 2014. Vol. 14, No. 1. P. 75. DOI: 10.5958/j.0974-1283.14.1.018
19. Christensen PB, Kringsholm B, Banner J, Thomsen JL, Cowan S, Stein GF, Jrgensen GW, Grasaasen K, Georgsen J, Pedersen C. Surveillance of HIV and viral hepatitis by analysis of samples from drug related deaths // *Eur J Epidemiol*. 2006. Vol. 21, No. 5. Pp. 383-387. DOI: 10.1007/s10654-006-9009-x.
20. Bakri FG, Al-Abdallat IM, Ababneh N, Al Ali R, Idhair AKF, Mahafzah A. Prevalence of blood-borne viral infections among autopsy cases in Jordan // *Qatar Med J*. 2016. No. 2. P. 14. DOI: 10.5339/qmj.2016.14.
21. Okaba K, Motomura A, Horioka K, Inokuchi G, Chiba F, Hoshioka Y, Saito N, Makino Y, Torimitsu S, Yamaguchi R, Tsuneya S, Yajima D, Iwase H. Prevalence of blood-borne infections in forensic samples: Epidemiology in areas of Chiba, Japan // *J Forensic Leg Med*. 2022 No. 90. eP. 102396. DOI: 10.1016/j.jflm.2022.102396.
22. Cilliers K, Muller CJF, Page BJ. Human immunodeficiency virus in cadavers: A review // *Clin Anat*. 2019. Vol. 32, No. 4. Pp. 603-610. DOI: 10.1002/ca.23358.
23. Okulicz JF, Lambotte O. Epidemiology and clinical characteristics of elite controllers // *Curr Opin HIV AIDS*. 2011. Vol. 6, No. 3. Pp. 163-168. DOI: 10.1097/COH.0b013e328344f35e.
24. Odaibo GN, Adewole IF, Olaleye DO. High Rate of Non-detectable HIV-1 RNA Among Antiretroviral Drug Naive HIV Positive Individuals in Nigeria. // *Virology (Auckl)*. – 2013. No. 4. Pp. 35-40. DOI: 10.4137/VRT.S12677.
25. Lefre JJ, Mariotti M, Morand-Joubert L, Thauvin M, Roudot-Thoraval F. Plasma human immunodeficiency virus RNA below 40 Copies/mL is rare in untreated persons even in the first years of infection // *J Infect Dis*. 1999. Vol. 180, No. 2. Pp. 526-529. DOI: 10.1086/314906.

Авторский коллектив:

Романов Владимир Викторович – главный врач Станции скорой медицинской помощи; ассистент кафедры гигиены, экологии и эпидемиологии Тюменского государственного медицинского университета; e-mail: 007_www@mail.ru

Чесноков Евгений Викторович – директор Института общественного здоровья и цифровой медицины Тюменского государственного медицинского университета, д.м.н., профессор; e-mail: e.v.chesnokov@mail.ru

Булыгин Максим Алексеевич – старший преподаватель кафедры инфекционных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, к.м.н.; e-mail: kotosupa@gmail.com

Козлов Константин Вадимович – начальник кафедры инфекционных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, д.м.н., профессор; e-mail: kosstiak@mail.ru

Марченко Александр Николаевич — заведующий кафедрой гигиены, экологии и эпидемиологии Тюменского государственного медицинского университета, д.м.н., доцент; e-mail: almar72@inbox.ru

Гудков Роман Владимирович — доцент кафедры инфекционных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, к.м.н.; e-mail: gudkoff@mail.ru



СОСТОЯНИЕ И ФАКТОРЫ ПРОТИВОКОРЕВОВОГО ГУМОРАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА У СОТРУДНИКОВ ИНФЕКЦИОННОГО ЦЕНТРА

В.И. Фомичев¹, О.В. Голева¹, О.В. Иозефович¹, В.А. Ратников^{1,2}, И.Г. Самойлова^{1,3},
Л.В. Романова⁴, К.К. Тихомирова^{1,5}

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

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

³ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

⁴ Головной центр гигиены и эпидемиологии, Москва, Россия

⁵ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

State and Factors of Measles Humoral Immunity among Staff of an Infectious Diseases Center

V.I. Fomichev¹, O.V. Goleva¹, O.V. Iozefovich¹, V.A. Ratnikov^{1,2}, I.G. Samoilova^{1,3}, L.V. Romanova⁴, K.K. Tikhomirova^{1,5}

¹ Federal Scientific and Clinical Center of Infectious Diseases, Saint-Petersburg, Russia

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

³ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

⁴ Head Center for Hygiene and Epidemiology, Moscow, Russia

⁵ Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Цель: оценить состояние гуморального иммунитета к кори и факторы, влияющие на его напряженность, у сотрудников инфекционного стационара.

Материалы и методы: в исследование включено 463 сотрудника Федерального научно-клинического центра инфекционных болезней. Методом иммуноферментного анализа в сыворотках крови определяли концентрацию специфических иммуноглобулинов G к вирусу кори. Защитным считали уровень антител 0,18 МЕ/мл и выше. Собирали данные о возрасте, профессиональном статусе, прививочном анамнезе и перенесенной кори. Для статистического анализа использовали критерии Стьюдента и χ^2 Пирсона.

Результаты: у 12,9% обследованных сотрудников выявлен незащитный уровень противокоревых антител. Наиболее высокая доля серонегативных лиц обнаружена в возрастной группе 20–37 лет: 22,5% среди медицинского и 30% среди немедицинского персонала. В группе старше 57 лет этот показатель составил 1–4%. Не выявлено статистически значимых различий в уровне антител между медицинскими и немедицинскими работниками, а также между лицами, непосредственно контактирующими с инфекционными больными, и остальным персоналом. Среди сотрудников с документально подтвержденной двукратной и трехкратной вакцинацией доля лиц без защитного иммунитета составила 17–18,5%. Введение дополнительной (бустерной) дозы вакцины сотрудникам с незащитными титрами после полного курса прививок привело к сероконверсии или значительному росту уровня антител в 90,9% случаев.

Заключение: в коллективе инфекционного центра выявлена значительная доля сотрудников, особенно

Abstract

Aim: to assess the state of humoral immunity against measles and factors influencing its intensity among staff of an infectious diseases center.

Materials and methods: the study included 463 employees of the Federal Scientific and Clinical Center for Infectious Diseases. The concentration of specific immunoglobulin G against measles virus in blood serum was determined by enzyme-linked immunosorbent assay. An antibody level of 0.18 international units per milliliter and above was considered protective. Data on age, professional status, vaccination history, and previous measles infection were collected. Student's t-test and the chi-square test were used for statistical analysis.

Results: a non-protective level of measles antibodies was found in 12.9% of the examined staff. The highest proportion of seronegative individuals was detected in the 20–37 age group: 22.5% among medical and 30% among non-medical personnel. In the group over 57 years old, this rate was 1–4%. No statistically significant differences were found in antibody levels between medical and non-medical workers, nor between individuals in direct contact with infectious patients and other staff. Among employees with documented two-dose and three-dose vaccination, the proportion of individuals without protective immunity was 17–18.5%. Administration of an additional (booster) vaccine dose to staff with non-protective titers after a complete vaccination course led to seroconversion or a significant increase in antibody levels in 90.9% of cases.

Conclusion: a significant proportion of staff at an infectious diseases center, especially young individuals, lack protective immunity against measles despite prior vaccination. Professional activity in an infectious diseases hospital setting is not a significant booster factor. The results justify the

молодого возраста, не имеющих защитного иммунитета к кори, несмотря на предшествующую вакцинацию. Профессиональная деятельность в условиях инфекционного стационара не является значимым бустерным фактором. Результаты обосновывают необходимость внедрения регулярного серологического мониторинга противокорревого иммунитета среди всего персонала с последующей ревакцинацией серонегативных лиц.

Ключевые слова: корь, вакцинация, серонегативность, антитела, медицинские работники, серологический мониторинг.

Введение

Двукратная вакцинация против кори признана основным инструментом для достижения элиминации этой инфекции. Однако при расследовании вспышек кори, возникавших в последние десятилетия, среди заболевших, помимо основной группы — непривитых, выделяется группа двукратно привитых в детстве взрослых [1, 2]. В нашей стране также, по данным Государственного доклада о санитарно-эпидемиологическом благополучии, в 2023 г. среди 13 083 заболевших корью 6,8% (889 случаев) было двукратно привитых; в 2024 г. из 22 455 зарегистрированных случаев кори также 6,4% составили двукратно привитые [3]. В связи с этим проводились отдельные исследования по длительности сохранения поствакцинального корревого иммунитета в разных регионах России, которые выявили повышение числа незащищенных среди молодых взрослых в возрасте 18–35 лет [4, 5].

Подобные результаты были получены и в других странах. Группой английских авторов на основе компартментальной математической модели, стратифицированной по возрасту и статусу вакцинации, показано, что заболеваемость корью соответствует сценариям, прогнозирующим снижение иммунитета у привитых с течением времени [6].

Особую роль в возможном распространении кори могут играть медицинские работники, особенно молодого возраста [7]. В Южной Корее при обследовании 2310 медработников 195 оказались серонегативными к кори, причем 175 из них (89,3%) были ранее привиты; большинство составили лица, рожденные после 2001 г. [8]. В Италии в 2017 г. был зарегистрирован 4991 случай кори, и 322 из них связаны с работниками здравоохранения. При обследовании медработников в больнице общего профиля Перуджи 26% в возрасте до 30 лет не были защищены от кори [9]. Мета-анализ 19 исследований свидетельствует, что 13,3% медицинских работников восприимчивы к кори, преобладают родившиеся до 1980 г. [10].

need to implement regular serological monitoring of measles immunity among all personnel, followed by revaccination of seronegative individuals.

Key words: measles, vaccination, seronegativity, antibodies, healthcare workers, serological monitoring.

По отдельным отечественным исследованиям доля восприимчивых к кори медицинских работников в многопрофильной лечебной организации составила 6,3%, среди сотрудников, родившихся в период с 1968 по 1984 г., и в 10 раз больше была среди рожденных после 1985 г., а в группе старше 60 лет людей с незащитными титрами было в 50 раз меньше, чем среди лиц младше 35 лет [11, 12]. При обследовании 515 медицинских работников в Казани доля серопозитивных составила 81% (95% ДИ 79,3–82,7) от числа всех обследованных. Самыми защищенными оказались лица старше 50 лет [13]. Учитывая полученные данные, авторы считают, что происходит снижение поствакцинального корревого иммунитета, и рекомендуют проводить периодический серомониторинг уровня коревых антител у медицинских работников 1 раз в 5–10 лет. Данные исследования не касались инфекционных стационаров, куда госпитализируют больных корью. Можно предполагать, что у медицинских работников инфекционного стационара защищенность выше, чем в многопрофильных, с учетом возможной естественной бустеризации.

Цель исследования — оценить состояние гуморального иммунитета к кори и факторы, влияющие на его напряженность, у сотрудников инфекционного стационара.

Задачи исследования

1. Определить долю сотрудников инфекционного стационара, не имеющих защитного уровня специфических антител к вирусу кори.
2. Оценить влияние профессионального статуса (медицинский/немедицинский персонал) на напряженность противокорревого иммунитета.
3. Изучить зависимость уровня противокоревых антител от возраста и вакцинального анамнеза сотрудников.
4. Оценить эффективность дополнительной (бустерной) вакцинации для лиц с незащитным уровнем антител после полного курса вакцинации.

Материалы и методы исследования

В обследование было включено 463 человека, работающих в Федеральном научно-клиническом центре инфекционных болезней (Центре) в г. Санкт-Петербурге, куда в течение 2023 – 2025 гг. периодически поступали пациенты с верифицированной в дальнейшем корью.

Методом анкетирования собиралась информация о демографических данных, должности, сведения о прививках против кори и перенесенной кори в анамнезе. Возраст обследованных сотрудников варьировал от 20 до 79 лет (табл. 1). Медиана возраста составила 48 лет. Наибольшую долю составили лица старше 57 лет (27,2%). Большинство участников исследования – лица женского пола (385 человек) (83%), мужчин было 78 (17%), что отражает типичное соотношение для большинства медицинских учреждений.

По профессиональной принадлежности участники были разделены на 2 группы: медицинский персонал (врачи, медицинские сестры (палатные, процедурные, постовые, по физиотерапии, по массажу и т.д.), санитарки, фельдшеры-лаборанты, инструкторы ЛФК, медицинские психологи) (360 (78%)), непосредственно контактирующие с инфекционными больными, и немедицинский персонал (бухгалтеры, экономисты, документоведы, инженеры, техники, уборщики, повара, водители, юристы, специалисты по кадрам и ИТ) – 103 сотрудника (22%). Возраст медицинского персонала варьировал от 20 до 79 лет; медиана – 48 лет. Возраст среди немедицинского персонала варьировал от 24 до 78 лет; медиана – 48 лет.

Все участники подписали информированное добровольное согласие на участие в исследовании и обследование на наличие коревых антител.

Материалом для исследования напряженности иммунитета против вируса кори послужили сыворотки крови. Забор крови проводили из локтевой вены в объеме 4 мл. Количественное определение концентрации антител (иммуноглобулинов класса G) проводили стандартным методом иммуноферментного анализа с использованием тест-системы «ВекторКорь IgG» (Вектор-Бест, Россия). Согласно инструкции производителя, образец сыворотки крови объекта исследования считается отрицательным, если концентрация IgG к вирусу кори менее или равна 0,12 МЕ/мл; положительным – более 0,18 МЕ/мл; сомнительным – в диапазоне 0,12 – 0,18 МЕ/мл. В зависимости от резуль-

татов количественного определения IgG к вирусу кори были выделены 4 группы по уровню концентрации антител: незащитный уровень антител (концентрация IgG < 0,18 МЕ/мл), условно «низкий положительный» (0,18 – 1,0 МЕ/мл), условно «средний положительный» (1,1 – 3,0 МЕ/мл) и условно «высокий положительный» (3,1 МЕ/мл и более).

Наличие вакцинального статуса обследуемых оценивали по данным сертификатов о профилактических прививках (форма № 156/у-93) и картах профилактических прививок (форма № 063/у).

Обработка данных проводилась с использованием пакета IBM SPSS Statistics и Microsoft Excel. Для сравнения количественных показателей применяли t-критерий Стьюдента (для независимых и парных выборок), для анализа качественных признаков – критерий χ^2 Пирсона. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Средний уровень коревых IgG антител у мужчин ($1,49 \pm 0,17$ МЕ/мл) и женщин ($1,30 \pm 0,06$ МЕ/мл, $p = 0,292$) достоверно не отличался, что позволило исключить пол как значимый фактор, влияющий на напряженность противокорьевого иммунитета в данной выборке. Поэтому далее анализ проведен без разделения по указанному признаку.

Структура титров антител в исследуемой популяции представлена в таблице 2. У 12,9% лиц уровень антител был незащитным (<0,18 МЕ/мл), подавляющее большинство (77,6%) обследованных имели низкий или средний уровень антител (0,18 – 3,0 МЕ/мл), что может считаться потенциальным риском по ослаблению иммунитета в этой группе с течением времени, и лишь 9,5% обладали высоким (>3,1 МЕ/мл) уровнем антител.

Таким образом, каждый восьмой сотрудник не был защищен от кори (всего 60 человек). Возраст сотрудников Центра, не имевших защитного уровня антител, был в диапазоне от 22 до 60 лет, медиана – 37 лет. Из них 34 человека (56,7%) имели 2 прививки от кори, 9 человек (15%) – 3 прививки, 7 человек (11,7%) – 1 прививку, у 9 (15%) не было данных о профилактических прививках, 1 сотрудник (1,7%) ранее не был привит от кори. Таким образом, 43 из 60 (71,7%) человек имели достоверные данные о двух- или трехкратной вакцинации и были при этом незащищены.

Таблица 1

Распределение обследованных лиц по возрастным группам

Показатель	20 – 27 лет	28 – 37 лет	38 – 47 лет	48 – 57 лет	≥ 58 лет	Всего
n (абс.)	39	92	99	107	126	463
n (отн.), %	8,4	19,9	21,4	23,1	27,2	100

Таблица 2

Распределение обследованных сотрудников (n=463) по уровню специфических IgG к вирусу кори

Концентрация IgG, МЕ/мл	Уровень	Количество лиц	
		абс. число	% от числа обследованных
< 0,18	Незащитный	60	12,9
0,18 – 1,0	Положительный (низкий)	186	40,2
1,1 – 3,0	Положительный (средний)	173	37,4
3,1 и более	Положительный (высокий)	44	9,5
Всего		463	100

Достоверных различий в средней величине титров антител между медицинскими ($1,29 \pm 0,06$ МЕ/мл) и немедицинскими ($1,48 \pm 0,16$ МЕ/мл, $p = 0,267$) работниками не было, также не отличался этот показатель среди медиков, работающих в инфекционном отделении, приемном отделении, реанимации ($1,25 \pm 0,12$ МЕ/мл) по сравнению с данными сотрудниками отделения реабилитации, дневного стационара, диагностических подразделений. Структура титров антител (рис. 1), доля незащищенных лиц среди медицинского (12,5%) и немедицинского (14,6%) персонала также достоверно не отличались. Это опровергает гипотезу о возможной естественной бустеризации у медработников инфекционного стационара. Профессиональный статус (медик/немедик), непосредственная работа с инфекционными пациентами не ассоциировались с достоверно более высокими уровнями антител.

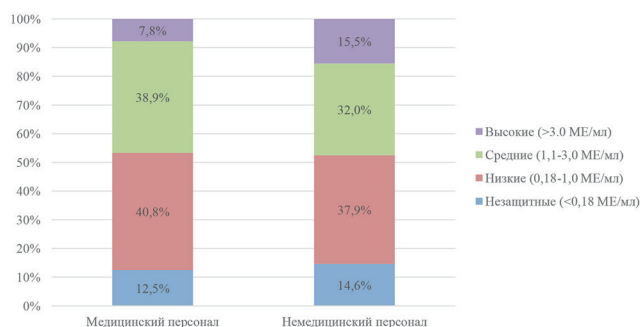


Рис. 1. Распределение уровней специфических IgG к вирусу кори среди медицинского и немедицинского персонала: * — различия статистически не значимы ($p > 0,05$)

В то же время анализ среднего уровня антител и доли серонегативных лиц в зависимости от возраста выявил существенные различия (табл. 3). Наибольший процент лиц с незащитными титрами антител наблюдается в группах 20–37 лет (22,5% у медиков и 30% у немедиков), наименьший в группе ≥ 58 лет (1% среди медицинского и 4% среди немедицинского персонала). Прослеживается

выраженная обратная зависимость между возрастом обследованных и долей лиц с незащитными титрами антител к кори. Чем младше возраст, тем достоверно больше число незащищенных. Риск иметь незащитный уровень антител в группе молодых 20–37 лет в 14,8 раз выше, чем в группе людей старше 58 лет. В соответствии с методическими указаниями МУ 3.1.2943-11 «Организация и проведение серологического мониторинга состояния коллективного иммунитета к инфекциям, управляемым средствами специфической профилактики (дифтерия, столбняк, коклюш, корь, краснуха, эпидемический паротит, полиомиелит, гепатит В)» выявление в «индикаторной» группе более 7% серонегативных лиц к кори является критерием эпидемиологического неблагополучия.

Выявленная зависимость — снижение доли серонегативных лиц в старших группах и рост средней концентрации уровня антител (рис. 2) — закономерно подводит к вопросу о причинах такого распределения. Одним из возможных объяснений является разный иммунологический опыт обследованных: люди старше 58 лет в большинстве случаев болели корью, так как вакцинация началась массово в 1965 г., лица в возрасте 38–57 лет уже прививались, однако они могли получить естественную бустеризацию при встрече с больными корью, поскольку снижение заболеваемости этой инфекцией в стране было постепенным. Эффект естественной бустеризации с повышением уровня антител без клинических симптомов заболевания при встрече ранее привитых с заболевшими корью описан в литературе [14]. Начиная с 2002 г., случаи кори в нашей стране регистрировались крайне редко [15], и у привитых в этот период времени не могло быть естественной бустеризации, кроме того, уровень привитых двукратно в когортах молодых взрослых мог быть недостаточным, поскольку ревакцинация против кори в стране началась только с 1996 г., что также влияет на сохранность и уровень коревых антител.

Статистически значимые различия получены в группах 20–37 лет ($p < 0,05$) и старше 58 лет ($p < 0,005$).

Таблица 3

Концентрация IgG к вирусу кори и доля лиц с незащитным уровнем антител среди медицинского и немедицинского персонала в различных возрастных группах

Показатель	20 – 37 лет	38 – 47 лет	48 – 57 лет	≥ 58 лет
	Медицинские работники – 360			
	n = 111	n = 69	n = 78	n = 102
Средняя концентрация IgG к кори, МЕ/мл	0,88±0,1○	1,1±0,14	1,26±0,13	1,88±0,12 • ○
Незащитные уровни IgG	25 / 22,5%*	9 / 13,1%*	10 / 12,8%*	1 / 0,9%*
Защитные уровни IgG	86 / 77,5%	60 / 86,9%	68 / 87,2%	101 / 99,1%
	Немедицинские работники – 103			
	n = 20	n = 30	n = 29	n = 24
Средняя концентрация IgG к кори, МЕ/мл	0,55±0,13▲	0,81±0,18	1,49±0,29	3,08±0,36 • ▲
Незащитные уровни IgG	6 / 30,0%	5 / 16,7%	3 / 10,3%	1 / 4%
Защитные уровни IgG	14 / 70,0%	25 / 83,3%	26 / 89,7%	23 / 96%
	Все обследованные – 463			
	n = 131	n = 99	n = 107	n = 126
Средняя концентрация IgG к кори, МЕ/мл	0,83±0,08^	1,01±0,11	1,32±0,12	2,11±0,13^
Незащитные уровни IgG	31 / 23,7%**	14 / 14,1%**	13 / 12,1%**	2 / 1,6%**
Защитные уровни IgG	100 / 76,3%	85 / 85,9%	94 / 87,9%	124 / 98,4%

* – $P_{x2} < 0,001$ для групп 20 – 37 лет и ≥ 58 лет; 38 – 47 и ≥ 58 лет и $P_{x2} = 0,002$ для групп 48 – 57 лет и ≥ 58 лет;

** – $P_{x2} < 0,001$ для групп 20 – 37 лет и 38 – 47 лет в сравнении с группой ≥ 58 лет; и $P_{x2} = 0,002$ для группы 48 – 57 лет в сравнении с ≥ 58 лет;

• – $t = 3,16$, $p < 0,002$;

▲ – $t = 6,61$, $p < 0,0001$;

○ – $t = 6,4$, $p < 0,0001$;

^ – $t = 8,39$, $p < 0,0001$.

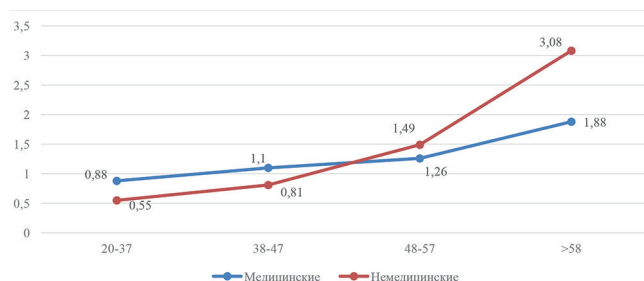


Рис. 2. Динамика средней концентрации специфических IgG антител к вирусу кори (МЕ/мл) в различных возрастных группах медицинского и немедицинского персонала

Для оценки влияния вакцинального статуса и перенесенной инфекции на сохранность коревых антител был проведен сравнительный анализ между привитыми и переболевшими (табл. 4).

Как видно из таблицы 4, в среднем значении специфических IgG к вирусу кори (0,95–1,11 МЕ/мл) среди лиц, получивших 1, 2 или 3 прививочные дозы коревой вакцины, существенной разницы не выявлено. Не имели защитного уровня антител 18,5% дважды и 17,0% трижды привитых сотрудников. Напротив, у всех работников, перенесших корь в анамнезе ($n = 19$), был зафиксирован защитный иммунитет, а средняя концентрация антител в этой группе была максимальной (2,33 МЕ/мл),

что согласуется с представлениями о длительном постинфекционном иммунитете. Группа лиц без документальных данных о прививках ($n = 158$), характеризующаяся более старшим средним возрастом (55 лет), также демонстрировала высокие показатели средней величины титров (1,84 МЕ/мл) и низкую долю незащищенных (5,7%), что, вероятно, связано с наличием постинфекционного иммунитета у тех из них, кто переболел ранее корью, но сведения об этом не сохранились.

Выявление значительной доли серонегативных лиц среди дважды и трижды привитых является клинически значимой проблемой, требующей практического решения. Для оценки возможности коррекции данного состояния было проведено интервенционное исследование. Из 237 сотрудников, вакцинированных 2 или 3 дозами коревой вакцины, у 43 человек (18,1%) уровень антител был ниже защитного ($< 0,18$ МЕ/мл). Из них 11 человек (средний возраст $31,9 \pm 2,6$ года), ранее вакцинированных дважды или трижды, согласились получить дополнительную (бустерную) дозу живой коревой вакцины («Микроген», Россия). Все участники подписали информированное добровольное согласие на участие в исследовании. 8 участникам была введена 3-я доза, 3 – 4-я. Все обследуемые хорошо перенесли вакцинацию. Через 4 недели после

Таблица 4

**Влияние вакцинального анамнеза и перенесенной инфекции на уровень
гуморального иммунитета к кори**

Показатель	Количество прививок от кори			Нет данных о вакцинации	Болезнь корью
	1	2	3		
n	48	184	53	158	19
Средняя концентрация IgG к кори, МЕ/мл	0,98±0,16*	0,95±0,07 [†]	1,11±0,16°	1,84±0,12 [^]	2,33±0,31 ^{•°}
Средний возраст (лет) (M±m)	49±3,3	40±1,6	42±3,4	55±1,9	60±3,5
Незащитные уровни IgG	7 / 14,6%**	34 / 18,5%**	9 / 17%**	9 / 5,7%**	0 / 0**
Защитные уровни IgG	41 / 85,4%	150 / 81,5%	44 / 83%	149 / 94,3%	19 / 100%
Низкие уровни IgG	24 / 50%	87 / 47,3%	26 / 49,1%	47 / 29,7%	2 / 10,5%
Средние уровни IgG	15 / 31,3%	58 / 31,5%	15 / 28,3%	72 / 45,6%	13 / 68,4%
Высокие уровни IgG	2 / 4,1%	5 / 2,7%	3 / 5,7%	30 / 19%	4 / 21,1%

** — $P_{x2} < 0,05$ для групп 1 прививка и нет данных; 2 прививки и болел; 3 прививки и нет данных и $P_{x2} < 0,001$ для групп 2 прививки и нет данных;

* — $t = 4,3$, $p < 0,0001$ (1 прививка и нет данных);

• — $t = 3,87$, $p < 0,001$ (1 прививка и болел);

[^] — $t = 6,41$, $p < 0,0001$ (2 прививки и нет данных);

[†] — $t = 4,34$, $p < 0,0001$ (2 прививки и болел);

[°] — $t = 3,65$, $p < 0,001$ (3 прививки и нет данных);

[°] — $t = 3,5$, $p < 0,001$ (3 прививки и болел)

вакцинации оценивалась концентрация специфических IgG.

После введения бустерной дозы была зафиксирована положительная динамика уровня антител. В группе, получившей 3-ю дозу ($n = 8$), средняя концентрация IgG достоверно увеличилась с $0,02 \pm 0,02$ МЕ/мл до $0,56 \pm 0,19$ МЕ/мл ($p = 0,027$, парный t -критерий Стьюдента), достигнув защитного уровня. В группе, получившей 4-ю дозу ($n = 3$), также наблюдался рост уровня антител (с 0 до $0,63 \pm 0,41$ МЕ/мл), однако ввиду малой численности подгруппы оценка статистической значимости не проводилась. В целом, сероконверсия или значимый рост титра были достигнуты у 10 из 11 участников (90,9%).

У 1 сотрудника (женщина, 30 лет) после 3-й дозы вакцины от кори концентрация IgG осталась равной 0, так же, как и до введения бустерной дозы. Вероятно, данный случай можно расценить как генетическую неответчаемость, или невосприимчивость к вакцине.

Обсуждение

Результаты проведенного исследования согласуются с данными российских и зарубежных авторов, демонстрирующими актуальную проблему, — снижение поствакцинального иммунитета против кори среди взрослого населения, в том числе в группах профессионального риска [7–13]. Это подчеркивает необходимость обеспечения и поддержания защиты против кори за счет вакцинации, в том числе дополнительных доз вакцины.

Выявленная высокая доля сотрудников с незащитным титром в группе 48–57 лет (12,1%) свидетельствует о необходимости пересмотреть действующие методические указания по серомониторингу (МУ 3.1.2943-11), поскольку индикаторные группы для кори в них ограничены возрастом 40–49 лет.

Практическим выходом нашего исследования стала оценка эффективности дополнительной вакцинации для лиц с отсутствием иммунитета после полноценной двукратной иммунизации. Введение дополнительных 3-х и 4-х доз в 90,9% случаев (10 из 11) привело к сероконверсии или росту концентрации антител, последнее указывает на вторичный характер ответа и может свидетельствовать об индивидуальных особенностях иммунного ответа на стандартную дозу коревой вакцины и необходимость изучения иммунного статуса таких реципиентов. Однако случай полного отсутствия ответа на 3-ю дозу вакцины может свидетельствовать о генетической неответчаемости и важности углубленного иммуногенетического обследования таких лиц.

Ограничения исследования

Следует отметить ограничения нашего исследования. Оно является одноцентровым поперечным исследованием (срезом), что исключает выводы о долгосрочной динамике иммунитета. Интерпретация данных по некоторым подгруппам (например, немедицинский персонал молодого возраста и лица, перенесшие корь) ограничена их малой численностью. Тем не менее, полученные результаты убедительны.

тельно демонстрируют общие закономерности — снижение защиты от кори среди взрослых, обосновывая необходимость внедрения регулярного серологического мониторинга и расширения возрастных когорт для него, а также дальнейших исследований для обоснования возрастных ревакцинаций.

Выводы

1. В коллективе инфекционного центра выявлена значительная (12,9%) группа риска по кори, представленная сотрудниками, не имеющими защитного уровня антител, наиболее уязвимой является молодежь 20 — 37 лет.

2. Профессиональная деятельность в условиях инфекционного стационара и контакт с больными корью не являются фактором, повышающим напряженность противокоревой иммунитет.

3. Доля лиц с незащитными титрами антител во всех возрастных группах, кроме людей старше 58 лет, превышает уровень, свидетельствующий об эпидемиологическом благополучии (7%). Необходимо расширение когорт, подлежащих серомониторингу до возраста 58 лет.

4. На ограниченном числе наблюдений продемонстрирована безопасность и эффективность дополнительных ревакцинаций против кори у взрослых (введение 3-й и 4-й дозы). В то же время дополнительная бустерная доза позволяет сформировать защитный уровень антител не всем, что определяет необходимость иммуногенетического обследования таких пациентов.

Литература

1. European Centre for Disease Prevention and Control. Measles on the rise in the EU/EEA: considerations for public health response. 16 February 2024. Stockholm: ECDC; 2024.
2. Мамаева Т.А. Оценка возрастной структуры больных корью с первичным и вторичным иммунным ответом за период 2010 — 2016 гг. в Российской Федерации / Т.А. Мамаева, Н.В. Железнова, М.А. Бичурина [и др.] // Инфекция и иммунитет. — 2020. — Т.10, №4. — С. 717 — 728.
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. Топтыгина А.П. Сопоставление гуморального иммунного ответа у взрослых, больных корью, и привитых от этой инфекции / А.П. Топтыгина, Ю.Ю. Андреев, М.А. Смердова [и др.] // Инфекция и иммунитет. — 2021. — Т.11, №3. — С. 517 — 522.
5. Белопольская М.А. Напряженность иммунитета к кори в различных группах населения / М.А. Белопольская, Т.Д. Григорьева, В.Ю. Аврутин, Д.В. Потанина [и др.] Журнал инфектологии. — 2020. — Т.12, №1. — С. 80-84.
6. Robert A, Suffel AM, Kucharski AJ. Long-term waning of vaccine-induced immunity to measles in England: a mathematical modelling study. *Lancet Public Health*. 2024 Oct;9(10):766-775.
7. Bianchi FP, Stefanizzi P, Trerotoli P, Tafuri S. Sex and age as determinants of the seroprevalence of anti-measles IgG

among European healthcare workers: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine*. 2022 May 20;40(23):3127-3141.

8. Choi S, Chung J-W, Chang YJ, et al. Lesson from a Measles Outbreak among Healthcare Workers in a Single Hospital in South Korea: The Importance of Knowing the Prevalence of Susceptibility. *Vaccines*. 2023 Sep 20;11(9):1505.

9. Camilloni B, Stracci F, De Lio MC, et al. Measles immunity in healthcare workers of an Italian hospital. *Journal of Infection and Public Health*. 2020 Aug;13(8):1123-1125.

10. Kim C-J, Bae J-Y, Jun K-I. Risk of Absence of Measles Antibody in Healthcare Personnel and Efficacy of Booster Vaccination. *Vaccines (Basel)*. 2021 May 12;9(5):501.

11. Кригер Е.А. Гуморальный иммунитет к кори у медицинских работников / Е.А. Кригер, О.В. Самодова // Инфекция и иммунитет. — 2021. — Т.11, №3. — С. 523 — 529.

12. Костинов М.П. Возрастные особенности иммунитета к вирусу кори у работников крупного больничного комплекса мегаполиса / М.П. Костинов, Н.Н. Филатов, П.И. Журавлев, Л.С. Гладкова [и др.] // Пульмонология. — 2018. Т.28, №6. — С. 701 — 707.

13. Локоткова А.И. Противокоревой иммунитет у медицинских работников г. Казани / А.И. Локоткова, Г.Р. Хасанова, Э.Х. Мамкеев // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2021. — Т.26, №4. — С. 166 — 173.

14. Fappani C, Gori M, Canuti M, Terraneo M, Colzani D, Tanzi E, Amendola A, Bianchi S. Breakthrough Infections: A Challenge towards Measles Elimination? *Microorganisms*. 2022 Aug 4;10(8):1567.

15. О санитарно-эпидемиологической обстановке в Российской Федерации в 2010 году: Государственный доклад. — М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2011. — 431 с.

References

1. European Centre for Disease Prevention and Control. Measles on the rise in the EU/EEA: considerations for public health response. 16 February 2024. Stockholm: ECDC; 2024.
2. Mamaeva T.A., Zheleznova N.V., Bichurina M.A. [et al.]. *Infektsiya i immunitet*. 2020; 10(4): 717-728 (in Russian).
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. Topygina A.P., Andreev Yu.Yu., Smerdova M.A. [et al.]. *Infektsiya i immunitet*. 2021; 11(3): 517-522 (in Russian).
5. Belopol'skaya M.A., Grigor'eva T.D., Avrutin V.Yu., Potanina D.V. [et al.]. *Zhurnal infektologii*. 2020; 12(1): 80-84 (in Russian).
6. Robert A, Suffel AM, Kucharski AJ. Long-term waning of vaccine-induced immunity to measles in England: a mathematical modelling study. *Lancet Public Health*. 2024 Oct;9(10):766-775.
7. Bianchi FP, Stefanizzi P, Trerotoli P, Tafuri S. Sex and age as determinants of the seroprevalence of anti-measles IgG among European healthcare workers: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine*. 2022 May 20;40(23):3127-3141.
8. Choi S, Chung J-W, Chang YJ, et al. Lesson from a Measles Outbreak among Healthcare Workers in a Single Hospital in South Korea: The Importance of Knowing the Prevalence of Susceptibility. *Vaccines*. 2023 Sep 20;11(9):1505.
9. Camilloni B, Stracci F, De Lio MC, et al. Measles immunity in healthcare workers of an Italian hospital. *Journal of Infection and Public Health*. 2020 Aug;13(8):1123-1125.
10. Kim C-J, Bae J-Y, Jun K-I. Risk of Absence of Measles Antibody in Healthcare Personnel and Efficacy of Booster Vaccination. *Vaccines (Basel)*. 2021 May 12;9(5):501.

11. Krieger E.A., Samodova O.V. Infektsiya i immunitet. 2021; 11(3): 523-529 (in Russian).
12. Kostinov M.P., Filatov N.N., Zhuravlev P.I., Gladkova L.S. [et al.]. Pul'monologiya. 2018; 28(6): 701-707 (in Russian).
13. Lokotkova A.I., Khasanova G.R., Mamkeev E.Kh. Epidemiologiya i infektsionnyye bolezni. 2021; 26(4): 166-173 (in Russian).
14. Fappani C, Gori M, Canuti M, Terraneo M, Colzani D, Tanzi E, Amendola A, Bianchi S. Breakthrough Infections: A Challenge towards Measles Elimination? Microorganisms. 2022 Aug 4;10(8):1567.
15. O sanitarno-epidemiologicheskoy obstanovke v Rossijskoj Federacii v 2010 godu: Gosudarstvennyj doklad. — M.: Federalnyj centr gigieny i epidemiologii Rospotrebnadzora, 2011. — 431 s.

Авторский коллектив:

Фомичев Виталий Игоревич — аспирант научно-исследовательского отдела вакцинопрофилактики и поствакцинальной патологии; заведующий консультативно-диагностическим центром — врач-аллерголог-иммунолог Федерального научно-клинического центра инфекционных болезней; тел.: 8(812)670-01-11, e-mail: fomichev-00@mail.ru

Голева Ольга Владимировна — старший научный сотрудник научно-исследовательского отдела экспериментальной медицинской вирусологии, молекулярной генетики и биобанкинга Федерального научно-клинического центра инфекционных болезней, к.б.н., тел.: 8(812)234-07-40, e-mail: golev.ao@mail.ru

Иозефович Ольга Витальевна — научный сотрудник научно-исследовательского отдела вакцинопрофилактики и поствакцинальной патологии; заведующий кабинетом иммунопрофилактики — врач-педиатр; врач-инфекционист Федерального научно-клинического центра инфекционных болезней, к.м.н.; тел.: 8(812)670-01-11, e-mail: olia004@yandex.ru

Ратников Вячеслав Альбертович — и.о. генерального директора Федерального научно-клинического центра инфекционных болезней; профессор кафедры лучевой диагностики Санкт-Петербургского государственного университета, д.м.н., профессор; тел.: 8(812) 234-17-71, e-mail: dr.ratnikov@mail.ru

Самойлова Ирина Геннадьевна — главный врач Федерального научно-клинического центра инфекционных болезней; доцент кафедры общественного здоровья, экспертизы временной нетрудоспособности, качества медицинской помощи и управления здравоохранением Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, д.м.н.; тел.: 8(812)-234-12-67, e-mail: klinika@fnkcib.ru

Романова Лариса Владимировна — заведующий отделом эпидемиологии Головного центра гигиены и эпидемиологии; e-mail: Romanova.larisa2009@yandex.ru

Тихомирова Ксения Кирилловна — младший научный сотрудник научно-исследовательского отдела вакцинопрофилактики и поствакцинальной патологии Федерального научно-клинического центра инфекционных болезней; ассистент кафедры инфекционных заболеваний у детей ФП и ДПО Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета; тел.: 8(812)234-68-55, e-mail: tihksen@mail.ru



КЛИНИКО–ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЙ ВЕРХНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ В ОРГАНИЗОВАННЫХ КОЛЛЕКТИВАХ

С.М. Прокопенко¹, А.А. Кузин¹, А.Е. Зобов¹, Ж.В. Бузицкая², М.К. Ерофеева², М.А. Стукова², И.А. Матяж¹, Ю.И. Ляшенко¹

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

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

Clinical and epidemiological characteristics of acute upper respiratory tract infections in organized collectives

S.M. Prokopenko¹, A.A. Kuzin¹, A.E. Zobov¹, Zh.V. Buzitskaya², M.K. Erofeeva², M.A. Stukova², I.A. Matyazh¹, Yu.I. Lyashenko¹

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

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

Резюме

Цель: изучить клинико-эпидемиологические особенности острых респираторных инфекций верхних дыхательных путей у лиц из числа организованного воинского коллектива на начальных этапах его формирования для целей повышения качества противоэпидемической защиты.

Задачи: определить структуру возбудителей острых респираторных инфекций верхних дыхательных путей, оценить частоту клинических симптомов при различных этиологических вариантах заболевания, провести сравнительный анализ клинических проявлений и предложить клинические ориентиры дифференциальной этиологической диагностики острых респираторных инфекций верхних дыхательных путей на начальных этапах формирования организованного воинского коллектива.

Материалы и методы: проанализированы клинические, эпидемиологические и лабораторные данные 287 пациентов, обратившихся за медицинской помощью по поводу заболевания острых респираторных инфекций верхних дыхательных путей. Этиологию заболевания определяли методом мультиплексной полимеразной цепной реакции и классических бактериологических исследований, по результатам чего были сформированы группы в соответствии с видом выделенных возбудителей. Для каждой группы рассчитаны частоты встречаемости клинических симптомов.

Результаты: 221 случай (77,0 %) соответствовал моноинфекциям, 66 (23,0 %) — ко-инфекциям. Наиболее частыми возбудителями были риновирус (28,6 %) и вирус гриппа В (11,5 %). Риновирусная инфекция характеризовалась преобладанием катарального синдрома (ринорея $75,6 \pm 4,7\%$, фарингит $65,9 \pm 5,1\%$) при низкой частоте лихорадки ($12,2 \pm 3,7\%$). При заболевании, вызванном гриппом В и аденовирусами, чаще выявлялись лихорадка ($36,4 \pm 8,8\%$ и $40,0 \pm 10,7\%$ соответственно) и кашель ($78,8 \pm 7,1\%$ и $80,0 \pm 8,9\%$ соответственно). Метапневмовирус и респираторно-синцитиальный вирус прояв-

Abstract

Aim: to study the clinical and epidemiological features of acute respiratory infections of the upper respiratory tract in individuals from an organized military unit at the initial stages of its formation in order to improve the quality of anti-epidemic protection.

Research objectives: to determine the structure of the causative agents of ARI of the upper respiratory tract, to assess the frequency of clinical symptoms in various etiological variants of the disease, to conduct a comparative analysis of clinical manifestations, and to propose clinical guidelines for the differential etiological diagnosis of acute respiratory infections of the upper respiratory tract at the initial stages of the formation of an organized military unit.

Materials and methods: clinical, epidemiological, and laboratory data of 287 patients who sought medical care for upper respiratory tract infections were analyzed. The etiology of the disease was determined using multiplex PCR and classical bacteriological studies, and the results were used to form groups based on the type of isolated pathogens. The frequencies of clinical symptoms were calculated for each group.

Results: 221 cases (77.0 %) were monoinfections, and 66 cases (23.0 %) were co-infections. The most common pathogens were rhinovirus (28.6 %) and influenza B virus (11.5 %). Rhinovirus infection was characterized by a predominance of catarrhal syndrome (rhinorrhea $75.6 \pm 4.7\%$, pharyngitis $65.9 \pm 5.1\%$) with a low frequency of fever ($12.2 \pm 3.7\%$). In cases of influenza B and adenovirus infections, fever ($36.4 \pm 8.8\%$ and $40.0 \pm 10.7\%$, respectively) and cough ($78.8 \pm 7.1\%$ and $80.0 \pm 8.9\%$) were more common.

Metapneumovirus and respiratory syncytial virus were manifested mainly by cough. Seasonal coronaviruses were mild infections with rhinitis and pharyngitis. SARS-CoV-2 infection had a variable clinical picture without specific signs. Diseases caused by bacterial agents were characterized by more pronounced inflammatory manifestations: *Streptococcus pyogenes* — typical tonsillitis without catarrhal symptoms, *Staphylococcus aureus* — intoxication and a purulent

лялись преимущественно кашлем. Сезонные коронавирусы протекали как лёгкие инфекции с ринитом и фарингитом. Инфекция SARS-CoV-2 имела вариабельную клиническую картину без специфических признаков. Заболевания, вызванные бактериальными агентами, характеризовались более выраженными воспалительными проявлениями: *Streptococcus pyogenes* — типичной ангиной без катаральных симптомов, *Staphylococcus aureus* — интоксикацией и гнойным компонентом. При ко-инфекциях отмечалось сочетание симптомов.

Выводы: клинические проявления острых респираторных инфекций верхних дыхательных путей у членов организованных коллективов могут характеризоваться определёнными симптомокомплексами, обусловленными этиологией заболевания, что позволяет использовать их для предварительной дифференциальной диагностики в условиях ограниченной лабораторной доступности.

Ключевые слова: противоэпидемическая защита, острые респираторные инфекции верхних дыхательных путей, дифференциальная диагностика, клинико-эпидемиологический подход, организованные воинские коллективы.

Введение

Острые респираторные инфекции верхних дыхательных путей (ОРИ ВДП) остаются одной из ведущих причин заболеваемости в организованных коллективах, таких как детские образовательные учреждения, воинские подразделения и промышленные группы, где повышенная плотность контактов и замкнутые помещения способствуют активной эпидемической передаче возбудителей. Особенностью группы ОРИ ВДП является весьма широкий спектр этиологических агентов, включая вирусы (аденовирус, риновирус, SARS-CoV-2, грипп, парагрипп, метапневмовирус, респираторно-синцитиальный вирус, сезонные коронавирусы OC43 и E229) и бактерии (*Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae*, *Chlamydia spp.*, *Legionella pneumophila* и др.), часто протекающие в форме микст-инфекций, что усиливает клиническую тяжесть и изменяет эпидемиологические паттерны. В свою очередь, в контексте противоэпидемической защиты организованных коллективов отдельные симптомы и симптомокомплексы ОРИ ВДП, характерные для определённого возбудителя, могут стать достаточно эффективным инструментом дифференциальной диагностики, позволяющим проводить таргетированную экстренную профилактику и санитарно-противоэпидемические (профилактические) мероприятия (особенно при отсутствии доступа к лабораторным исследованиям).

Клинические проявления вирусных моноинфекций достаточно типичны. Так, аденовирусные инфекции верхних дыхательных путей часто начи-

наются с острого фарингита, сопровождаемого выраженной ринореей, сухим или продуктивным кашлем, высокой лихорадкой до 39–40°C и конъюнктивитом, формируя классический симптомокомплекс фаринго-конъюнктивальной лихорадки; инкубационный период составляет 5–6 дней, а симптомы могут сохраняться до 2 недель, особенно в условиях коллективов с высокой восприимчивостью. Риновирус как один из основных этиологических агентов инфекционной респираторной патологии, проявляется заложенностью носа, чиханием, умеренной болью в горле, кашлем и субфебрильной лихорадкой; у RV-A-штаммов наблюдаются более тяжёлые формы с одышкой и хрипами, что усиливает передачу в организованных группах с более интенсивной эпидемической передачей [1, 2].

Conclusions: the clinical manifestations of ARI URT in members of organized groups may be characterized by certain symptom complexes, due to the etiology of the disease, which allows them to be used for preliminary differential diagnosis in conditions of limited laboratory availability.

Key words: anti-epidemic protection, acute respiratory infections of the upper respiratory tract, differential diagnosis, clinical and epidemiological approach, organized military groups.

наются с острым фарингитом, сопровождаемого выраженной ринореей, сухим или продуктивным кашлем, высокой лихорадкой до 39–40°C и конъюнктивитом, формируя классический симптомокомплекс фаринго-конъюнктивальной лихорадки; инкубационный период составляет 5–6 дней, а симптомы могут сохраняться до 2 недель, особенно в условиях коллективов с высокой восприимчивостью. Риновирус как один из основных этиологических агентов инфекционной респираторной патологии, проявляется заложенностью носа, чиханием, умеренной болью в горле, кашлем и субфебрильной лихорадкой; у RV-A-штаммов наблюдаются более тяжёлые формы с одышкой и хрипами, что усиливает передачу в организованных группах с более интенсивной эпидемической передачей [1, 2].

SARS-CoV-2 на ранних стадиях поражает верхние дыхательные пути с лихорадкой (87,9%), сухим кашлем (67,7%), усталостью, болью в горле и ринореей, часто маскируясь под банальную ОРИ ВДП, но с риском прогрессии к системным проявлениям в плотных коллективах [3, 4].

Грипп (А/Н1N1, А/Н3N2, В) отличается внезапным дебютом с ознобом, высокой лихорадкой (38–40°C), интенсивным сухим кашлем, головной болью, миалгиями, артралгиями и выраженной болью в горле, ринорея чаще всего слабо выражена, а кашель может персистировать до 2–3 недель, способствуя вторичным бактериальным осложнениям в организованных группах. Парагриппозная инфекция (типы 1–4) характеризуется постепенным нарастанием лихорадки, обильного насморка, охриплости голоса, лающего кашля и боли в горле; у взрослых преобладает трахеобронхит, а в

коллективах возможны вспышки крупноподобного синдрома, особенно в осенне-зимний период [5, 6].

ОРИ ВДП, вызванные метапневмовирусом, характеризуются преобладанием кашля, лихорадки, заложенности носа, боли в горле и одышки; симптомы развиваются через 3–6 дней после контакта, с частыми рецидивами в коллективах взрослых. В свою очередь, респираторно-синцитиальная вирусная инфекция у взрослых начинается с ринореи, першения в горле, сухого кашля и общей слабости, с возможным переходом в трахеит или бронхолит; в организованных коллективах, особенно среди военнослужащих или студентов, наблюдается сезонный подъем с атипичными формами. Сезонные коронавирусы (E229/NL63, OC43/HKU1) вызывают типичный «простудный» синдром: насморк, боль в горле, кашель, субфебрильную лихорадку и недомогание, с самоограничением за 5–7 дней; в коллективах они способствуют циркуляции перед пиком SARS-CoV-2 [7–9].

Этиологическая роль бактериальных возбудителей связана с их влиянием на увеличение выраженности симптомов при вирусно-бактериальной суперинфекции. Так, *Staphylococcus aureus* редко выступает первичным агентом ОРИ верхних путей, но часто присоединяется вторично, провоцируя фарингит с гнойным налетом, персистирующий кашель и осложнения вроде абсцессов или пневмонии; в микст-формах с вирусами симптомы усиливаются за счет токсинов и биопленок. *Streptococcus* группы А (*Str. pyogenes*) отвечает за острый бактериальный фарингит/тонзиллит с внезапной интенсивной болью при глотании, лихорадкой $>38^{\circ}\text{C}$, эритемой и отеком зева, гнойным экссудатом на миндалинах, увеличением шейных лимфоузлов и петехиями на небе; в коллективах это приводит к эпидемиям с риском ревматической лихорадки [10, 11].

Вирусно-бактериальные ко-инфекции характеризуются усилением симптомов: более высокой и длительной лихорадкой, интенсивным кашлем, повышением уровня С-реактивного белка, лейкоцитозом и продленной госпитализацией; в организованных коллективах они изменяют сезонность и повышают нагрузку на систему здравоохранения. Такие комбинации, как риновирус с бактериями, ассоциированы с одышкой и хрипами, а вирусные ко-инфекции — с атипичным течением фарингита и ринита. Эпидемиологические сдвиги в постпандемический период подчеркивают роль микст-форм в формировании эпидемиологического неблагополучия [12, 13].

Материалы и методы исследования

Данное исследование проводилось в рамках государственного задания для Научно-исследовательского института гриппа им. А.А. Смородин-

цева «Комплексная оценка иммунологических коррелятов протекции от гриппа и COVID-19 при вакцинации различных групп населения в условиях циркуляции возбудителей с высоким потенциалом генетической изменчивости» (номер темы в ЕГИСУ НИОКТР 12502040158-1). Изучены 287 пациентов (военнослужащие военной образовательной организации), у которых в период формирования нового воинского коллектива наблюдались клинические признаки ОРИ ВДП.

Этиологическая верификация возбудителей осуществлялась методом мультиплексной полимеразной цепной реакции (ПЦР) с использованием панели респираторных вирусов и бактериальных патогенов в условиях централизованной лаборатории.

Взятие образцов осуществлялось не ранее 12 ч и не позднее 4 сут от начала заболевания в случае острой респираторной инфекции верхних дыхательных путей. Отбор, хранение и транспортировка биологических образцов осуществлялись в соответствии с инструкциями (СОП) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова и Научно-исследовательского института гриппа им. А.А. Смородинцева.

При заборе мазков заполнялось направление на исследование, где отражалась следующая информация: дата забора, номер индивидуальной регистрационной карты, фамилия, имя и отчество (при наличии) участника исследования, возраст, пол, сведения о вакцинации против гриппа и COVID-19, дата заболевания, тяжесть заболевания, клинический диагноз, эпидемиологический анамнез, противовирусная терапия, наличие сопутствующих хронических заболеваний. Кроме того, в направлении отражалась информация о доставке образца, в том числе дата и время доставки, соответствие требованиям доставки.

Все полученные образцы были исследованы на наличие генетического материала вируса гриппа типов А и В, респираторно-синцитиального вируса, риновируса, метапневмовируса, вируса парагриппа 1, 2, 3 и 4 типов, сезонных коронавирусов штаммов OC 43, HKU-1, NL-63, 229E, аденовируса групп В, С и Е, бокавируса, нового коронавируса SARS-CoV-2 с помощью ПЦР в режиме реального времени. ПЦР-диагностика и молекулярно-генетические исследования для выявления генетического материала вируса гриппа типа А, В, субтипа H1pdm09 (пандемического) гриппа А, нового коронавируса SARS-CoV-2, а также генетического материала вирусов, вызывающих острые респираторные заболевания (респираторно-синцитиальный вирус, риновирусы, метапневмовирус, вирусы парагриппа 1, 2, 3 и 4 типов, коронавирусы, аденовирусы групп В, С и Е, бокавирус) проводились в соответствии со стандартными методиками.

Всего проанализировано 287 случаев ОРИ ВДП, из которых 221 (77,0%) соответствовали моноинфекциям, а 66 (23,0%) — ко-инфекциям (с участием 2 и более возбудителей, включая сочетания вирусов и бактерий).

Сбор клинических данных включал регистрацию температуры тела, жалоб и объективных симптомов, в том числе характера кашля (сухой/продуктивный), наличия ринореи, заложенности носа, фарингита, боли в горле, конъюнктивита, а также других симптомов (головная боль, миалгии, диспепсические проявления и др.).

Анализ клинических проявлений проводился отдельно для каждой этиологической группы.

Для формирования базы данных и графической обработки результатов применялась программа MS Excel 2016. Статистический анализ проводился с помощью программы SPSS Statistics 17.0 и программного модуля «Анализ данных» программы MS Excel 2016.

Средние выборочные значения количественных признаков представлялись в виде $M \pm m$, где M — среднее арифметическое, а m — стандартное отклонение. Для статистической обработки полученных данных использовались методы описательной статистики, степень диагностической информативности симптомов в аспекте конкретных возбудителей определяли при помощи критерия χ^2 . Различия принимались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Исследование выполнено с соблюдением принципов биомедицинской этики. Все пациенты дали информированное добровольное согласие на участие, персональные данные были анонимизированы.

Результаты исследования

Распределение возбудителей

В исследуемой группе ($n=287$) преобладали риновирусные инфекции (28,6%). Далее по частоте следовали вирус гриппа В (11,5%), аденовирус (7,0%), *Staphylococcus aureus* (7,0%), сезонные коронавирусы E229/NL63 (6,3%), метапневмовирус (3,8%) и SARS-CoV-2 (3,5%).

Менее часто регистрировались респираторно-синцитиальный вирус (2,1%), вирус гриппа А (1,4%), вирусы парагриппа (2,8%), сезонные коронавирусы OC43/НКУ1 (1,4%) и *Streptococcus pyogenes* (1,7%).

Ко-инфекции выявлены у 66 пациентов (23,0%). Наиболее частыми сочетаниями были SARS-CoV-2 + *Staphylococcus aureus* (12 случаев), риновирус + *Staphylococcus aureus* (14 случаев), а также вирус гриппа В + риновирус (5 случаев).

Частота клинических симптомов

Клинические проявления ОРИ ВДП различались в зависимости от этиологического агента.

Риновирусное заболевание характеризовалось преимущественно катаральным синдромом. Ринорея отмечалась в 75,6±4,7% случаев, заложенность носа — в 70,7±5,2%, фарингит/першение — в 65,9±5,1%, боль в горле — в 57,3±5,4%. Кашель встречался с умеренной частотой (сухой — 40,2±5,3%, продуктивный — 41,5±5,4%). Лихорадка $\geq 38^\circ\text{C}$ регистрировалась редко (12,2±3,7%). Системные и атипичные проявления (конъюнктивит, аносмия, диспепсические симптомы) наблюдались единично.

Аденовирусная инфекция характеризовалась более выраженной воспалительной реакцией. Лихорадка $\geq 38^\circ\text{C}$ отмечена у 40,0±10,7% пациентов. Кашель регистрировался в 80,0±8,9%, фарингит — в 85,0±8,2%. Конъюнктивит наблюдался у 15,0±7,9%, что отличает данную инфекцию от большинства других ОРИ ВДП. Дополнительно отмечалась лимфаденопатия (20,0±8,9%).

Для гриппа А и В было характерно более острое начало заболевания. Лихорадка $\geq 38^\circ\text{C}$ отмечалась у 36,4±8,8% пациентов. Сухой кашель регистрировался в 78,8±7,1% случаев, фарингит — в 69,7±8,3%. Системные проявления (головная боль — 45,5±8,6%, миалгии — 36,4±8,8%) встречались значительно чаще, чем при других вирусных ОРИ ВДП.

Клиническая картина парагриппа характеризовалась умеренной выраженностью симптомов: кашель — 62,5±17,1%, ринорея — 50,0±17,7%. Тяжёлые проявления не наблюдались.

Основным симптомом при заболевании ОРИ ВДП, вызванном метапневмовирусом, был кашель (81,8±11,5%), в том числе с хрипами (36,4±11,5%). Лихорадка $\geq 38^\circ\text{C}$ регистрировалась у 18,2±8,9% пациентов. Также отмечались ринит (54,5±15,4%) и фарингит (45,5±15,4%).

У пациентов с ОРИ ВДП, вызванной респираторно-синцитиальным вирусом, преобладала картина лёгкой респираторной инфекции: сухой кашель — 83,3±15,2%, ринит — 66,7±18,6%, лихорадка — 33,3±19,2%.

Инфекции, вызванные сезонными коронавирусами, характеризовались лёгким течением: ринит — 83,3±8,2%, фарингит — 72,2±10,9%, лихорадка $\geq 38^\circ\text{C}$ — 16,7±8,6%. Клиническая картина была сходна с риновирусной инфекцией.

При ОРИ ВДП, вызванной *Staphylococcus aureus*, отмечались признаки более выраженного воспалительного процесса; лихорадка $\geq 38^\circ\text{C}$ — 25,0±9,6%. Характерны гнойные проявления: ринит с густым отделяемым — 55,0±11,0%, фарингит — 60,0±10,9%. Симптомы интоксикации (озноб, миалгии) наблюдались у 30–40% пациентов.

При респираторной инфекции, вызванной *Streptococcus pyogenes*, отмечалась типичная картина стрептококкового тонзиллита: высокая лихорадка.

радка, выраженная боль в горле, гиперемия и налёты на миндалинах. Катаральные симптомы (кашель, ринит) отсутствовали.

Обсуждение

Полученные результаты свидетельствуют о наличии характерных клинических профилей для различных этиологических вариантов острых респираторных инфекций, что позволяет использовать их в качестве ориентиров при проведении дифференциальной диагностики в условиях ограниченной лабораторной доступности.

Риновирусная инфекция в исследуемой группе характеризовалась преобладанием катарального синдрома (ринорея, заложенность носа, фарингит) при низкой частоте лихорадки. Подобное сочетание симптомов позволяет рассматривать риновирус как наиболее вероятный этиологический агент при наличии выраженного ринита и отсутствии значимой интоксикации.

Инфекции, вызванные вирусами гриппа А и В, напротив, сопровождалась более выраженным синдромом интоксикации. Для них были характерны лихорадка, головная боль, миалгии и сухой кашель, что отличает их от других вирусных ОРВИ ВДП. Наличие высокой температуры в сочетании с системными проявлениями позволяет рассматривать грипп как наиболее вероятную причину заболевания.

Аденовирусная инфекция отличалась сочетанием фарингита и конъюнктивита, формируя характерный фарингоконъюнктивальный синдром. Выявление данного симптомокомплекса имеет диагностическое значение и может служить ориентиром для предположения аденовирусной этиологии.

Метапневмовирусная инфекция и респираторно-синцитиальный вирус характеризовались преобладанием кашлевого синдрома, нередко с хрипами, при умеренно выраженной лихорадке. Подобная клиническая картина может указывать на вовлечение нижних дыхательных путей и требует дифференциальной оценки с другими респираторными инфекциями.

Парагрипп в большинстве случаев проявлялся умеренно выраженными симптомами ОРВИ ВДП. При этом наличие лающего кашля и признаков стенозирующего ларинготрахеита является характерным диагностическим признаком.

Сезонные коронавирусы характеризовались лёгким течением с преобладанием ринита и фарингита при минимальной выраженности лихорадки, что затрудняет их дифференциальную диагностику с риновирусной инфекцией на основании клинических данных.

Бактериальные инфекции имели более выраженные воспалительные проявления. Для инфекции, вызванной *Streptococcus pyogenes*, была характерна типичная картина острого тонзиллита с выраженной болью в горле, высокой температурой и отсутствием катаральных симптомов, что имеет важное дифференциально-диагностическое значение.

Инфекция, ассоциированная с *Staphylococcus aureus*, характеризовалась более выраженной интоксикацией и наличием гнойного компонента, что следует учитывать при затяжном или атипичном течении заболевания.

Следует отметить, что наличие ко-инфекций и суперинфицирования может приводить к изменению классических клинических проявлений и формированию смешанных симптомокомплексов, что способно снижать диагностическую точность клинической оценки.

Клинические симптомы, формирующие дифференциально-диагностические симптомокомплексы ОРВИ ВДП, для целей первичной организации мероприятий противоэпидемической защиты на начальных этапах формирования организованных контингентов и в условиях недостаточности лабораторной диагностики, полученные по результатам статистической обработки данных, приведены в таблице.

Предложенный подход может быть использован в практической работе для ориентировочной оценки вероятной этиологии заболевания.

Результаты исследования представляют практическую значимость для лечебных специалистов

Таблица

Клинические симптомы, формирующие дифференциально-диагностические симптомокомплексы ОРВИ ВДП для целей первичной организации мероприятий противоэпидемической защиты организованных контингентов на начальных этапах формирования

Клинические симптомы, формирующие дифференциально-диагностический симптомокомплекс	χ^2	p	Наиболее вероятный возбудитель
Высокая лихорадка	11,772	0,008	Грипп А/В
Выраженная интоксикация	9,105	0,018	
Миалгия	8,887	0,021	
Сухой кашель	5,223	0,034	

Окончание таблицы

Клинические симптомы, формирующие дифференциально-диагностический симптомокомплекс	χ^2	p	Наиболее вероятный возбудитель
Выраженный ринит	12,018	0,007	Риновирус
Першение в горле	10,101	0,011	
Умеренный кашель	8,368	0,027	
Нормальная температура тела	5,911	0,031	
Конъюнктивит	14,097	0,017	Аденовирус
Лихорадка	8,113	0,020	
Фарингит	7,440	0,037	
Кашель с хрипами,	8,121	0,029	РС-вирус/метапневмовирус
Умеренная субфебрильная температура	5,909	0,034	
Лающий кашель	4,990	0,041	Парагрипп
Ринит	7,533	0,028	Сезонные коронавирусы
Фарингит	7,089	0,023	
Острая ангина	10,044	0,014	<i>Streptococcus pyogenes</i>
Фебрильная температура	9,227	0,019	
Отсутствие кашля	6,449	0,025	
Интоксикация	6,671	0,024	<i>Staphylococcus aureus</i>
Гнойные проявления	7,592	0,023	

первичного звена и врачей-эпидемиологов, работающих в организованных коллективах (в особенности на начальных этапах их формирования и в условиях недоступности лабораторной диагностики), позволяя повысить обоснованность клинических решений на этапе первичного осмотра и оптимизировать тактику противоэпидемической защиты.

Ограничения исследования

Выборка представлена преимущественно молодыми людьми, что может ограничить экстраполяцию результатов на другие возрастные группы. Для ряда возбудителей объём выборки был относительно небольшим, что может снижать точность оценки частот клинических проявлений. Кроме того, в некоторых случаях наличие ко-инфекций могло влиять на формирование клинической картины и затруднять интерпретацию симптомов.

Заключение

В проведённом исследовании выявлены различия в клинических проявлениях острых респираторных инфекций верхних дыхательных путей у военнослужащих на начальном этапе формирования организованного коллектива в зависимости от этиологического агента. Для каждого возбудителя определены характерные сочетания симптомов, соответствующие известным клиническим проявлениям данных инфекций.

Показано, что анализ структуры и частоты клинических проявлений позволяет выделить типичные симптомы, ассоциированные с конкретными

возбудителями. На основании полученных данных сформулированы дифференциально-диагностические симптомокомплексы для предварительной дифференциальной диагностики, основанные на статистической оценке сочетаний симптомов (лихорадка, кашель, ринит, фарингит, конъюнктивит и др.).

Применение указанных дифференциально-диагностических симптомокомплексов ОРИ ВДП не заменяет лабораторную диагностику, однако может существенно повысить точность первичной оценки пациента и обоснованность эмпирической тактики ведения, а также организовать таргетированные мероприятия противоэпидемической защиты на начальных этапах формирования организованных контингентов и в условиях недостаточности лабораторной диагностики.

Литература

1. Kunz A.N., Ottolini M. The role of adenovirus in respiratory tract infections // Current Infectious Disease Reports. — 2010. — Т. 12, № 2. — С. 81–87. — DOI: 10.1007/s11908-010-0084-5.
2. Zhang G., Ba L., Liu L. et al. Epidemiological shift and clinical characteristics of rhinovirus genotypes in acute respiratory tract infection cases in Kunming, China, from 2019 to 2023 // Frontiers in Cellular and Infection Microbiology. — 2025. — Т. 15. — Art. 1678343. — DOI: 10.3389/fcimb.2025.1678343.
3. Wang L., Wang Y., Ye D., Liu Q. Review of the 2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2) based on current evidence // International Journal of Antimicrobial Agents. — 2020. — Т. 55, № 6. — Art. 105948. — DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105948.
4. Rasool G., Khan W.A., Khan A.M. et al. COVID-19: A threat to the respiratory system // International Journal of Immunopathology and Pharmacology. — 2024. — Т. 38. — DOI: 10.1177/03946320241310307.

5. Nair H., Brooks W.A., Katz M. et al. Global burden of respiratory infections due to seasonal influenza in young children: a systematic review and meta-analysis // *The Lancet*. — 2011. — Т. 378, № 9807. — С. 1917–1930. — DOI: 10.1016/S0140-6736(11)61051-9.

6. Kim K.R., Park H., Kim D.R., Kim Y.J. Changes in epidemiology of parainfluenza virus and respiratory syncytial virus infection during COVID-19 pandemic in Korea // *Clinical and Experimental Pediatrics*. — 2022. — Т. 65, № 6. — С. 320–321. — DOI: 10.3345/cep.2021.01823.

7. Panda S., Mohakud N.K., Pena L., Kumar S. Human metapneumovirus: review of an important respiratory pathogen // *International Journal of Infectious Diseases*. — 2014. — Т. 25. — С. 45–52. — DOI: 10.1016/j.ijid.2014.03.1394.

8. Kaler J., Hussain A., Patel K. et al. Respiratory syncytial virus: a comprehensive review of transmission, pathophysiology, and manifestation // *Cureus*. — 2023. — Т. 15, № 3. — Art. e36342. — DOI: 10.7759/cureus.36342.

9. Verheul M.K., Hendriks M., de Melo C.V.B. et al. Clinical and serological characteristics of symptomatic infection with seasonal human coronaviruses OC43, HKU1, NL63, and 229E in community-dwelling older adults // *Frontiers in Virology*. — 2023. — Т. 3. — Art. 1171108. — DOI: 10.3389/fviro.2023.1171108.

10. Zamani S., Dadashi M., Bahonar S. et al. Emerging challenges in *Staphylococcus aureus* bloodstream infections // *Advances in Medicine*. — 2023. — Art. 7041159. — DOI: 10.1155/2023/7041159.

11. Elabbadi A., Voiriot G., Tristan A. et al. Lower respiratory tract infection with *Staphylococcus aureus* in sickle-cell adult patients // *Haematologica*. — 2021. — Т. 106, № 12. — С. 3236–3239. — DOI: 10.3324/haematol.2021.278827.

12. Rousogianni E., Perlepe G., Boutlas S. et al. Clinical features and outcomes of viral respiratory infections in adults during the 2023–2024 winter season // *Scientific Reports*. — 2025. — Т. 15. — Art. 35800. — DOI: 10.1038/s41598-025-19236-8.

13. Shi Y.R., Yuan K., Yue L. et al. Clinical characteristics of single human rhinovirus infection and co-infection in children // *Translational Pediatrics*. — 2025. — Т. 14, № 3. — С. 373–381. — DOI: 10.21037/tp-24-79.

References

1. Kunz AN, Ottolini M. The role of adenovirus in respiratory tract infections. *Curr Infect Dis Rep*. 2010;12(2):81–87. doi:10.1007/s11908-010-0084-5.

2. Zhang G, Ba L, Liu L, et al. Epidemiological shift and clinical characteristics of rhinovirus genotypes in acute respiratory

tract infection cases in Kunming, China, from 2019 to 2023. *Front Cell Infect Microbiol*. 2025;15:1678343. doi:10.3389/fcimb.2025.1678343.

3. Wang L, Wang Y, Ye D, Liu Q. Review of the 2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2) based on current evidence. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;55(6):105948. doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.105948.

4. Rasool G, Khan WA, Khan AM, et al. COVID-19: A threat to the respiratory system. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2024;38:3946320241310307. doi:10.1177/03946320241310307.

5. Nair H, Brooks WA, Katz M, et al. Global burden of respiratory infections due to seasonal influenza in young children: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2011;378(9807):1917–1930. doi:10.1016/S0140-6736(11)61051-9.

6. Kim KR, Park H, Kim DR, Kim YJ. Changes in epidemiology of parainfluenza virus and respiratory syncytial virus infection during coronavirus disease 2019 pandemic in Korea. *Clin Exp Pediatr*. 2022;65(6):320–321. doi:10.3345/cep.2021.01823.

7. Panda S, Mohakud NK, Pena L, Kumar S. Human metapneumovirus: review of an important respiratory pathogen. *Int J Infect Dis*. 2014;25:45–52. doi:10.1016/j.ijid.2014.03.1394.

8. Kaler J, Hussain A, Patel K, et al. Respiratory syncytial virus: a comprehensive review of transmission, pathophysiology, and manifestation. *Cureus*. 2023;15(3):e36342. doi:10.7759/cureus.36342.

9. Verheul MK, Hendriks M, de Melo CVB, et al. Clinical and serological characteristics of symptomatic infection with seasonal human coronaviruses OC43, HKU1, NL63, and 229E in community-dwelling older adults. *Front Virol*. 2023;3:1171108. doi:10.3389/fviro.2023.1171108.

10. Zamani S, Dadashi M, Bahonar S, et al. Emerging challenges in *Staphylococcus aureus* bloodstream infections: insights from coagulase typing, toxin genes, and antibiotic resistance patterns. *Adv Med*. 2023;2023:7041159. doi:10.1155/2023/7041159.

11. Elabbadi A, Voiriot G, Tristan A, et al. Lower respiratory tract infection with *Staphylococcus aureus* in sickle-cell adult patients with severe acute chest syndrome. *Haematologica*. 2021;106(12):3236–3239. doi:10.3324/haematol.2021.278827.

12. Rousogianni E, Perlepe G, Boutlas S, et al. Clinical features and outcomes of viral respiratory infections in adults during the 2023–2024 winter season. *Sci Rep*. 2025;15:35800. doi:10.1038/s41598-025-19236-8.

13. Shi YR, Yuan K, Yue L, et al. Clinical characteristics of single human rhinovirus infection and co-infection in the respiratory tract of children. *Transl Pediatr*. 2025;14(3):373–381. doi:10.21037/tp-24-79.

Авторский коллектив:

Прокопенко Сергей Митрофанович — заведующий медицинской лабораторией (учебной, особо опасных инфекций) — врач-инфекционист кафедры (общей и военной эпидемиологии) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова; тел.: +7-911-953-76-45, e-mail: psm51@mail.ru

Кузин Александр Александрович — начальник кафедры (общей и военной эпидемиологии) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН; тел.: 8(812)329-71-77, e-mail: paster-spb@mail.ru

Зобов Андрей Евгеньевич — преподаватель кафедры (общей и военной эпидемиологии) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, к.м.н., доцент; тел.: +7-950-031-84-26, e-mail: dr.andrey98@yandex.ru

Бузицкая Жанна Валерьевна — старший научный сотрудник лаборатории векторных вакцин Научно-исследовательского института гриппа им. А.А. Смородинцева, к.б.н.; тел.: 8(812)499-15-21, e-mail: janna.buzitskaya@influenza.spb.ru

Ерофеева Мариана Константиновна — руководитель лаборатории испытаний новых средств защиты от вирусных инфекций Научно-исследовательского института гриппа им. А.А. Смородинцева, д.м.н.; тел.: 8(812) 499-15-37, e-mail: mariana.erofeeva@influenza.spb.ru.

Стукова Марина Анатольевна — руководитель лаборатории векторных вакцин Научно-исследовательского института гриппа им. А.А. Смородинцева, к.б.н.; тел.: 8(812)499-15-21, e-mail: marina.stukova@influenza.spb.ru

Матяж Инга Александровна — начальник медицинской службы Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова; тел.: 8(812)292-34-20, e-mail: epid-zaschita@yandex.ru

Ляшенко Юрий Иванович — профессор кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)292-34-20



ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОСТРЫХ КИШЕЧНЫХ ИНФЕКЦИЙ У ПАЦИЕНТОВ, ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ В ИНФЕКЦИОННУЮ БОЛЬНИЦУ ДЛЯ ВЗРОСЛЫХ В 2022–2025 ГГ.

А.В. Любимова¹, М.О. Богданова^{1,2}, А.В. Сталевская^{2,3}, Т.В. Потапова^{2,3}, С.А. Гордеева^{1,2}, Е.В. Лебедева²

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

²Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина, Санкт-Петербург, Россия

³Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Epidemiological characteristics of acute intestinal infections in patients hospitalized in an adult infectious disease hospital in 2022–2025

A.V. Liubimova¹, M.O. Bogdanova^{1,2}, A.V. Stalevskaia^{2,3}, T.V. Potapova^{2,3}, S.A. Gordeeva^{1,2}, E.V. Lebedeva²

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

²Clinical Infectious Diseases Hospital named after S.P. Botkin, Saint-Petersburg, Russia

³First Saint-Petersburg State Medical University named after academician I.P. Pavlov, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Цель: выявление эпидемиологических особенностей острых кишечных инфекций среди пациентов 18 лет и старше, госпитализированных в инфекционную больницу.

Материалы и методы: проанализированы данные формы № 60/у «Журнал инфекционных болезней» пациентов, госпитализированных по поводу острых кишечных инфекций в Клиническую инфекционную больницу им. С.П. Боткина с 01.01.2022 по 31.10.2025. Этиологическую расшифровку проводили методом полимеразной цепной реакции, серологическим (реакция непрямой геммагглютинации) и бактериологическим методами. Для обработки полученных данных использовали программу Microsoft Excel.

Результаты: с 2022 г. среди поступивших пациентов с симптомами острых кишечных инфекций в Клиническую инфекционную больницу им. С.П. Боткина наблюдается рост количества случаев острых кишечных инфекций, этиология которых впоследствии была расшифрована. В структуре возбудителей острых кишечных инфекций от 73,9% до 80,4% случаев приходится на норовирус, сальмонеллу, кампилобактер и ротавирус. С декабря 2023 г. выявлен значительный рост госпитализаций пациентов с острыми кишечными инфекциями норовирусной этиологии, в 2025 г. их доля достигла 39%. Выявлено увеличение удельного веса острых кишечных инфекций смешанной этиологии с 4,5% в 2022 г. до 9,4% в 2024 г., при этом сочетания норовируса с другими микроорганизмами составили 60,3% ассоциаций. Помимо зимне-весенней сезонности, наблюдался рост поступления пациентов с острыми кишечными инфекциями вирусной этиологии в летние месяцы. Выявлена обратная корреляционная связь ($r = -0,89$) между числом поступивших пациентов и их возрастом. Максимальное количество госпитализаций наблюдалось среди лиц 18–19 лет в 2022–2023 гг. и 19–23 лет в 2024–2025 гг. Более 70% па-

Abstract

Objective: To identify current epidemiological characteristics of acute gastrointestinal infections (AGI) among patients 18 years and older hospitalized in an infectious diseases hospital.

Materials and Methods: Data from Form No. 60/u of the «Journal of Infectious Diseases» was analyzed for patients hospitalized with AGI at the Clinical Infectious Diseases Hospital named after S.P. Botkin in St. Petersburg from January 1, 2022, to October 31, 2025. Etiological determination was performed using polymerase chain reaction, serology (indirect hemagglutination assay), and bacteriology. Microsoft Excel was used to process the obtained data.

Results: Since 2022, an increase in the number of hospitalized adult patients with AGI of established etiology has been observed. In the etiological structure of acute intestinal infections, Norovirus, *Salmonella* spp., *Campylobacter* spp., and Rotavirus account for 73.9% to 80.4% of cases. Since December 2023, a dramatic increase in the number of patients admitted with acute intestinal infections of norovirus etiology has been detected; in 2025, their share reached 39%. An increase in the proportion of AGI of mixed etiology was detected from 4.5% in 2022 to 9.4% in 2024, while combinations of norovirus with other microorganisms accounted for 60.3% of associations. In addition to typical seasonality, increases in the number of patients with acute intestinal infections of viral etiology were observed in the summer months. An inverse correlation ($r = -0.89$) was observed between the number of admissions and the age of patients. The maximum number of hospitalizations was observed among individuals aged 18–19 in 2022–2023 and 19–23-year-olds in 2024–2025. More than 70% of those hospitalized with acute intestinal infections caused by campylobacter and norovirus were under 40 years of age, while the age distribution for rotavirus etiology was uniform, and for *Clostridioides difficile*, patients over 60 years of age predominated.

циентов с острыми кишечными инфекциями, вызванными кампилобактером и норовирусом, были моложе 40 лет, тогда как для ротавирусной этиологии распределение по возрасту было равномерным, а для *Clostridioides difficile* преобладали пациенты старше 60 лет.

Заключение: выявлен рост госпитализаций пациентов с острыми кишечными инфекциями, этиология которых впоследствии была расшифрована. Наблюдается обратная зависимость между возрастом пациентов и частотой госпитализаций. Основными возбудителями среди лиц молодого возраста являются кампилобактер и норовирус. Необходимо при сборе эпидемиологического анамнеза детализировать информацию об употреблении готовой пищи, включая места общественного питания, в которых она была приобретена.

Ключевые слова: острые кишечные инфекции, этиология, возрастная структура, помесечная динамика.

Введение

В России, как и во всем мире, несмотря на снижение заболеваемости острыми кишечными инфекциями (ОКИ), они продолжают занимать одну из лидирующих позиций в рейтинговой оценке экономического ущерба от инфекционных болезней. Заболеваемость ОКИ в 2022–2024 гг. сохранила тенденцию к восстановлению показателей, характерных для периода, предшествовавшего пандемии COVID-19, и составила 403,38 случаев на 100 тыс. населения в 2022 г., 441,49 в 2023 г. и 456,56 в 2024 г. (сумма острых кишечных инфекций установленной и неустановленной этиологии) [1–3]. В Санкт-Петербурге после снижения показателей заболеваемости ОКИ в 2020–2021 гг. — в период ограничительных противоэпидемических мероприятий из-за высокого распространения случаев заболевания COVID-19 — в 2022–2024 гг. наблюдается увеличение заболеваемости, в том числе и установленной этиологии. По данным официальной регистрации, инцидентность ОКИ составила 858,5 на 100 тыс. населения в 2022 г., 871,34 на 100 тыс. населения в 2023 г. и 871,95 в 2024 г., что выше показателей по Российской Федерации почти в 2 раза. Удельный вес ОКИ среди взрослого населения (18 лет и старше) увеличился с 37,6% в 2022 г. до 42,8% в 2024 г. [4–6]. В мегаполисе активность эпидемического процесса поддерживается за счет высокой плотности и социальной активности населения, интенсивных миграционных процессов, развитой сети торговли и общественного питания с завозом продуктов с других территорий и использованием труда мигрантов с недостаточной гигиенической подготовкой, многокилометровых сетей трубопроводов централизованного водоснабжения и канализации с различной степенью износа, частого неконтролируемого применения антибиотиков и дезинфицирующих средств. Указанные факторы способствуют

Conclusion: An increase in hospitalizations of patients with AGI, whose etiology was subsequently elucidated, has been identified. An inverse relationship between patient age and hospitalization rate is observed. The main causative agents among young adults are *Campylobacter* and *Norovirus*. When collecting the epidemiological history, it is necessary to detail information on the consumption of ready-to-eat meals, including the public catering establishments where they were purchased.

Key words: acute gastrointestinal infections, etiology, age structure, monthly dynamics.

появлению в мегаполисе широкого спектра гетерогенных возбудителей ОКИ и создают условия для их интенсивной циркуляции и изменчивости [7]. Таким образом, острые кишечные инфекции в Санкт-Петербурге остаются приоритетной проблемой в области профилактики, в том числе среди взрослого населения.

Цель исследования — выявление эпидемиологических особенностей ОКИ среди пациентов 18 лет и старше, госпитализированных в Клиническую инфекционную больницу (КИБ) им. С.П. Боткина.

Материалы и методы исследования

Проанализированы данные формы № 60/у «Журнал инфекционных болезней» пациентов, госпитализированных по поводу ОКИ в КИБ им. С.П. Боткина в период с 01.01.2022 по 31.10.2025. Обработка полученных данных проводилась с помощью компьютерной программы Excel 2010 (Windows 10).

Для верификации этиологии ОКИ у пациентов проводился однократный забор фекалий на сроках не позднее 3-го дня от начала заболевания и в 1-е сутки пребывания в стационаре. Исследование биологического материала от пациентов проводили методами серологическим (реакция непрямой гемагглютинации) и бактериологическим (фекалии (нативный материал в контейнере, в исключительных случаях фекальный или ректальный мазок) определение токсинов *C. difficile* A и B в кале методом фермент-связанного флюоресцентного анализа, а также методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с гибридационно-флюоресцентной детекцией «АмплиСенс® ОКИ скрин-FL» (Россия)). Данная тест-система использовалась у всех пациентов с симптомами ОКИ, так как она позволяет выделить ДНК (РНК) сразу нескольких микроорганизмов: бактерий рода *Шигелла*

(*Shigella spp.*) и энтероинвазивных *E. coli* (EIEC), Сальмонелла (*Salmonella spp.*) и термофильных кампилобактерий (*Campylobacter spp.*), аденовирусов группы F (Adenovirus F) и РНК ротавирусов группы А (Rotavirus A), норовирусов 2-го генотипа (Norovirus 2-й генотип), астровирусов. Также для вспомогательной детекции микроорганизмов использовались ПЦР-тест системы: АмплиСенс Эшерихиозы-FL, ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора, Россия, РеалБест-ОКИ РНК Rotavirus A/ Astrovirus, АО «Вектор-Бест», Россия, РеалБест-ОКИ РНК Norovirus GI/GII, АО «Вектор-Бест», Россия, РеалБест-ОКИ ДНК Adenovirus F/ Salmonella spp., АО «Вектор-Бест», Россия, РеалБест-ОКИ ДНК Campylobacter spp. (термофильная группа)/Shigella spp. и EIEC, АО «Вектор-Бест», Россия, АмплиСенс® Yersinia enterocolitica/pseudotuberculosis-FL, ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора, Россия. Для выполнения бактериологических исследований использовались коммерческие готовые питательные среды в чашках Петри, а также приготовленные чашки Петри с питательной средой непосредственно в лаборатории из дегидратированной среды в соответствии с инструкцией производителя. Для обеспечения оперативной передачи информации о пациенте территориальным органам, уполномоченным осуществлять федеральный государственный санитарно-эпидемиологический надзор, каждый лабораторно подтвержденный случай ОКИ в КИБ им. С.П. Боткина регистрировался в журнале учета инфекционных заболеваний через информационную систему Санкт-Петербурга.

Результаты исследования

В 2022 г. в КИБ им. С.П. Боткина госпитализированы 1366 пациентов с ОКИ установленной этиологии, в 2023 г. число госпитализированных увеличилось в 2,6 раза и составило 3570 человек, в 2024 г. еще в 1,7 раз — 6078 человек, за 10 месяцев 2025 г. — 5427 человек. Для сравнения в доковидный 2019 г. поступили 2942 пациентов с ОКИ установленной этиологии, а в 2020 г. — 1521 [8]. Отчасти это может быть связано с увеличением госпитализаций больных с ОКИ, как установленной, так и неустановленной этиологии. Удельный вес пациентов, госпитализированных в КИБ им. С.П. Боткина с острыми кишечными инфекциями различной этиологии, от общего количества острых кишечных инфекций данной этиологии, зарегистрированных среди жителей Санкт-Петербурга, увеличился в 2024–2025 гг., по сравнению с 2023 г. (рис. 1).

При анализе этиологической структуры ОКИ установленной этиологии было выявлено, что в 2022–2024 гг. этиологическая структура ОКИ у пациентов, поступивших в КИБ им. С.П. Боткина, была одинаковой — большая часть (от 73,9% до 80,4%) была обусловлена 4 распространенными возбудителями (по убыванию): норовирус, сальмонелла, кампилобактер, ротавирус (табл. 1, рис. 2). Удельный вес ОКИ смешанной этиологии составил от 4,5% в 2022 г. до 9,4% в 2024 г. Наиболее частыми были сочетания норовируса с другими микроорганизмами — 60,3% от общего количества ассоциаций: сочетание норовируса и ротавируса было выявлено в 22,3%, норовируса и кампилобактера — в 20,4% ассоциаций.

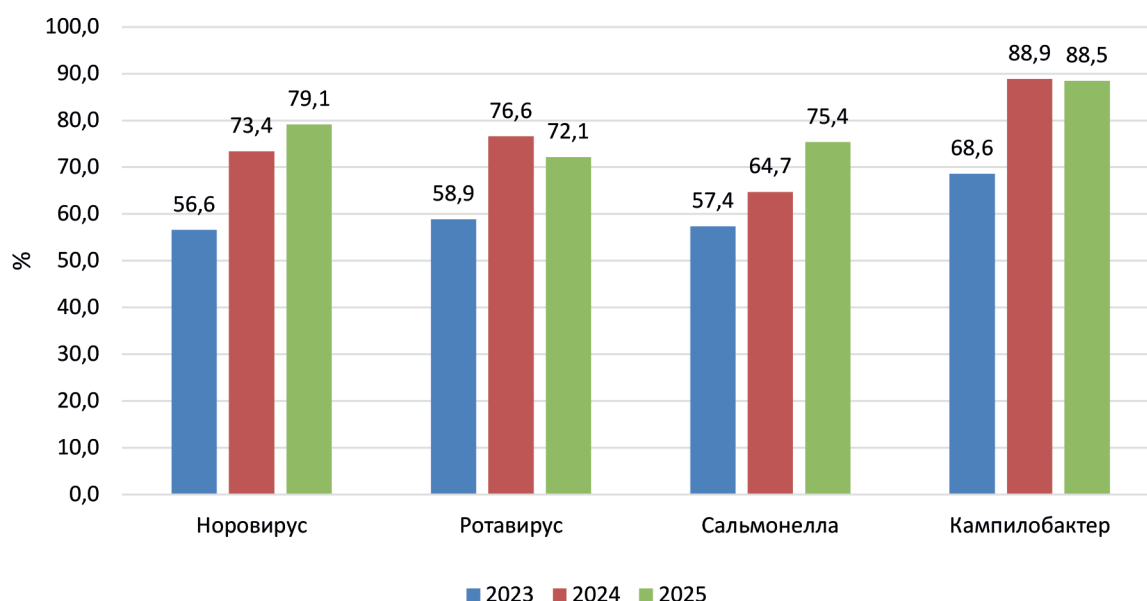


Рис. 1. Удельный вес пациентов, госпитализированных в КИБ им. С.П. Боткина с острыми кишечными инфекциями различной этиологии, от общего количества острых кишечных инфекций данной этиологии, зарегистрированных среди жителей Санкт-Петербурга

Таблица 1

Численность пациентов с острыми кишечными инфекциями разной этиологии, поступивших в КИБ им. С.П. Боткина в 2022–2025 гг.

Этиология	2022	2023	2024	2025 (10 мес.)
Сальмонелла	376	987	1232	841
Норовирус	363	781	1642	2116
Кампилобактер	238	659	998	653
Ротавирус	180	442	785	383
Условно-патогенная микрофлора	63	216	285	464
Смешанная этиология	61	206	571	374
Астровирус	27	89	102	55
<i>Clostridioides difficile</i>	21	70	214	365
Шигелла	15	76	172	125
Иерсиния	6	32	26	11
Эшерихия	4	5	11	15
Аденовирус	0	0	40	24
Смешанная этиология	61	206	571	374

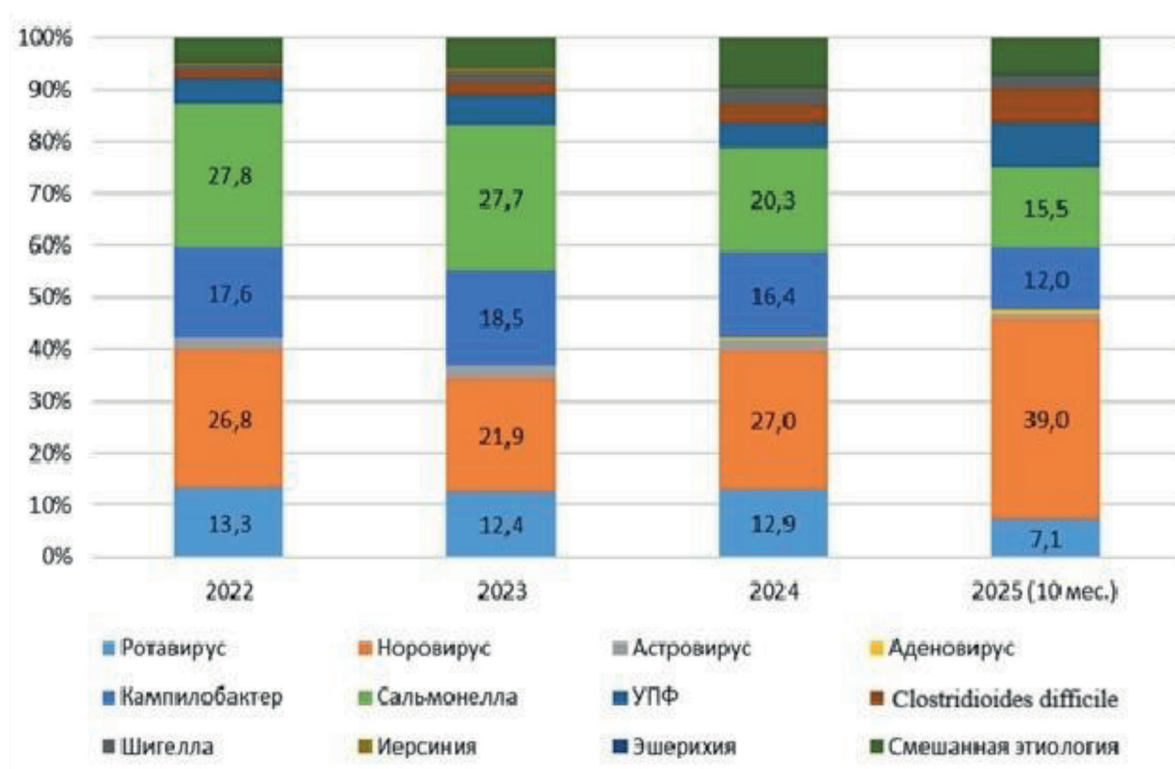


Рис. 2. Этиологическая структура ОКИ установленной этиологии госпитализированных в КИБ им. С.П. Боткина с симптомами острых кишечных инфекций по годам

Обращает на себя внимание то, что в 2025 г. наблюдается резкое увеличение госпитализаций пациентов с норовирусной инфекцией. Рост числа госпитализированных с ОКИ этой этиологии начался в декабре 2024 г. и продолжался по май 2025 г. Кроме того, увеличение числа госпитализированных также наблюдались в июле 2024 г.

и августе 2025 г., что является не характерным для обычной сезонности норовирусной инфекции — в холодное время года с октября по март [9]. Такое же нехарактерное увеличение числа госпитализаций в теплое время года наблюдалось и для ОКИ ротавирусной этиологии — июнь в 2023 и 2024 гг. и пролонгация сезонного подъема до мая 2025 г.

Для ОКИ сальмонеллезной и шигеллезной этиологии наблюдались типичные подьёмы числа госпитализированных в летне-осенний период. Для ОКИ, вызванных кампилобактером, также было характерно увеличение госпитализаций в этот период года, однако в 2024 г. наибольшее число пациентов с ОКИ данной этиологии поступило в феврале. При этом 23,7% и 18,2% ОКИ были вызваны ассоциацией норовирус-кампилобактер от всех ОКИ, обусловленных кампилобактером и норовирусом соответственно (рис. 3).

Интересным оказалось возрастное распределение госпитализированных с ОКИ установленной этиологии. Возрастной диапазон составил от 18 до 104 лет. Наблюдалась обратная корреляционная связь ($r = -0,89$) между числом поступивших и возрастом пациентов. Было выявлено максимальное число госпитализированных лиц молодого возраста: так, в 2022 – 2023 гг. чаще всего госпитализировались пациенты в возрасте 18 – 19 лет, а в 2024 – 2025 гг. – 19 – 23 лет. С увеличением возраста наблюдается снижение численности госпитализированных (рис. 4).

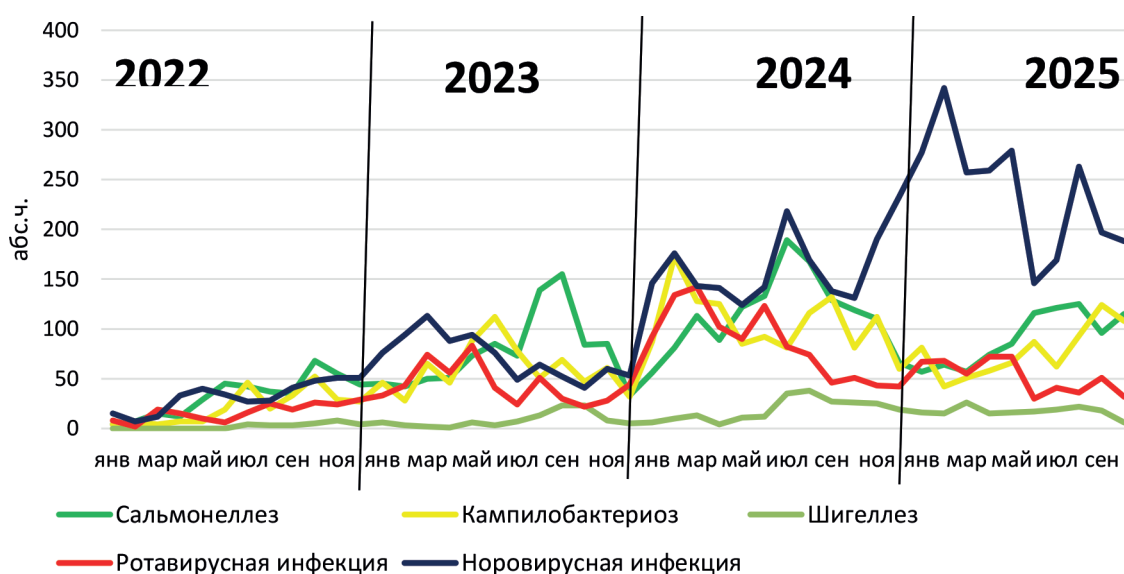


Рис. 3. Помесячная динамика госпитализации в инфекционную КИБ им. С.П. Боткина пациентов с острыми кишечными инфекциями различной этиологии

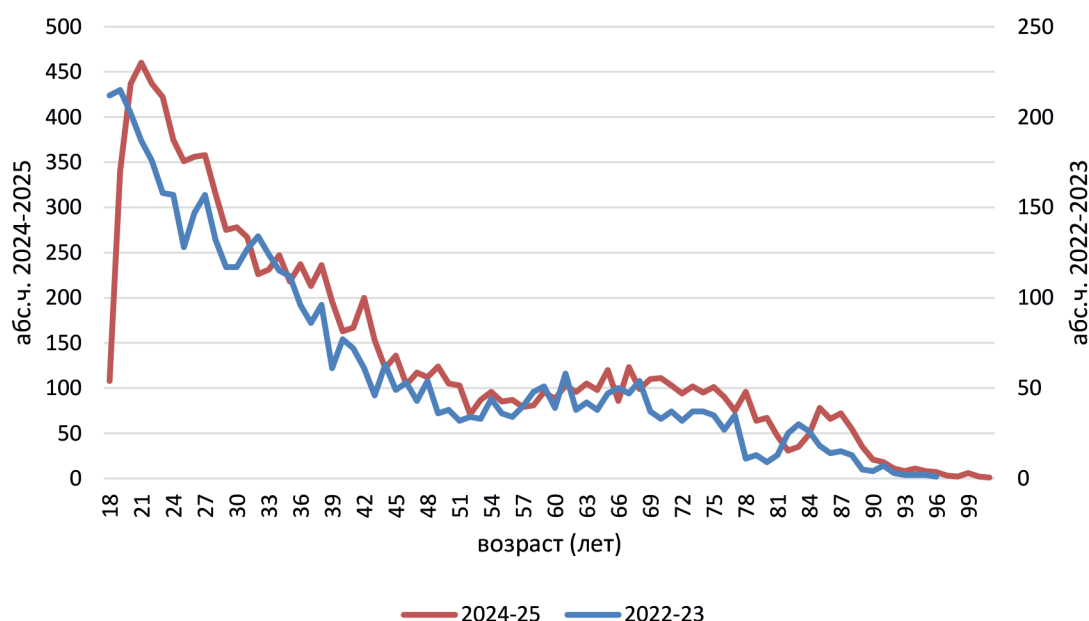


Рис. 4. Численность госпитализированных пациентов в КИБ им. С.П. Боткина с ОКИ установленной этиологии по возрасту

Преобладание лиц до 40 лет наблюдалось практически при всех этиологических агентах, обуславливающих ОКИ. При ОКИ, вызванных кампилобактером и норовирусом, лица до 40 лет составили более 70%. Исключение составили ОКИ ротавирусной этиологии, при которой все возрастные группы поступали в больницу примерно с одинаковой частотой и ОКИ, вызванных *Clostridioides difficile*, при которой большую часть пациентов составили лица старше 60 лет (рис. 5). Однако в возрастной структуре ОКИ, вызванных *Clostridioides difficile*, за последние 2 года наблюдались значительные изменения: если в 2022 – 2023 гг. удельный вес пациентов в возрасте до 40 лет составил 16,5%, то в 2024 – 2025 гг. он вырос до 47,5% ($p < 0,05$).

Обсуждение

С 2023 г. в Санкт-Петербурге наблюдался рост численности госпитализированных по поводу ОКИ. В этиологической структуре заболеваний преобладали сальмонелла, норовирус, кампилобактер, ротавирус, что не отличается от 2019 и 2020 г. (84,3% и 89,2%) [1] и соответствует общемировым данным [10]. Как основные этиологические агенты глобального спорадического и эпидемического небактериального гастроэнтерита [11] норовирусы вызывают значительную заболеваемость и смертность в развивающихся странах и порождают огромные экономические потери в развитых странах, вызывая в среднем 669 млн заболеваний и около 219 000 смертей в год во всех

возрастах во всем мире [12]. Одной из четырех основных причин диарейных заболеваний во всем мире является *Campylobacter*; диарея является наиболее распространенным пищевым заболеванием, поражающим 550 млн человек ежегодно [13]. Широкому распространению кампилобактериоза могут способствовать термостабильность возбудителя и относительно небольшая заражающая доза (от 350 до 10 000 клеток) [14]. Данные о заболеваемости ротавирусной инфекцией у взрослых отсутствуют или труднодоступны [15]. Хотя почти у всех взрослых есть антитела к ротавирусу [16], они все равно могут быть восприимчивы к инфекции.

С 2024 г. наблюдается значительный прогрессивный рост поступления пациентов с ОКИ норовирусной этиологии. Более 60% ОКИ смешанной этиологии также были обусловлены норовирусами.

Наблюдалась выраженная сезонность для сальмонеллеза (август – сентябрь), что может быть связано с формированием коллективов, а также с предшествующей активизацией в эти периоды эпизоотического процесса сальмонеллезной инфекции среди кур промышленных птицекомплексов [18]. Подъем частоты госпитализации по поводу кампилобактериоза наблюдался в мае – июне, что может быть связано с температурным фактором. Так, согласно датскому исследованию, заболеваемость кампилобактериозом у людей растет вместе с температурой окружающей среды, причем наибольший рост заболеваемости наблюдается между 13°C и 20°C [19]. Для ОКИ вирусной эти-

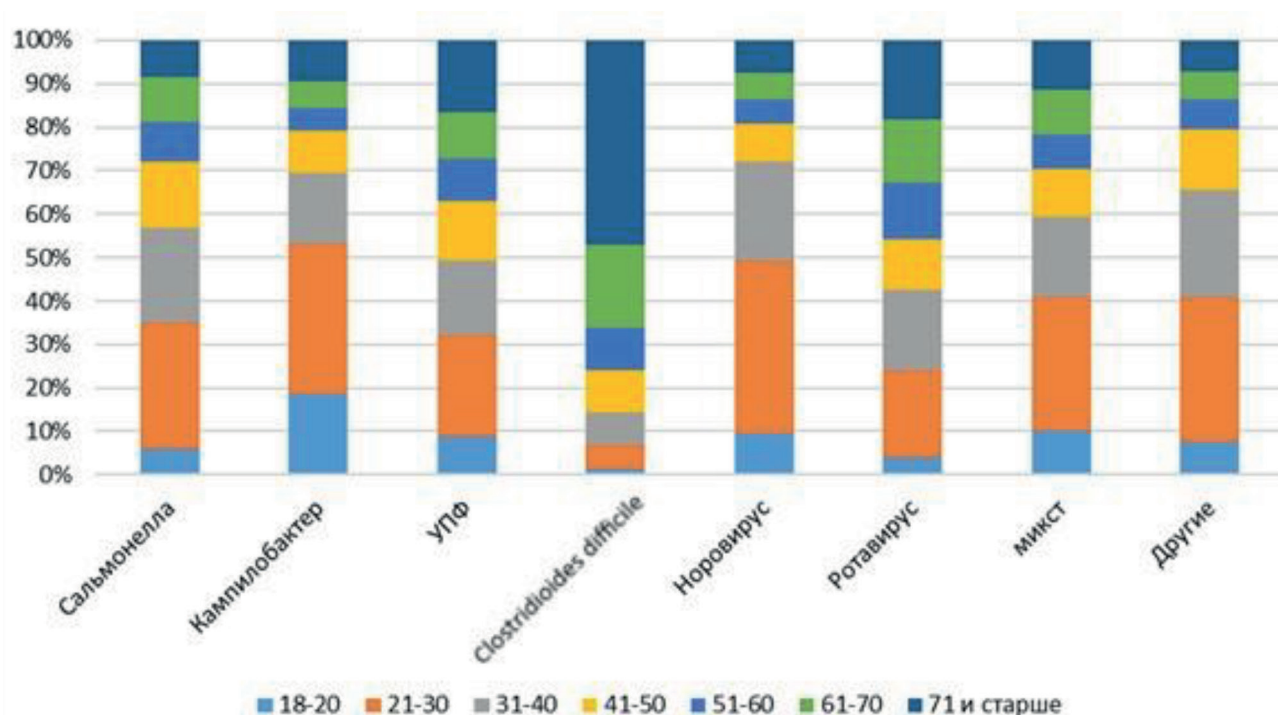


Рис. 5. Возрастная структура ОКИ, вызванных разными патогенами

ологии наблюдалась характерная зимне-весенняя сезонность, которая описана и другими авторами [16, 20, 21]. При норовирусной инфекции это может быть связано с изменениями в общественном поведении, ростом госпитализаций из-за других инфекционных заболеваний и ослаблением коллективного иммунитета, а также активизацией норовируса в холодное время года [22]. Кроме того, было выявлено нехарактерное увеличение числа госпитализированных с ОКИ норовирусной и ротавирусной этиологии в теплое время года и вызванных кампилобактером в феврале – марте 2024 г. Это может свидетельствовать о нераспознанных вспышках ОКИ вирусной этиологии и вызванных кампилобактером.

Чаще госпитализировались лица молодого возраста, за исключением ОКИ ротавирусной этиологии, при которой все возрастные группы были вовлечены равномерно, и ОКИ, вызванных *Clostridioides difficile*, при которых преобладали лица пожилого возраста. Другие авторы также отмечают при оценке возрастного распределения госпитализированных пациентов с ОКИ превалирование лиц младшего возраста, как в группе детей, так и в группе взрослых пациентов [23].

Постепенное увеличение уровня госпитализированных взрослых пациентов с подтвержденной ОКИ в 2022–2025 гг., после снижения – в 2020 г. и в 2021 г. [8] может быть связано с частичной отменой ограничительных мер в апреле 2022 г. по противодействию коронавирусной инфекции [17]. Учитывая молодой возраст и значительное преобладание спорадической заболеваемости над очаговой, можно предположить, что существует проблема низкого уровня навыков по соблюдению технологий приготовления и хранению домашней пищи, этому могло послужить отсутствие или уменьшение количества занятий по кулинарному мастерству и гигиене питания в школьной программе, а также может быть связано с увеличением использования сервисов заказов готовой еды и несоблюдением рекомендуемых сроков для ее употребления. В период пандемии и в постпандемический период произошел взрывной рост рынка доставки готовой еды. По оценкам BusinessStat, за 2020–2024 гг. оборот рынка доставки готовой еды в России вырос в 3,5 раза: со 190 до 664 млрд руб. [24]. Роспотребнадзор также обращает внимание на рост рынка промышленно произведенной и доставляемой «готовой еды» и на необходимость введения специальных правил ее производства и транспортировки. В 2025 г. в розничной сети по всей России было отобрано 900 образцов готовой продукции. По результатам лабораторных исследований 64% проб не соответствовали санитарно-эпидемиологическим требованиям по микро-

биологическим показателям, а в 19 образцах обнаружена патогенная микрофлора [25], что может способствовать росту ОКИ, особенно среди активных потребителей этих продуктов.

Заключение

Выявлен рост госпитализаций пациентов с ОКИ, этиология которых впоследствии была расшифрована. Наблюдается обратная зависимость между возрастом пациентов и частотой госпитализаций. Основными возбудителями среди лиц молодого возраста являются кампилобактер и норовирус. Необходимо детализировать информацию при сборе эпидемиологического анамнеза о потреблении готовой пищи с указанием точек общественного питания.

Литература

1. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2022 году» / Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. — URL: <https://www.rosпотребнадзор.ru/upload/iblock/b50/t4kqksh4b12a2iwnha29922vu7naki5/GD-SEB.pdf> (дата обращения: [25.11.2024]).
2. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2023 году» / Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. — URL: https://rosпотребнадзор.ru/upload/iblock/fbc/sd3prfszlc9c2r4xbmsb7o3us38nrvpk/Gosudarstvennyy-doklad-_O-sostoyanii-sanitarno_epidemiologicheskogo-blagopoluchiya-naseleniya-v-Rossiyskoy-Federatsii-v-2023-godu_.pdf (дата обращения: [25.11.2024]).
3. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2024 году» / Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. — URL: https://www.rosпотребнадзор.ru/upload/iblock/b8a/u6lsxjabw032jkd837nlaezxu3ue09m/GD_SEB.pdf (дата обращения: [12.11.2025]).
4. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Санкт-Петербурге в 2022 году» / Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. — URL: https://78.rosпотребнадзор.ru/upload/iblock_content/96a7c15e27d95ff61a3e0e92d74f2be5.pdf (дата обращения: [25.11.2024]).
5. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Санкт-Петербурге в 2023 году» / Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. — URL: https://78.rosпотребнадзор.ru/upload/iblock_content/b77c2acacc037c825368266db7a4c482.pdf (дата обращения: [25.11.2024]).
6. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Санкт-Петербурге в 2024 году» / Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. — URL: https://78.rosпотребнадзор.ru/.git/Роспотребнадзор%20СПб/Госдоклад_%202024_СПб.pdf (дата обращения: [12.11.2025]).
7. Сергеев В.И. Современные тенденции в многолетней динамике заболеваемости острыми кишечными инфекциями бактериальной и вирусной этиологии // Эпиде-

миология и вакцинопрофилактика. — 2020. — Т. 19. — № 4. — С. 14–19.

8. Потапова Т.В., Ермоленко К.Д., Холин А.В., Сталевская А.В., Гордеева С.А., Раздьяконова И.В. Заболеваемость острыми кишечными инфекциями в Санкт-Петербурге на фоне пандемии COVID-19 // Журнал инфектологии. — 2022. — Т. 14. — №3. — С. 37-44. URL: <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2022-14-3-37-44>.

9. Гончар Н.В., Раздьяконова И.В., Скрипченко Н.В., Григорьев С.Г. Особенности этиологии и эпидемиологии сочетанных острых кишечных инфекций у детей // Журнал инфектологии. — 2020. — Т. 12. — №2. — С. 113-118. URL: <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2020-12-2-113-118>.

10. Байдакова Е.В., Унгурияну Т.Н., Гордиенко Т.А., Щеглова А.А., Гудков А.Б. Характеристика и особенности вспышек острых кишечных инфекций с водным путем передачи возбудителей на современном этапе (обзор) // Вятский медицинский вестник. — 2023. — № 2. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/harakteristika-i-osobennosti-vspyshek-ostryh-kishechnyh-infektsiy-s-vodnym-putem-peredachi-vozbuditeley-na-sovremenном-etape-obzor> (дата обращения: 25.11.2024).

11. Patel M.M., Widdowson M.A., Glass R.I., Akazawa K., Vinjé J., Parashar U.D. Systematic literature review of role of noroviruses in sporadic gastroenteritis // Emerging Infectious Diseases. — 2008. — Vol. 14. — P. 1224–1231. doi: 10.3201/eid1408.071114.

12. Bartsch S.M., Lopman B.A., Ozawa S., Hall A.J., Lee B.Y. Global economic burden of norovirus gastroenteritis // PLoS ONE. — 2016. — Vol. 11. — P. 1-16. doi: 10.1371/journal.pone.0151219.

13. Myintzaw P., Jaiswal A.K., Jaiswal S. A review on campylobacteriosis associated with poultry meat consumption // Food Reviews International. — 2023. — Vol. 39. — №4. — P. 2107–2121.

14. Khairullah A.R., Yanestria S.M., Effendi M.H., Moses I.B., Jati Kusala M.K., Fauzia K.A., Ayuti S.R., Fauziah I., Martua Silaen O.S., Priscilia Riwu K.H., Aryaloka S., Eka Puji Dameanti F.N.A., Raissa R., Hasib A., Furqoni A.H. Campylobacteriosis: A rising threat in foodborne illnesses // Open Veterinary Journal. — 2024. — Vol. 14. — №8. — P. 1733-1750. doi: 10.5455/OVJ.2024.v14.i8.1.

15. Bilcke J., Van Damme P., Van Ranst M., Hens N., Aerts M., Beutels P. Estimating the incidence of symptomatic rotavirus infections: a systematic review and meta-analysis // PLoS ONE. — 2009. — Vol. 4. — №6. — P. e6060. doi: 10.1371/journal.pone.0006060.

16. Kapikian A.Z., Wyatt R.G., Levine M.M. Oral administration of human rotavirus to volunteers: induction of illness and correlates of resistance // Journal of Infectious Diseases. — 1983. — Vol. 147. — P. 95–106. doi: 10.1093/infdis/147.1.95.

17. Постановление Правительства Санкт-Петербурга от 22.04.2022 N 348 «О внесении изменений в Постановление Правительства Санкт-Петербурга от 13.03.2020 N 121» URL: <https://www.garant.ru/hotlaw/peter/1542358/?ysclid=m6oqt9mqqn561813841> (дата обращения: [25.11.2024]).

18. Сергеев В.И., Кузовникова Е.Ж., Трясолобова М.А. Внутригодовая динамика эпидемического процесса острых кишечных инфекций и причины, обуславливающие ее характер // Медицинский алфавит. — 2017. — Т.2. — №18. — С. 32-33.

19. Patrick M.E., Christiansen L.E., Wainø M., Ethelberg S., Madsen H., Wegener H.C. Effects of climate on incidence of *Campylobacter* spp. in humans and prevalence in broiler flocks in Denmark // Applied and Environmental Microbiology. — 2004. — Vol. 70. — №12. — P. 7474–7480. doi: 10.1128/AEM.70.12.7474-7480.2004.

20. Lopman B., Armstrong B., Atchison C., Gray J.J. Host, Weather and Virological Factors Drive Norovirus Epidemiology: Time-Series Analysis of Laboratory Surveillance Data in England and Wales // PLoS ONE. — 2009. — Vol. 4 — P. e6671. doi: 10.1371/journal.pone.0006671.

21. Arena C., Amoros J.P., Vaillant V., Ambert-Balay K., Chikhi-Brachet R., Jourdan-Da Silva N., Varesi L., Arrighi J., Souty C., Blanchon T., Falchi A., Hanslik T. Acute diarrhea in adults consulting a general practitioner in France during winter: incidence, clinical characteristics, management and risk factors // BMC Infectious Diseases. — 2014. — Vol. 14. — P. 574. doi: 10.1186/s12879-014-0574-4.

22. Ludwig-Begall L.F., Mauroy A., Thiry E. Noroviruses-The State of the Art, Nearly Fifty Years after Their Initial Discovery // Viruses. — 2021. — Vol. 13. — №8 — P. 1541. doi: 10.3390/v13081541.

23. Печеник А.С., Брусина Е.Б., Мануйлова К.В. Факторы риска заболевания острыми кишечными инфекциями на современном этапе эволюции эпидемического процесса // Современные проблемы науки и образования. — 2011. — № 6. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=5203> (дата обращения: 25.11.2024).

24. URL: <https://businessstat.ru/catalog/id79768/> (дата обращения: 12.01.2026).

25. URL:https://www.rospotrebnadzor.ru/about/info/news/news_details.php?ELEMENT_ID=31392

References

1. Gosudarstvennyy doklad «O sostojanii sanitarno-jepidemiologicheskogo blagopoluchija naselenija v Rossijskoj Federacii v 2022 godu» / Federal'naja sluzhba po nadzoru v sfere zashhity prav potrebitelej i blagopoluchija cheloveka. — URL: <https://www.rospotrebnadzor.ru/upload/iblock/b50/t4kqksh4b12a2iwnha-29922vu7naki5/GD-SEB.pdf> (дата обращения: [25.11.2024]).

2. Gosudarstvennyy doklad «O sostojanii sanitarno-jepidemiologicheskogo blagopoluchija naselenija v Rossijskoj Federacii v 2023 godu» / Federal'naja sluzhba po nadzoru v sfere zashhity prav potrebitelej i blagopoluchija cheloveka. — URL: https://rospotrebnadzor.ru/upload/iblock/fbc/sd3prf-szlc9c2r4xbmsb7o3us38nrvpk/Gosudarstvennyy-doklad_O-sostojanii-sanitarno_epidemiologicheskogo-blagopoluchiya-naseleniya-v-Rossiyskoj-Federatsii-v-2023-godu_.pdf (дата обращения: [25.11.2024]).

3. Gosudarstvennyy doklad «O sostojanii sanitarno-jepidemiologicheskogo blagopoluchija naselenija v Rossijskoj Federacii v 2024 godu» / Federal'naja sluzhba po nadzoru v sfere zashhity prav potrebitelej i blagopoluchija cheloveka. — URL: https://www.rospotrebnadzor.ru/upload/iblock/b8a/u6lsxjabw032jkd837nlaezxu3ue09m/GD_SEB.pdf (дата обращения: [12.11.2025]).

4. Gosudarstvennyy doklad «O sostojanii sanitarno-jepidemiologicheskogo blagopoluchija naselenija v Sankt-Peterburge v 2022 godu» / Federal'naja sluzhba po nadzoru v sfere zashhity prav potrebitelej i blagopoluchija cheloveka. — URL: https://78.rospotrebnadzor.ru/upload/iblock_content/96a7c15e27d95ff61a3e0e92d74f2be5.pdf (дата обращения: [25.11.2024]).

5. Gosudarstvennyy doklad «O sostojanii sanitarno-jepidemiologicheskogo blagopoluchija naselenija v Sankt-Peterburge v 2023 godu» / Federal'naja sluzhba po nadzoru v sfere zashhity prav potrebitelej i blagopoluchija cheloveka. — URL: https://78.rospotrebnadzor.ru/upload/iblock_content/b77c2acacc037c825368266db7a4c482.pdf (дата обращения: [25.11.2024]).

6. Gosudarstvennyy doklad «O sostojanii sanitarno-jepidemiologicheskogo blagopoluchija naselenija v Sankt-Peter-

burge v 2024 godu» / Federal'naja sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebitel'ej i blagopoluchija cheloveka. — URL: https://78.rosпотребнадзор.ru/.git/Роспотребнадзор%20СПб/Госдоклад_%202024_СПб.pdf (дата обращения: [12.11.2025]).

7. Sergevnnin, V.I. Sovremennye tendencii v mnogoletnej dinamike zabolevaemosti ostrymi kishhechnymi infekcijami bakterial'noj i virusnoj jetiologii // *Jepidemiologija i vakcino-profilaktika*. — 2020. — Т. 19. — № 4. — С. 14–19.

8. Potapova T.V., Ermolenko K.D., Holin A.V., Stalevskaja A.V., Gordeeva S.A., Razd'jakonova I.V. Zabolevaemost' ostrymi kishhechnymi infekcijami v Sankt-Peterburge na fone pandemii COVID-19 // *Zhurnal infektologii*. — 2022. — Т. 14. — №3. — С. 37-44. URL: <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2022-14-3-37-44>.

9. Gonchar N.V., Razd'jakonova I.V., Skripchenko N.V., Grigor'ev S.G. Osobennosti jetiologii i jepidemiologii sochetannyh ostryh kishhechnyh infekcij u detej // *Zhurnal infektologii*. — 2020. — Т. 12. — №2. — С. 113-118. URL: <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2020-12-2-113-118>.

10. Bajdakova E.V., Ungurjanu T.N., Gordienko T.A., Shheglova A.A., Gudkov A.B. Harakteristika i osobennosti vspyshek ostryh kishhechnyh infekcij s vodnym putem peredachi vozбудitelej na sovremenном etape (obzor) // *Vjatskij medicinskij vestnik*. — 2023. — №2. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/harakteristika-i-osobennosti-vspyshek-ostryh-kishhechnyh-infektsiy-s-vodnym-putem-peredachi-vozбудitelej-na-sovremenном-etape-obzor> (дата обращения: 25.11.2024).

11. Patel M.M., Widdowson M.A., Glass R.I., Akazawa K., Vinjé J., Parashar U.D. Systematic literature review of role of noroviruses in sporadic gastroenteritis // *Emerging Infectious Diseases*. — 2008. — Vol. 14. — P. 1224–1231. doi: 10.3201/eid1408.071114.

12. Bartsch S.M., Lopman B.A., Ozawa S., Hall A.J., Lee B.Y. Global economic burden of norovirus gastroenteritis // *PLoS ONE*. — 2016. — Vol. 11. — P. 1-16. doi: 10.1371/journal.pone.0151219.

13. Myintzaw P., Jaiswal A.K., Jaiswal S. A review on campylobacteriosis associated with poultry meat consumption // *Food Reviews International*. — 2023. — Vol. 39. — №4. — P. 2107–2121.

14. Khairullah A.R., Yanestria S.M., Effendi M.H., Moses I.B., Jati Kusala M.K., Fauzia K.A., Ayuti S.R., Fauziah I., Martua Silaen O.S., Priscilia Riwi K.H., Aryaloka S., Eka Puji Dameanti F.N.A., Raissa R., Hasib A., Furqoni A.H. Campylobacteriosis: A rising threat in foodborne illnesses // *Open Veterinary Journal*. — 2024. — Vol. 14. — №8. — P. 1733-1750. doi: 10.5455/OVJ.2024.v14.i8.1.

15. Bilcke J., Van Damme P., Van Ranst M., Hens N., Aerts M., Beutels P. Estimating the incidence of symptomatic rotavi-

rus infections: a systematic review and meta-analysis // *PLoS ONE*. — 2009. — Vol. 4. — №6. — P. e6060. doi: 10.1371/journal.pone.0006060.

16. Kapikian A.Z., Wyatt R.G., Levine M.M. Oral administration of human rotavirus to volunteers: induction of illness and correlates of resistance // *Journal of Infectious Diseases*. — 1983. — Vol. 147. — P. 95–106. doi: 10.1093/infdis/147.1.95.

17. Postanovlenie Pravitel'stva Sankt-Peterburga ot 22.04.2022 N 348 «O vnesenii izmenenij v Postanovlenie Pravitel'stva Sankt-Peterburga ot 13.03.2020 N 121» URL: <https://www.garant.ru/hotlaw/peter/1542358/?ysclid=m6oqt9mqqn561813841> (дата обращения: [25.11.2024]).

18. Sergevnnin V.I., Kuzovnikova E.Zh., Trjasolobova M.A. Vnutrigodovaja dinamika jepidemicheskogo processa ostryh kishhechnyh infekcij i prichiny, obuslovlivajushhie ee harakter // *Medicinskij alfavit*. — 2017. — Т.2. — №18. — С. 32-33.

19. Patrick M.E., Christiansen L.E., Wain M., Ethelberg S., Madsen H., Wegener H.C. Effects of climate on incidence of *Campylobacter* spp. in humans and prevalence in broiler flocks in Denmark // *Applied and Environmental Microbiology*. — 2004. — Vol. 70. — P. 7474–7480. doi: 10.1128/AEM.70.12.7474-7480.2004.

20. Lopman B., Armstrong B., Atchison C., Gray J.J. Host, Weather and Virological Factors Drive Norovirus Epidemiology: Time-Series Analysis of Laboratory Surveillance Data in England and Wales // *PLoS ONE*. — 2009. — Vol. 4 — P. e6671. doi: 10.1371/journal.pone.0006671.

21. Arena C., Amoros J.P., Vaillant V., Ambert-Balay K., Chikhi-Brachet R., Jourdan-Da Silva N., Varesi L., Arrighi J., Souty C., Blanchon T., Falchi A., Hanslik T. Acute diarrhea in adults consulting a general practitioner in France during winter: incidence, clinical characteristics, management and risk factors // *BMC Infectious Diseases*. — 2014. — Vol. 14. — P. 574. doi: 10.1186/s12879-014-0574-4.

22. Ludwig-Begall L.F., Mauroy A., Thiry E. Noroviruses—The State of the Art, Nearly Fifty Years after Their Initial Discovery // *Viruses*. — 2021. — Vol. 13. — №8 — P. 1541. doi: 10.3390/v13081541.

23. Pechenik A.S., Brusina E.B., Manujlova K.V. Faktory riska zabolevaniya ostrymi kishhechnymi infekcijami na sovremenном etape jevoljucii jepidemicheskogo processa // *Sovremennye problemy nauki i obrazovanija*. — 2011. — № 6. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=5203> (дата обращения: 25.11.2024).

24. URL: <https://businessstat.ru/catalog/id79768/> (дата обращения: 12.01.2026).

25. URL: https://www.rosпотребнадзор.ru/about/info/news/news_details.php?ELEMENT_ID=31392 (дата обращения: 12.01.2026).

Авторский коллектив:

Любимова Анна Викторовна — профессор кафедры эпидемиологии, паразитологии и дезинфектологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, д.м.н., профессор, тел.: 8(812)543-13-21, e-mail: Lubimova@gmail.com

Богданова Мария Олеговна — аспирант кафедры эпидемиологии, паразитологии и дезинфектологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова; врач-эпидемиолог Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина; тел.: 8(812)670-78-78, e-mail: BogdanovaMO.epid@gmail.com

Сталевская Анна Владимировна — руководитель эпидемиологического отделения Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина; ассистент кафедры инфекционных болезней Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова, к.м.н.; тел.: 8(812)670-78-78, e-mail: stalewskaia@rambler.ru

Потапова Татьяна Владимировна — заведующий инфекционным отделением Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина; ассистент кафедры инфекционных болезней Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова, к.м.н.; тел.: 8(812)670-78-78, e-mail: tatjana.potapova2013@yandex.ru

Гордеева Светлана Александровна — ассистент кафедры медицинской микробиологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова; заведующий централизованной бактериологической лабораторией Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина; тел.: 8(812)660-63-58, e-mail: svetalgor@mail.ru

Лебедева Екатерина Вячеславовна — врач-бактериолог Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина, тел.: 8(812)660-63-58, e-mail: lebedeva_k_v@mail.ru



ПНЕВМОКОККОВЫЙ СЕПСИС С РАННИМ ФОРМИРОВАНИЕМ ИММУННОЙ ДИСРЕГУЛЯЦИИ: РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ СЕЛЕКТИВНОЙ ЛПС-ГЕМОСОРБЦИИ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

А.И. Колмаков^{1,2}, М.К. Нирштейн³, Ю.С. Александрович¹, Е.В. Эсауленко¹, А.Д. Иброхимова¹

¹Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

²Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина, Санкт-Петербург, Россия

³Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, Санкт-Петербург, Россия

Pneumococcal sepsis with early immune dysregulation: results of selective LPS hemoperfusion (case report)

A.I. Kolmakov^{1,2}, M.K. Nirshtein³, Yu.S. Aleksandrovich¹, E.V. Esaulenko¹, A.D. Ibrokhimova¹

¹Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russia

²Clinical Infectious Diseases Hospital named after S.P. Botkin, Saint-Petersburg, Russia

³Saint-Petersburg Institute of Epidemiology and Microbiology named after Pasteur, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Пневмококковая инфекция (*Streptococcus pneumoniae*) является одной из ведущих причин тяжёлой внебольничной пневмонии и сепсиса, с возможным быстрым развитием полиорганной недостаточности и летальным исходом, в том числе у пациентов без тяжёлой сопутствующей патологии. Важной особенностью тяжёлого сепсиса является раннее формирование иммунной дисрегуляции с глубокой Т-клеточной лимфопенией, что существенно ухудшает прогноз. Современная интенсивная терапия, включающая экстракорпоральные методы гемокоррекции, способствует благоприятному течению заболевания. В статье представлен клинический случай пациента 33 лет без значимого преморбидного фона, находившегося в Клинической инфекционной больнице им. С.П. Боткина с диагнозом «Внебольничная пневмония, вызванная пневмококком, тяжёлого течения, осложнённая тяжёлым сепсисом (SOFA >4 баллов)».

Ключевые слова: сепсис, внебольничная пневмония, *Streptococcus pneumoniae*, гемосорбция, липополисахарид, прокальцитонин, С-реактивный белок, CD8+ лимфопения, SOFA.

Введение

В настоящее время сепсис рассматривается как жизнеугрожающая органная дисфункция, вызванная нарушением регуляции реакции организма на инфекционный патоген [1, 2]. Этиология и клинические проявления сепсиса весьма разнообразны, что обусловлено широким спектром возбудителей и различными входными воротами инфекции. Пневмококк (*Streptococcus pneumoniae*) — один из наиболее частых возбудителей бактериальных инфекций, как в мире, так и в России, который поражает в основном детей и пожилых людей. Именно

Abstract

Pneumococcal infection (*Streptococcus pneumoniae*) remains one of the leading causes of severe community-acquired pneumonia and sepsis, which can rapidly lead to multiple organ failure and death even in individuals without significant comorbidities. A hallmark of severe sepsis is the early development of immune dysregulation with profound T-cell lymphopenia, which substantially worsens the prognosis. Modern intensive care, including extracorporeal blood purification when indicated, may contribute to a more favorable disease course. The article presents a clinical case of a 33-year-old patient without a relevant premorbid background, admitted to the St. Petersburg State Medical Institution "Clinical Infectious Diseases Hospital named after S.P. Botkin" with the diagnosis of Community-acquired pneumonia caused by *Streptococcus pneumoniae*, severe course, complicated by severe sepsis (SOFA >4).

Key words: sepsis, *Streptococcus pneumoniae*, community-acquired pneumonia, hemoperfusion, lipopolysaccharide, procalcitonin, C-reactive protein, CD8+ lymphopenia, SOFA.

он относится к числу значимых факторов, обуславливающих развитие тяжёлых форм бактериальных инфекций, которым свойственна высокая летальность и необходимость оказания экстренной медицинской помощи [3, 4]. Пневмококковый сепсис характеризуется системным воспалением, бактериемией и высоким риском летального исхода, особенно у детей до 5 лет и лиц старше 65 лет, уровень смертности у которых достигает 20–50% [5].

Современные представления о сепсисе предполагают одновременное течение 2 разнонаправ-

ленных, но взаимосвязанных процессов: гипервоспалительного системного ответа организма на патоген и компенсаторной/патологической иммуносупрессии. У пациентов с сепсисом возможно развитие 2 вариантов иммунной дисфункции: декомпенсация состояния наступает либо на фоне иммуносупрессии, либо из-за активации чрезмерного воспаления, связанного с инфекционным фактором [6, 7]. Если на ранней стадии системного воспалительного ответа организм пациента быстро блокирует патологический процесс, то механизмы иммунной регуляции могут быть быстро восстановлены, однако, если этого не происходит, развивается дисбаланс иммунной регуляции с явлениями синдрома стойкого воспаления и иммуносупрессии, что лежит в основе патогенеза критического состояния [8, 9].

За последние десятилетия в патофизиологии сепсиса произошла смена парадигмы, при этом основное внимание уделяется иммунным механизмам хозяина. В частности, установлены сложные про- и противовоспалительные механизмы, которые определяют гетерогенность различных синдромов при сепсисе [10, 11]. Несмотря на новые данные о патогенезе и терапевтических возможностях, сепсис по-прежнему остается глобальной медицинской проблемой, ассоциированной с высоким уровнем летальности, которая, несмотря на совершенствование методов интенсивной терапии, находится в диапазоне от 10% до 40%, а при септическом шоке может быть значительно выше [2, 12], что заставляет искать новые терапевтические стратегии.

Одним из направлений комплексной интенсивной терапии сепсиса и септического шока является экстракорпоральная гемокоррекция, в том числе селективная сорбция липополисахарида (ЛПС, эндотоксина). В исследованиях у взрослых пациентов показано, что применение ЛПС-сорбции может сопровождаться снижением активности эндотоксина, уменьшением выраженности системного воспалительного ответа, регрессом выраженности органной дисфункции и сокращением продолжительности вазопрессорной поддержки. В отечественных работах последних лет при использовании сорбционных колонок «Эфферон ЛПС» в составе мультимодальной гемокоррекции у пациентов с септическим шоком отмечены положительные изменения по динамике шкалы SOFA за счет снижения показателей маркеров воспаления и гемодинамической поддержки [13, 14]. У пациентов с материнским сепсисом и септическим шоком применение ЛПС-сорбции с отечественными картриджами также сопровождалось улучшением клинико-лабораторных показателей в течение 24–72 ч после процедуры [15]. В то же время данные о влиянии селективной ЛПС-сорбции на ле-

тальность остаются неоднозначными, поэтому метод целесообразно рассматривать как компонент мультимодальной терапии у пациентов с гипервоспалительным фенотипом сепсиса и признаками эндотоксин-опосредованного системного воспаления [16].

Приводим клиническое наблюдение, которое, с нашей точки зрения, с положительных позиций демонстрирует возможность применения селективной ЛПС-гемосорбции в комплексной интенсивной терапии пневмококкового сепсиса.

Клинический случай

Пациент Т., 33 года, без значимого преморбидного фона. Хронические заболевания, приём иммуносупрессивных препаратов и злоупотребление алкоголем отрицал. В анамнезе — хронический тонзиллит и аллергическая реакция на амоксициллин.

Заболел остро 23.03.2026: появились боли в горле, фебрильная лихорадка до 39,5°C и нарастающая одышка. 25.03.2026 госпитализирован в Клиническую инфекционную больницу им. С.П. Боткина (ОРИТ).

При поступлении состояние расценено как тяжёлое за счёт интоксикационно-воспалительного синдрома и полиорганной дисфункции. Отмечались одышка в покое, выраженная слабость, лихорадка до 40 °C, ЧДД 26/мин, SpO₂ 93% на респираторной терапии увлажненным кислородом через носовые канюли потоком 10–12 л/мин, синусовая тахикардия 118/мин, тёмная моча. По данным МСКТ органов грудной клетки выявлена двусторонняя полисегментарная альвеолярная инфильтрация с поражением 60% правого и 40% левого лёгкого, правосторонний малый гидроторакс и гидроперикард. Диагноз сформулирован как внебольничная двусторонняя полисегментарная пневмония тяжёлого течения, дыхательная недостаточность I–II степени, тяжёлый сепсис с SOFA >4 баллов и синдром полиорганной недостаточности.

Клинические проявления полиорганной дисфункции включали дыхательную, сердечно-сосудистую и почечную недостаточность. Индекс оксигенации (PaO₂/FiO₂) на фоне кислородной поддержки составлял около 180 мм рт. ст., что соответствовало выраженному нарушению оксигенации. При дальнейшем ухудшении потребовалось применение высокопоточной оксигенации через назальные канюли с потоком 60 л/мин и фракцией содержания кислорода (FiO₂) 75%. Гемодинамическая дисфункция проявлялась артериальной гипотензией, требующей вазопрессорной поддержки норэпинефрином 0,15 мкг/кг/мин; расчётный вазотропно-инотропный индекс (VIS) составлял 15 баллов. Почечная дисфункция характеризовалась повышением креатинина до 205 мкмоль/л,

расчётным снижением клиренса креатинина до 45 мл/мин и уменьшением почасового темпа диуреза до 0,3 мл/кг/ч.

Стартовая антибактериальная терапия включала левофлоксацин и ко-тримоксазол с учётом аллергологического анамнеза и сниженного клиренса креатинина. В течение последующих 48 ч зафиксирована отрицательная динамика: отмечено прогрессирование дыхательной недостаточности и недостаточности кровообращения с явлением пароксизмов тахисистолической фибрилляции предсердий, в связи с чем выполнена интубация трахеи и начата искусственная вентиляция лёгких. ИВЛ проводилась в протективном режиме: дыхательный объём в режиме около 6 мл/кг идеальной массы тела, РЕЕР (положительное давление в конце выдоха) 8–10 см вод. ст., FiO_2 50–60% с последующим снижением по мере стабилизации газообмена, целевое РЕЕР плато менее 30 см вод. ст.

На фоне быстро прогрессирующего сепсиса на 5-е сутки заболевания и рефрактерного септического шока проведён первый 4-часовой сеанс селективной ЛПС-гемосорбции с использованием сорбционной колонки «Эфферон ЛПС» [13]; повторный сеанс был проведён на 6-е сутки, на следующий день после первой процедуры. Показаниями к проведению ЛПС-сорбции являлись сохраняющаяся потребность в вазопрессорной поддержке, прогрессирующая органная дисфункция и выраженный системный воспалительный ответ: С-реактивный белок (СРБ) 370,9–501,7 мг/л, прокальцитонин 7,91–14,36 нг/мл).

Операция ЛПС-гемосорбции выполнялась через центральный венозный доступ в режиме вено-венозной экстракорпоральной гемоперфузии. Продолжительность каждого сеанса составила 4 ч; ориентировочная скорость кровотока — 100–150 мл/мин, объём обработанной крови — около 1,5–2,0 объёмов циркулирующей крови за процедуру. Антикоагулянтная терапия проводилась с применением системного гепарина под контролем активированного времени свёртывания (АЧТВ). В ходе процедуры осуществлялся мониторинг артериального давления, частоты сердечных сокращений, сатурации, температуры тела, параметров вазопрессорной поддержки, уровня водного баланса и лабораторных показателей системного воспаления. Клинически значимых осложнений процедуры не зарегистрировано.

На 6-е сутки отмечалась положительная динамика, однако признаки полиорганной дисфункции сохранялись. Оксигенация улучшилась: индекс оксигенации $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ повысился до 220 мм рт. ст., что соответствует переходу острого респираторного дистресс-синдрома в лёгкую степень. Потребность в респираторной поддержке снизилась — в режиме ИВЛ сохранилась протек-

тивная стратегия с возможным снижением РЕЕР до 6 см вод. ст. и началом перехода к спонтанному дыханию. Гемодинамика стабилизировалась: доза норэпинефрина снижена до 0,06 мкг/кг/мин, показатель VIS уменьшен до 10, что отражает снижение вазопрессорной зависимости. Функция почек демонстрирует восстановление: клиренс увеличен до 65 мл/мин, диурез возрос до 0,6 мл/кг/ч.

К 8-м суткам наблюдалось выраженное улучшение с регрессом полиорганной недостаточности. Оксигенация нормализовалась ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 320 мм рт. ст.), респираторная поддержка полностью прекращена: пациент экстубирован, дыхание самостоятельное, дополнительный кислород либо не требуется, либо подаётся в минимальных концентрациях. Гемодинамика стабильна — норэпинефрин полностью отменён, VIS равен нулю. Почечная функция практически восстановлена: клиренс достиг 85 мл/мин, диурез нормализовался до 1,0 мл/кг/ч. Клиническая картина характеризовалась выходом из критического состояния и купированием полиорганной недостаточности.

На фоне улучшения состояния на 8-е сутки болезни пациент экстубирован, начата оксигенотерапия через назальные канюли с применением высокого потока оксигенотерапии с последующим снижением ее уровня. Вазопрессорная поддержка отменена на фоне стабилизации показателей гемодинамики, септический шок купирован. В дальнейшем пациент переведён в профильное отделение, затем выписан из стационара с полным выздоровлением в удовлетворительном состоянии.

Динамика лабораторных показателей пациента на фоне проводимого лечения представлена в таблицах 1 и 2.

Исходно уровень СРБ составлял 501,7 мг/л, прокальцитонина — 14,36 нг/мл, что соответствовало тяжёлому системному воспалительному ответу. На фоне проводимой терапии СРБ снизился до 100,8 мг/л, а прокальцитонин — до 1,48 нг/мл. Острое почечное повреждение регрессировало быстро: креатинин снизился с 205 мкмоль/л при поступлении до 53 мкмоль/л и далее сохранялся в нормальном диапазоне. Цитолитический синдром (АСТ до 205 Ед/л, АЛТ до 149 Ед/л) может отражать сочетанное влияние системного воспаления, гипоксии, лекарственной нагрузки и реперфузионных изменений.

Наиболее выраженное снижение отмечено в цитотоксическом Т-клеточном звене: CD8^+ Т-лимфоциты составляли 86 кл/мкл, или 19,1% от нижней границы референсного интервала. Повышение иммунорегуляторного индекса до 2,46 обусловлено диспропорциональным снижением CD8^+ клеток (см. табл. 2) и может рассматриваться как лабораторный маркер сепсис-индуцированной иммунной дисрегуляции [11,12,17].

Таблица 1

Динамика лабораторных показателей пациента

Показатель, единица измерения	Дата						
	25.03	27.03	28.03	29.03	30.03	01.04	06.04
<i>Клинический анализ крови</i>							
Лейкоциты, $10^9/\text{л}$	11,88	26,85	19,23	—	29,46	21,2	6,06
Нейтрофилы, %	97,4	94,1	83,1	—	87,4	88,3	71,9
<i>Биохимический анализ крови</i>							
СРБ, мг/л	501,7	370,9	176,6	—	100,8	26,0	7,5
Прокальцитонин, нг/мл	14,36	7,91	5,86	—	1,48	—	—
Креатинин, мкмоль/л	205	98	83	64	53	53	58
Мочевина, ммоль/л	13,2	9,8	8,3	8,1	7,6	4,9	4,9
АЛТ, Ед/л	15	16	24	55	138	142	149
АСТ, Ед/л	41	37	55	137	205	141	83
Билирубин, мкмоль/л	20,8	11,8	10,6	11,5	11,4	10,8	11,3

Таблица 2

Показатели Т-клеточного иммунитета на пике органной дисфункции (2-е сутки)

Показатель, единица измерения	Значение	Референсный интервал	Отклонение от нижней границы нормы
CD3+, кл/мкл	323	950 – 1800	– 66,0%
CD4+, кл/мкл	211	570 – 1100	– 63,0%
CD8+, кл/мкл	86	450 – 850	– 80,9%
ИРИ CD4/CD8	2,46	1,0 – 1,7	+ 44,7% относительно верхней границы

Обсуждение

Представленный случай демонстрирует молниеносный вариант течения пневмококковой инфекции с ранним переходом от тяжёлой внебольничной пневмонии к сепсису, септическому шоку и полиорганной дисфункции. Важной особенностью является диссоциация между молодым возрастом пациента, отсутствием выраженной коморбидности и тяжестью органных нарушений, что подчёркивает необходимость раннего использования шкал оценки органных поражений, своевременной микробиологической диагностики и динамического мониторинга биомаркеров [18, 19].

Временная связь между проведением 2 сеансов ЛПС-гемосорбции и последующим снижением ПКТ/СРБ, экстубацией и прекращением вазопрессоров является клинически значимой. Однако динамика могла быть обусловлена и совокупным действием адекватной антибактериальной терапии, респираторной поддержки, инфузионно-вазопрессорной коррекции и физиологическими фазами биомаркеров [12 – 14]. Тем не менее, выраженное снижение ПКТ на 89,7% к 30.03.2026 и нормализация СРБ к 06.04.2026 позволяют рассматривать экстракорпоральную гемокоррекцию

как потенциально важный компонент мультимодальной терапии при гипертрофическом фенотипе сепсиса [15]. Особого внимания заслуживает анализ на иммунологический профиль пациента, который был взят на 2-е сутки в ОРИТ. Абсолютная Т-клеточная лимфопения с резким снижением CD8+ клеток указывает на раннее формирование сепсис-индуцированной иммуносупрессии [1, 4]. Комбинация гиперцитокинемии и глубокого дефицита цитотоксического звена может определять высокий риск неблагоприятного исхода, вторичных инфекций и затяжного восстановления. Мониторинг субпопуляций лимфоцитов в ОРИТ может служить дополнительным инструментом стратификации риска, особенно при тяжёлом течении бактериальных инфекций у пациентов без ранее выявленного иммунодефицита.

Почечная дисфункция имела благоприятную обратимую динамику: креатинин снизился на 74,1%, что совпало с восстановлением гемодинамики и уменьшением системного воспалительного ответа. Напротив, повышение АЛТ и АСТ развивалось позднее, что типично для полиэтиологического цитолитического синдрома при тяжёлом сепсисе и интенсивной терапии. Отсутствие значимого

повышения билирубина снижает вероятность развития тяжёлой печёночной недостаточности, протекающей с выраженным холестазом и гипербилирубинемией.

Заключение

Тяжёлый пневмококковый сепсис у молодого пациента без значимого преморбидного фона сопровождался быстрым развитием дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточности, острого почечного повреждения и ранней Т-клеточной иммунной дисрегуляции. Включение 2 сеансов селективной ЛПС-гемосорбции в комплексную интенсивную терапию было ассоциировано с быстрым снижением прокальцитонина, выраженным регрессом СРБ, восстановлением почечной функции, прекращением вазопрессорной поддержки и благоприятным клиническим исходом.

Данный клинический случай подтверждает целесообразность раннего мультипараметрического мониторинга сепсиса, включающего оценку воспалительных биомаркеров, параметров органной дисфункции и субпопуляционного состава лимфоцитов. Для уточнения роли селективной ЛПС-гемосорбции у пациентов с грамположительным сепсисом необходимы проспективные исследования с контролем цитокинового профиля, активности эндотоксина и иммунологических конечных точек.

Литература

1. Singer M. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) / M. Singer, C.S. Deutschman, C.W. Seymour, M. Shankar-Hari, D. Annane, M. Bauer, R. Bellomo, G.R. Bernard, J.D. Chiche, C.M. Cooper-smith, R.S. Hotchkiss, M.M. Levy, J.C. Marshall, G.S. Martin, S.M. Opal, G.D. Rubenfeld, T. van der Poll, J.L. Vincent, D.C. Angus // JAMA. — 2016. — Vol. 315, № 8. — P. 801-810.
2. Брико Н.И. Пневмококковая инфекция в Российской Федерации: состояние проблемы / Н.И. Брико, В.А. Коршунов, К.С. Ломоносов // Вестник РАМН. — 2021. — Т. 76, № 1. — С. 28-42.
3. Cheng L. Unveiling the research advances of sepsis: pathogenesis, precise intervention and clinical perspective / L. Cheng, Y. Cao, S. Liu, L. Lv, J. Zhang, J. Bao, G. Wang, P. Xu // Int. J. Surg. — 2025. — Vol. 111, № 9. — P. 6260-6289.
4. Степанов А.В. Иммунная коррекция у пациентов с сепсисом (обзор литературы) / А.В. Степанов, К.Г. Шаповалов // Вестник анестезиологии и реаниматологии. — 2024. — Т. 21, № 2. — С. 103-111.
5. Петрова М.В. Аспекты формирования энцефалопатии и миокардиопатии при сепсисе / М.В. Петрова, А.В. Бутров, В.В. Кулабухов, и др. // Вестник анестезиологии и реаниматологии. — 2023. — Т. 20, № 5. — С. 84-91.
6. Суrowой Ю.А. Сепсис-индуцированная иммуносупрессия / Ю.А. Суrowой, С.В. Царенко // Иммунология. — 2019. — Т. 40, № 3. — С. 93-101.
7. Cavaillon J. Sepsis therapies: learning from 30 years of failure of translational research to propose new leads / J. Cavaillon, M. Singer, T. Skirecki // EMBO Mol. Med. — 2020. — Vol. 12. — P. EMMM201810128.
8. Гельфанд Б.Р. (ред.). Сепсис: классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение / под ред. акад. РАН Б.Р. Гельфанда. — 4-е изд., доп. и перераб. — М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2017. — 408 с.
9. Бовкун И.В. Опыт применения селективной ЛПС-сорбции в комплексной терапии больных с грамотрицательным сепсисом / И.В. Бовкун, Е.Г. Гаврилова, Д.В. Соколов, И.В. Шлык // Вестник анестезиологии и реаниматологии. — 2017. — Т. 14, № 3. — С. 68-73.
10. Масолитин С.В. Применение ранней селективной гемосорбции на основе сверхсшитого стирол дивинилбензольного сополимера у пациентов с рабдомиолизом токсического генеза, осложненного острым почечным повреждением (мультицентровое рандомизированное клиническое исследование) / С.В. Масолитин, Д.Н. Проценко, И.Н. Тюрин, М.А. Магомедов, Т.Г. Ким, Л.А. Гришина, А.О. Быков, Е.Б. Гельфанд, О.В. Игнатенко // Общая реаниматология. — 2022. — Т. 18, № 6. — С. 22-29.
11. Мавзютова Г.А. Особенности иммунных нарушений при внебольничных пневмониях / Г.А. Мавзютова, Р.М. Фазлыева, Е.Б. Тюрина, и др. // Медицинская иммунология. — 2007. — Т. 9, № 6. — С. 605-612.
12. Потапова М.Б. Иммунологические особенности фенотипов и эндотипов сепсиса / М.Б. Потапова, В.В. Зверев, М.А. Бабаев, Е.А. Богданова, О.О. Гринь, И.Б. Семенова, Е.А. Меремьянина, О.А. Свитич // Медицинская иммунология. — 2026. — Т. 28, № 1. — С. 9-20.
13. Никифорова Ю.Г. Сравнительная оценка информативности определения прокальцитонина, С-реактивного белка и холестерина как лабораторных маркеров сепсиса / Ю.Г. Никифорова, С.А. Точилов, А.В. Марочков // Вестник анестезиологии и реаниматологии. — 2016. — Т. 13, № 1. — С. 47-52.
14. Delaney A. Current standard of care for septic shock / A. Delaney, M. Borges-Sa, M.S. Chew, J.J. De Waele, J. Dye, A.K. Hanna, O. Hamzaoui, N. Hammond, G. Hernandez, M. Heridge, J. Lipman, F.R. Machado, A. Mekontso Dessap, X. Monnet, S.N. Myatra, B. Venkatesh, D. De Backer // Intensive Care Med. — 2026. — Vol. 52, № 1. — P. 89-103.
15. Рей С.И. Динамика органной дисфункции и маркеров воспаления у пациентов с септическим шоком при мультимодальной гемокоррекции: мультицентровое, рандомизированное, контролируемое исследование / С.И. Рей, В.В. Кулабухов, А.Ю. Попов, О.В. Никитина, Г.А. Бердников, Т.Г. Ким, С.В. Масолитин, М.А. Магомедов, О.В. Игнатенко, Н.П. Кротенко, А.Н. Марышева, Н.И. Чаус, Л.В. Охенько, М.С. Мендибаев, А.Г. Чумаченко, А.В. Гречко, В.М. Писарев // Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова. — 2023. — № 4. — С. 60-71.
16. Cutuli S.L. Polymyxin B hemoperfusion in septic shock: systematic review and meta-analysis / S.L. Cutuli, M. Artigas, J. Fumagalli et al. // Blood Purification. — 2022. — Vol. 51. — P. 411–421.
17. Рачина С.А. Этиология внебольничной пневмонии у взрослых в постпандемический период / С.А. Рачина, О.А. Купрюшина, Д.А. Стрелкова, С.Н. Авдеев и др. // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. — 2024. — Т. 26, № 2. — С. 141–150.
18. Седанова А.В. Гемосорбенты: материалы, структура и физико-химические свойства. Обзор / А.В. Седанова, Н.В. Корниенко, Л.Г. Пьянова, М.С. Делягина, А.В. Лавренов // Физикохимия поверхностей и защита материалов. — 2024. — Т. 60, № 6. — С. 561–588.
19. Авдеев С.Н. Внебольничная пневмония у взрослых. Клинические рекомендации 2024 (краткая версия) / С.Н. Авдеев, А.В. Дехнич, А.А. Зайцев и др. // Респираторная медицина. — 2025. — Т. 1, № 3. — С. 6–18.

References

1. Singer M. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) / M. Singer, C.S. Deutschman, C.W. Seymour, M. Shankar-Hari, D. Annane, M. Bauer, R. Bellomo, G.R. Bernard, J.D. Chiche, C.M. Cooper-smith, R.S. Hotchkiss, M.M. Levy, J.C. Marshall, G.S. Martin, S.M. Opal, G.D. Rubenfeld, T. van der Poll, J.L. Vincent, D.C. Angus // JAMA. — 2016. — Vol. 315, No. 8. — P. 801-810.
2. Briko N.I. Pnevmonokokkovaya infektsiya v Rossiyskoy Federatsii: sostoyanie problemy / N.I. Briko, V.A. Korshunov, K.S. Lomonosov // Vestnik RAMN. — 2021. — T. 76, No. 1. — S. 28-42. (In Russian)
3. Cheng L. Unveiling the research advances of sepsis: pathogenesis, precise intervention and clinical perspective / L. Cheng, Y. Cao, S. Liu, L. Lv, J. Zhang, J. Bao, G. Wang, P. Xu // Int. J. Surg. — 2025. — Vol. 111, No. 9. — P. 6260-6289.
4. Stepanov A.V. Immunnaya korrektsiya u patsientov s sepsisom (obzor literatury) / A.V. Stepanov, K.G. Shapovalov // Vestnik anesteziologii i reanimatologii. — 2024. — T. 21, No. 2. — S. 103-111. (In Russian)
5. Petrova M.V. Aspekty formirovaniya entsefalopatii i miokardiopatii pri sepsise / M.V. Petrova, A.V. Butrov, V.V. Kulabukhov, i dr. // Vestnik anesteziologii i reanimatologii. — 2023. — T. 20, No. 5. — S. 84-91. (In Russian)
6. Surovoy Yu.A. Sepsis-indutsirovannaya immunosupressiya / Yu.A. Surovoy, S.V. Tsarenko // Immunologiya. — 2019. — T. 40, No. 3. — S. 93-101. (In Russian)
7. Cavaillon J. Sepsis therapies: learning from 30 years of failure of translational research to propose new leads / J. Cavaillon, M. Singer, T. Skirecki // EMBO Mol. Med. — 2020. — Vol. 12. — P. EMMM201810128.
8. Gelfand B.R. (red.). Sepsis: klassifikatsiya, kliniko-diagnosticheskaya kontseptsiya i lechenie / pod red. akad. RAN B.R. Gel'fanda. — 4-e izd., dop. i pererab. — M.: OOO «Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo», 2017. — 408 s. (In Russian)
9. Bovkun I.V. Opyt primeneniya selektivnoy LPS-sorbtsii v kompleksnoy terapii bol'nykh s gramotritsatel'nykh sepsisom / I.V. Bovkun, E.G. Gavrilova, D.V. Sokolov, I.V. Shlyk // Vestnik anesteziologii i reanimatologii. — 2017. — T. 14, No. 3. — S. 68-73. (In Russian)
10. Masolitin S.V. Primenenie ranney selektivnoy gemoabsorbtsii na osnove sverkhshchitykh stirol divinilbenzol'nogo sopolimera u patsientov s rbdmiolizom toksicheskogo geneza, oslozhnennogo ostrym pochechnym povrezhdeniem (multsentrovoye randomizirovannoe klinicheskoe issledovanie) / S.V. Masolitin, D.N. Protchenko, I.N. Tyurin, M.A. Magomedov, T.G. Kim, L.A. Grishina, A.O. Bykov, E.B. Gelfand, O.V. Ignatenko // Obshchaya reanimatologiya. — 2022. — T. 18, No. 6. — S. 22-29. (In Russian)
11. Mavzyutova G.A. Osobennosti immunnykh narusheniy pri vnebol'nichnykh pnevmoniyakh / G.A. Mavzyutova, R.M. Fazlyeva, E.B. Tyurina, i dr. // Meditsinskaya immunologiya. — 2007. — T. 9, No. 6. — S. 605-612. (In Russian)
12. Potapova M.B. Immunologicheskie osobennosti fenotipov i endotipov sepsisa / M.B. Potapova, V.V. Zverev, M.A. Babaev, E.A. Bogdanova, O.O. Grin', I.B. Semenova, E.A. Merem'yanina, O.A. Svitich // Meditsinskaya immunologiya. — 2026. — T. 28, No. 1. — S. 9-20. (In Russian)
13. Nikiforova Yu.G. Sravnitel'naya otsenka informativnosti opredeleniya prokal'tsitonina, S-reaktivnogo belka i kholesterina kak laboratornykh markerov sepsisa / Yu.G. Nikiforova, S.A. Tochilo, A.V. Marochkov // Vestnik anesteziologii i reanimatologii. — 2016. — T. 13, No. 1. — S. 47-52. (In Russian)
14. Delaney A. Current standard of care for septic shock / A. Delaney, M. Borges-Sa, M.S. Chew, J.J. De Waele, J. Dye, A.K. Khanna, O. Hamzaoui, N. Hammond, G. Hernandez, M. Heridge, J. Lipman, F.R. Machado, A. Mekontso Dessap, X. Monnet, S.N. Myatra, B. Venkatesh, D. De Backer // Intensive Care Med. — 2026. — Vol. 52, No. 1. — P. 89-103.
15. Rey S.I. Dinamika organnoy disfunktsii i markerov vospaleniya u patsientov s septicheskim shokom pri mul'timodal'noy gemokorreksii: mul'tsentrovoye, randomizirovannoe, kontroliruemoe issledovanie / S.I. Rey, V.V. Kulabukhov, A.Yu. Popov, O.V. Nikitina, G.A. Berdnikov, T.G. Kim, S.V. Masolitin, M.A. Magomedov, O.V. Ignatenko, N.P. Krotenko, A.N. Marysheva, N.I. Chaus, L.V. Okhinko, M.S. Mendibaev, A.G. Chumachenko, A.V. Grechko, V.M. Pisarev // Vestnik intensivnoy terapii imeni A.I. Saltanova. — 2023. — No. 4. — S. 60-71. (In Russian)
16. Cutuli S.L. Polymyxin B hemoperfusion in septic shock: systematic review and meta-analysis / S.L. Cutuli, M. Artigas, J. Fumagalli et al. // Blood Purification. — 2022. — Vol. 51. — P. 411–421.
17. Rachina S.A. Etiologiya vnebolnichnoy pnevmonii u vzroslykh v postpandemicheskiy period / S.A. Rachina, O.A. Kupyushina, D.A. Strelkova, S.N. Avdeev i dr. // Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya. — 2024. — T. 26, № 2. — S. 141–150. (In Russian)
18. Sedanova A.V. Gemosorbenty: materialy, struktura i fiziko-khimicheskie svoystva. Obzor / A.V. Sedanova, N.V. Kornienko, L.G. Pyanova, M.S. Delyagina, A.V. Lavrenov // Fizikokhimiya poverkhnosti i zashchita materialov. — 2024. — T. 60, № 6. — S. 561–588. (In Russian)
19. Avdeev S.N. Vnebolnichnaya pnevmoniya u vzroslykh. Klinicheskie rekomendatsii 2024 (kratkaya versiya) / S.N. Avdeev, A.V. Dekhnich, A.A. Zaytsev i dr. // Respiratornaya meditsina. — 2025. — T. 1, № 3. — S. 6–18. (In Russian)

Авторский коллектив:

Колмаков Андрей Игоревич — аспирант Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета; врач Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина; тел.: 8(812)416-52-51, e-mail: Kolmakov073@gmail.com

Нирштейн Мария Константиновна — аспирант Санкт-Петербургского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Пастера; тел.: 8(812)644-63-17, e-mail: niersteinmaria@mail.ru

Александрович Юрий Станиславович — проректор по послевузовскому, дополнительному профессиональному образованию и региональному развитию здравоохранения, заведующий кафедрой анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии ФП и ДПО Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)416-52-51

Эсауленко Елена Владимировна — заведующий кафедрой инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, д.м.н., профессор;
тел.: 8(812)416-52-51, e-mail: eve-grmu@mail.ru

Иброхимова Анастасия Дмитриевна — доцент кафедры инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, к.м.н.;
тел.: 8(812)416-52-51, e-mail: nastya1089@mail.ru



ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНАЯ КАРЦИНОМА У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С ПОСЛЕ ДОСТИЖЕНИЯ УСТОЙЧИВОГО ВИРУСОЛОГИЧЕСКОГО ОТВЕТА: КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

К.Е. Новак¹, А.А. Сарыглар², У.Е. Клыс¹, М.К. Монгуш², С.О. Ондар², Е.В. Эсауленко^{1,3}

¹Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

²Инфекционная больница Республики Тыва, Кызыл, Россия

³Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, Санкт-Петербург, Россия

Hepatocellular Carcinoma in Patients with Chronic Hepatitis C After Achieving Sustained Virological Response: Case Reports

К.Е. Novak¹, А.А. Saryglar², У.Е. Klys¹, М.К. Mongush², С.О. Ondar², Е.В. Esaulenko^{1,3}

¹Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russia

²Infectious Hospital of the Republic of Tyva, Kizil, Russia

³Saint-Petersburg Institute of Epidemiology and Microbiology named after Pasteur, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

В статье представлены 2 клинических наблюдения, демонстрирующие сохраняющийся риск развития гепатоцеллюлярной карциномы у пациентов с хроническим гепатитом С после достижения устойчивого вирусологического ответа. В первом случае у пациента из Республики Тыва на фоне исходного цирроза печени (F4) после многолетней персистенции вируса и позднего достижения устойчивого вирусологического ответа развилась гепатоцеллюлярная карцинома. Регресс фиброза (F4–F2) и нормальный уровень альфа-фетопротеина способствовали трактовке очаговых образований как аденом, что привело к задержке верификации диагноза на 3 года. Во втором случае у пациента из Санкт-Петербурга с коинфекцией ВИЧ/ВГС гепатоцеллюлярная карцинома выявлена через 1 год после достижения устойчивого вирусологического ответа. Окончательный диагноз (гепатоцеллюлярная карцинома) установлен посмертно при патолого-анатомическом исследовании, тогда как при жизни предполагалась холангиокарцинома. У пациента выявлен опухолевый тромбоз воротной вены, осложнившийся фатальным кровотечением из варикозно расширенных вен пищевода. Представленные наблюдения свидетельствуют о необходимости пожизненного диспансерного наблюдения у пациентов с хроническим гепатитом С, особенно при наличии исходного цирроза и ВИЧ-коинфекции. Любое впервые выявленное гиперваскулярное образование печени у данной категории пациентов необходимо рассматривать как потенциально злокачественное до морфологической верификации.

Ключевые слова: хронический вирусный гепатит С, гепатоцеллюлярная карцинома, цирроз печени, этиотропная терапия, скрининг, альфа-фетопроtein.

Abstract

The article presents two clinical observations demonstrating the persistent risk of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C after achieving sustained virological response. In the first case, a patient from the Republic of Tyva with pre-existing liver cirrhosis (F4) developed hepatocellular carcinoma after long-term virus persistence and late sustained virological response. Fibrosis regression (F4–F2) and normal alpha-fetoprotein levels contributed to the lesions being interpreted as adenomas, leading to a three-year delay in diagnosis verification. In the second case, a patient from St. Petersburg with HIV/HCV coinfection developed hepatocellular carcinoma one year after achieving sustained virological response. The final diagnosis (hepatocellular carcinoma) was established only at autopsy, whereas cholangiocarcinoma had been suspected during life. Portal vein tumor thrombosis was identified, which was complicated by fatal bleeding from esophageal varices. These observations indicate the need for lifelong follow-up in patients with chronic hepatitis C, especially in those with pre-existing cirrhosis and HIV coinfection. Any newly detected hypervascular liver lesion in this patient category should be considered potentially malignant until proven otherwise.

Key words: chronic hepatitis C, hepatocellular carcinoma, liver cirrhosis, antiviral therapy, screening, alpha-fetoprotein.

Введение

Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) остается одной из наиболее актуальных проблем современной онкологии. Согласно данным глобальной статистики GLOBOCAN 2022, рак печени занимает 6-е место по распространенности и 3-е по смертности среди всех злокачественных новообразований, уступая лишь раку легкого и колоректальному раку. Ежегодно в мире регистрируется более 865 тысяч новых случаев рака печени, из которых на долю ГЦК приходится 85–90%; около 758 тысяч случаев заканчиваются летальным исходом [1].

Ключевым фактором риска развития ГЦК является цирроз печени (ЦП) вне зависимости от этиологии [2]. В структуре причин, приводящих к формированию цирроза и последующей малигнизации, доминируют хронические вирусные гепатиты В и С, на долю которых приходится до 80% [3]. Многолетние когортные исследования убедительно доказали, что риск малигнизации у пациентов с ЦП вирусной этиологии составляет от 1% до 8% в год в зависимости от географического региона ВОЗ [4]. В регионах с высокой эндемичностью парентеральных вирусных гепатитов, таких как Восточная Азия и Африка (к югу от Сахары), заболеваемость ГЦК достигает максимальных значений — до 35 случаев на 100 тыс. населения у мужчин [5]. В Российской Федерации (РФ) за последние 10 лет также отмечается неуклонный рост заболеваемости и смертности от ЦП и ГЦК. Ежегодно в стране регистрируется 6–8 тыс. новых случаев ГЦК, что составляет 4,0–5,0 на 100 тыс. населения и соответствует среднемировому уровню [6].

В последние годы в РФ в целом отмечается рост заболеваемости хроническим вирусным гепатитом (ХВГ). Показатели резко отличаются по субъектам, что в определенной степени зависит от качества диагностики и полноты регистрации данной группы заболеваний [7].

Показатели заболеваемости хроническим гепатитом С (ХГС) в Северо-Западном (СЗФО) и Сибирском федеральных округах (СФО) превышают среднефедеральный уровень. В СЗФО он составляет 57,55, а в СФО — 56,56 на 100 тыс., превышая среднефедеральный в 1,5 раза (39,75 на 100 тыс. населения) [8, 9].

На фоне растущей заболеваемости ХВГ можно ожидать и увеличения заболеваемости ГЦК, что подтверждается анализом отчетов онкологической статистики, где объединены все ЗНО печени и внутрипеченочных желчных протоков (код С22 по МКБ-10) [6, 10].

Этиотропная терапия ХВГ является действенным способом профилактики прогрессирования заболевания, включая снижение рисков формирования

ЦП и ГЦК. Более того, у части пациентов после достижения устойчивого вирусологического ответа (УВО) отмечается регресс фиброза. Однако доказано, что даже после элиминации вируса сохраняется риск развития ГЦК. Результаты крупных мета-анализов свидетельствуют о том, что у пациентов с исходным ЦП частота ГЦК в течение первых 5 лет после УВО составляет 1–2% ежегодно, что требует продолжения диспансеризации [11]. Данное положение особенно актуально для лиц с дополнительными факторами риска: мужской пол, возраст старше 50 лет, метаболический синдром, злоупотребление алкоголем или ВИЧ-инфекция [2, 3, 12].

ВИЧ-инфекция рассматривается как самостоятельный фактор, усугубляющий течение ХГС и ускоряющий фиброгенез. Несмотря на эффективную антиретровирусную терапию (АРВТ) и восстановление иммунного статуса, у пациентов с коинфекцией ВИЧ/ВГС сохраняется повышенный риск развития ГЦК [12, 13]. Это может быть связано с хроническим иммунным воспалением, остаточным иммунодефицитом и возможным прямым действием вирусных белков на процессы клеточной пролиферации [13].

Клиническая манифестация ГЦК на ранних стадиях, как правило, отсутствует, что является основной причиной поздней диагностики. Согласно официальным статистическим данным, значительная доля случаев рака печени выявляется на III–IV стадиях, когда радикальные методы терапии (трансплантация печени, резекция) часто неприменимы. В то же время соблюдение диагностического алгоритма диспансерного наблюдения, включающего ультразвуковое исследование печени и определение уровня альфа-фетопротеина (АФП) каждые 6 месяцев, позволяет диагностировать до 65–80% опухолей на ранних стадиях (0–А по BCLC) и достичь пятилетней выживаемости, превышающей 70% [3, 14]. Вместе с тем, практическая реализация рекомендаций сопряжена с рядом трудностей, включающих несоблюдение сроков диспансерного наблюдения, сложности дифференциальной диагностики очаговых образований печени при лучевых методах исследования и, как следствие, позднюю маршрутизацию пациентов к онкологу.

Ниже мы приводим 2 клинических случая, иллюстрирующих описанные проблемы.

Клинический случай 1

Пациент М., 1963 года рождения, находился на диспансерном наблюдении в Инфекционной больнице Республики Тыва с 2015 г. в связи с диагнозом ХГС.

Из анамнеза жизни известно, что инфицирование ВГС произошло в молодом возрасте (в 23 года), путь заражения не уточнен. Сопутствующие хро-

нические заболевания и вредные привычки пациент отрицал.

Анамнез заболевания: с 2015 г. пациент состоял на диспансерном учете по поводу ХГС (ВГС генотип 3, высокая виремия). За период наблюдения неоднократно получал противовирусную терапию (ПВТ): в 2016 г. — интерферон альфа-2b («Альтевир») + рибавирин; в 2018 г. — софосбувир + даклатасвир; в 2019 г. — софосбувир + велпатасвир; в 2021 г. — дасабувир («Эпклюза») + рибавирин. Однако после каждого курса отмечался вирусологический рецидив. УВО был впервые достигнут только после 16-недельного курса терапии препаратом глекапревир + пибрентасвир («Мавирет») в 2023 г.

По данным фиброзэластометрии, степень фиброза печени варьировала: в 2015 г. она соответствовала F4 (16,3 кПа), в 2021 г. показатель снизился до F2 (8,6 кПа). Столь значительное снижение индекса плотности может быть связано как с регрессом фиброза на фоне элиминации вируса, так и с техническими особенностями методики или наличием очаговых образований, влияющих на результат.

С 2020 г. при ультразвуковом исследовании и магнитно-резонансной томографии органов брюшной полости стали визуализироваться множественные объемные образования в правой и левой долях печени. Изначально они расценивались как аденомы, в связи с чем была рекомендована динамическая оценка. Уровень АФП в 2020–2021 гг. оставался в пределах референсных значений (1,67–2,27 МЕ/мл). При контрольном МРТ в апреле 2023 г. заподозрена злокачественная трансформация: описаны признаки новообразования с распадом.

Верификация диагноза и исход: выполнена биопсия печени (26.04.2023) — подтверждено наличие ЦП и ГЦК. Клинико-лабораторные данные соответствовали компенсированной стадии ЦП (класс А по шкале Чайлд — Пью). После установления онкологического диагноза пациент был направлен в Республиканский онкологический диспансер, где получил несколько курсов химиотерапии. Однако, несмотря на проводимое лечение, заболевание прогрессировало, и 14.02.2024 пациент скончался.

Патолого-анатомическое исследование выявило мультицентрический рак печени с множественными опухолевыми узлами во всех долях (размерами до 10,0×10,0×7,0 см в левой доле), что соответствовало IIIA стадии (T3N0M0). В части узлов отмечены признаки некроза и распада опухолевой ткани. Фоновым заболеванием явился хронический вирусный гепатит С, приведший к крупноузловой цирротической перестройке печени (масса печени 3090 г) с явлениями декомпенсации. Сре-

ди осложнений основного заболевания отмечены внутрипеченочный холестаз, выраженный синдром портальной гипертензии, проявлявшийся асцитом (объемом до 7000 мл), спленомегалией (масса селезенки 540 г) и варикозным расширением вен пищевода. Непосредственной причиной смерти явилась прогрессирующая печеночно-почечная недостаточность на фоне раковой интоксикации и декомпенсированного цирроза печени. Сопутствующих заболеваний не выявлено.

Клинический случай 2

Пациент И., 1973 года рождения, поступил в Клиническую инфекционную больницу им. С.П. Боткина 25.12.2019 с жалобами на быстрое увеличение живота в объеме, одышку при минимальной нагрузке, выраженную слабость, лихорадку и жидкий стул.

Из анамнеза жизни известно, что пациент с 2005 г. состоит на учете по поводу ВИЧ-инфекции (стадия 4В), с 2008 г. получает антиретровирусную терапию. На момент последнего наблюдения до госпитализации получал схему AZT (зидовудин) + ЗТС (ламивудин) + ATV/r (атазанавир/ритонавир), иммунный статус составлял 150 кл/мкл CD4+, вирусная нагрузка ВИЧ была менее 40 копий/мл. В анамнезе также отмечаются внутривенная наркомания (ремиссия более 10 лет), перенесенный туберкулез внутригрудных лимфатических узлов (2008) и микоз пищевода (2008). Хронический гепатит С диагностирован в 2008 г. (генотип не уточнен). В 2018 г., когда, по данным эластометрии, стадия фиброза соответствовала F3 по METAVIR, пациенту был проведен курс противовирусной терапии препаратом «Викейра-Пак» (омбитасвир + паритапревир + ритонавир + дасабувир), после которого был достигнут УВО.

Данные инструментального обследования: в декабре 2019 г. пациент проходил стационарное обследование, в ходе которого при компьютерной томографии органов брюшной полости с внутривенным контрастированием было выявлено объемное образование, расцененное как внутрипеченочная холангиокарцинома. После выписки ему была назначена консультация онколога, однако в связи с резким ухудшением состояния пациент вновь госпитализирован спустя непродолжительное время — 25.12.2019.

При поступлении состояние пациента оценивалось как тяжелое. Кожные покровы и склеры иктеричны, отмечались отеки нижних конечностей. Частота дыхания составляла 22–24 в минуту. Живот был значительно увеличен в объеме за счет напряженного асцита, безболезненный, печень выступала из-под края реберной дуги на 6 см, край плотный. В биохимическом анализе

крови выявлены изменения: общий билирубин — 157,9 мкмоль/л, АСТ — 374 Ед/л, ЩФ — 313 Ед/л, ГГТП — 263 Ед/л, ЛДГ — 507 Ед/л. При исследовании иммунного статуса уровень CD4+ составил 85 кл/мкл, вирусная нагрузка ВИЧ оставалась менее 40 копий/мл. РНК HCV не определялась. Рентгенография органов грудной клетки не выявила очаговых и инфильтративных изменений.

Динамика состояния и лечения в стационаре: несмотря на проводимую комплексную терапию (инфузии свежезамороженной плазмы в объеме 4 доз, гепатопротекторы, диуретики, продолжение АРВТ), состояние пациента прогрессивно ухудшалось. В лабораторных показателях нарастали явления холестаза и цитолиза: общий билирубин повысился до 447,23 мкмоль/л, ГГТП — до 538 Ед/л, ЩФ — до 956,3 Ед/л, АСТ — до 245,6 Ед/л. Развилась тромбоцитопения ($103 \times 10^9/\text{л}$) и коагулопатия (протромбин — 31,1%), нарастала почечная недостаточность (креатинин — 358,8 мкмоль/л, мочевины — 42,57 ммоль/л). Клинические проявления геморрагического синдрома в виде носовых кровотечений и множественных внутрикожных геморрагий. Сохранялся напряженный асцит. Пациент отказывался от приема диуретиков из-за тошноты. Учитывая нарастание печечно-почечной недостаточности и риск токсичности, была произведена смена схемы АРВТ на препараты с меньшей гепатотоксичностью: DTG (долутегравир) + ABC (абакавир) + ЗТС (ламивудин), с учетом клиренса креатинина, однако положительной динамики не отмечалось. Консультирован хирургом: подтверждено наличие прогрессирующей желтухи смешанного генеза (механической и паренхиматозной), прогрессирующего асцита и гипокоагуляции; хирургическая коррекция была признана нецелесообразной в связи с тяжестью состояния и распространенностью процесса. 18.02.2020 в 01:40 констатирована биологическая смерть пациента.

При патолого-анатомическом исследовании: рак печени с мультицентрическим ростом (множественные опухолевые узлы размерами до $3,0 \times 1,5 \times 2,5$ см во всех долях), что соответствует IIIA стадии (T3NxM0). Макроскопическая картина — мультиузловой рост, характерные консистенция и цвет узлов, а также «змеевидная» инвазия в воротную вену — наиболее характерна для гепатоцеллюлярной карциномы. Фоновым заболеванием явился ХГС (с подтвержденным УВО после ПВТ в 2018 г.), приведший к смешанно-узловой цирротической перестройке ткани печени (масса печени 3120 г) с явлениями декомпенсации. Среди осложнений основного заболевания отмечены внутрипеченочный холестаз, опухолевый тромбоз воротной вены и выраженный синдром портальной гипертензии, проявлявшийся напряженным асцитом (объемом до 12 000 мл), двусторонним ги-

дротораксом (по 300 мл), спленомегалией (масса селезенки 420 г) и варикозным расширением вен пищевода. Непосредственной причиной смерти явилось кровотечение из варикозно-расширенных вен пищевода, приведшее к развитию геморрагического шока, нарастанию печечно-почечной недостаточности, ДВС-синдрома, отека легких и головного мозга. Кроме того, диагностирован ряд сопутствующих заболеваний: ВИЧ-инфекция (стадия 4В, ремиссия на фоне АРВТ: CD4+ 113,06 кл/мкл, ВН <40 копий/мл), желчекаменная болезнь, хронический панкреатит и хронический пиелонефрит. Морфологической картины ВИЧ-ассоциированных заболеваний не выявлено.

Обсуждение

Представленные клинические наблюдения подтверждают, что достижение устойчивого вирусологического ответа при ХГС не исключает риска развития ГЦК, особенно у пациентов с исходным выраженным фиброзом или ЦП. Это положение имеет принципиальное практическое значение, поскольку после элиминации вируса улучшение клинико-лабораторных и инструментальных показателей может ошибочно восприниматься как признак существенного снижения онкологического риска. Между тем современные данные свидетельствуют о сохранении вероятности развития ГЦК даже после УВО, прежде всего у больных с ЦП, что требует продолжения пожизненного диспансерного наблюдения [2, 3, 11, 15].

Оба представленных случая иллюстрируют данное положение. В первом наблюдении ГЦК развилась у пациента с исходным ЦП после позднего достижения УВО, несмотря на снижение показателей эластометрии с F4 до F2. Вероятный регресс фиброза мог быть расценен как благоприятный признак, однако сам по себе он не исключает канцерогенез у пациента с уже сформированной цирротической перестройкой печени. Во втором наблюдении опухоль была выявлена через 1 год после достижения УВО у пациента с ВИЧ/ВГС-коинфекцией и выраженным фиброзом печени, то есть в период сохраняющегося высокого риска развития ГЦК [11, 16, 17].

Общей для обоих случаев стала и сложность своевременной диагностики. В первом случае множественные очаговые образования печени в течение длительного времени трактовались как аденомы, чему способствовали регресс фиброза и нормальный уровень альфа-фетопротеина. Во втором случае прижизненно предполагалась внутрипеченочная холангиокарцинома, тогда как окончательный диагноз ГЦК был установлен лишь при патолого-анатомическом исследовании. Эти наблюдения показывают, что ни улучшение неинвазивных показателей фиброза, ни нормальный

уровень АФП, ни неоднозначная картина лучевой визуализации не позволяют надежно исключить злокачественный процесс. Напротив, у пациентов с ХГС и выраженным фиброзом или циррозом печени любое впервые выявленное гиперваскулярное образование должно рассматриваться как потенциально злокачественное до морфологической верификации [2, 3, 18, 19, 20].

Отдельного внимания заслуживает значение дополнительных факторов риска. Во втором наблюдении заболевание характеризовалось особенно агрессивным течением на фоне ВИЧ-инфекции. Несмотря на проводимую антиретровирусную терапию и контролируемую вирусную нагрузку ВИЧ, у пациента сохранялись признаки иммунодефицита, а течение опухолевого процесса сопровождалось быстрым прогрессированием, опухолевым тромбозом воротной вены и фатальным кровотечением из варикозно-расширенных вен пищевода. Это согласуется с данными литературы, согласно которым ВИЧ-ко-инфекция ассоциирована с ускорением фиброгенеза, более поздней диагностикой и неблагоприятным течением ГЦК [12, 13]. Следовательно, у пациентов с ВИЧ/ВГС-коинфекцией онкологическая настороженность должна сохраняться и после достижения УВО.

Оба наблюдения также демонстрируют ограничения рутинного диспансерного алгоритма, основанного на ультразвуковом исследовании печени и определении уровня АФП каждые 6 месяцев. Несмотря на доказанную эффективность такого подхода у пациентов группы высокого риска, в реальной клинической практике его диагностические возможности могут быть ограничены нормальными значениями опухолевых маркеров, сложностями интерпретации очаговых образований и поздней маршрутизацией больных [3, 14]. В связи с этим при любых сомнительных результатах визуализации необходим мультидисциплинарный подход с участием инфекциониста, гепатолога, радиолога и онколога, а при наличии показаний — своевременная морфологическая верификация.

Заключение

Представленные клинические наблюдения не только подтверждают сохраняющийся риск развития ГЦК после достижения УВО, но и позволяют выделить основные причины поздней диагностики: ложное ощущение снижения онкологического риска при улучшении показателей фиброза, ограниченную информативность АФП, трудности дифференциальной диагностики очаговых образований печени в связи с неоднозначной интерпретацией данных визуализации, ведущие к отсрочке морфологической верификации и наличие дополнительных факторов риска, в том числе

ВИЧ-коинфекции. В связи с этим любое впервые выявленное гиперваскулярное образование печени у пациентов данной категории должно рассматриваться как потенциально злокачественное.

Пациенты с ХГС после достижения УВО нуждаются в пожизненном диспансерном наблюдении, прежде всего при исходном ЦП, выраженном фиброзе и сопутствующих отягощающих факторах.

Ключевыми условиями своевременной диагностики являются регулярный скрининг, онкологическая настороженность и мультидисциплинарный подход при оценке очаговых образований печени.

Литература

1. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, Jemal A. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2024;74(3):229-263. doi: 10.3322/caac.21834.
2. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2018;69(1):182-236. doi: 10.1016/j.jhep.2018.03.019.
3. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации «Рак печени (гепатоцеллюлярный)» [Электронный ресурс]. Москва, 2025. ID: 1_4. Доступно по ссылке: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2022/07/rak-pecheni-gepatocellyulyarnyj.pdf> (дата обращения: 19.03.2026).
4. Kanwal F, Khaderi S, Singal AG, et al. Risk factors for HCC in contemporary cohorts of patients with cirrhosis. *Hepatology.* 2023;77(3):997-1005. doi: 10.1002/hep.32734.
5. International Agency for Research on Cancer. Liver Cancer Fact Sheet. Global Cancer Observatory (GLOBOCAN) 2022 [Internet]. Lyon, France: IARC; 2024 [cited 2026 Mar 19]. Available from: <https://gco.iarc.who.int/media/globocan/fact-sheets/cancers/11-liver-fact-sheet.pdf>
6. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О., Золотарев Н.Ю., ред. Злокачественные новообразования в России в 2024 году (заболеваемость). Москва: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2025. 178 с.
7. Эсауленко Е.В., Лялина Л.В., Останкова Ю.В., и др. Вирусные гепатиты в Российской Федерации / под ред. В.Г. Акимкина, А.А. Тотоляна. — СПб.: ФБУН НИИЭМ имени Пастера, 2024. — 196 с.
8. Новак К.Е., Трифонова Г.Ф., Клыс У.Е., и др. Эпидемиологические характеристики гепатита С: от острых форм до исходов заболевания. *Инфекционные болезни.* 2024;22(4):15-20.
9. Сарыглар А.А., Донгак С.О., Иброхимова А.Д., и др. Клинико-эпидемиологическая характеристика хронического гепатита С в Республике Тыва. *Журнал инфектологии.* 2023;15(1):55-60.
10. Эсауленко Е.В., Новак К.Е., Клыс У.Е., и др. Вирус-индуцированная малигнизация печени: эпидемические тенденции и клинический анализ. *Инфекционные болезни.* 2025;23(3):5-13.
11. Lv GJ, Ji D, Yu L, et al. Risk of hepatocellular carcinoma occurrence after antiviral therapy for patients with chronic hepatitis C infection: a systematic review and meta-analysis. *Hepatol Int.* 2024;18(5):1459-1471. doi: 10.1007/s12072-024-10700-7.

12. Merchante N, Rodríguez-Fernández M, Figueruela M, et al. Impact of HIV on the survival of hepatocellular carcinoma in hepatitis C virus-infected patients. *AIDS*. 2020;34(10):1497-1507. doi: 10.1097/QAD.0000000000002578.
 13. Gobran ST, Ancuta P, Shoukry NH. A Tale of Two Viruses: Immunological Insights Into HCV/HIV Coinfection. *Front Immunol*. 2021;12:726419. doi: 10.3389/fimmu.2021.726419.
 14. Singal AG, Zhang E, Narasimman M, et al. HCC surveillance improves early detection, curative treatment receipt, and survival in patients with cirrhosis: A meta-analysis. *J Hepatol*. 2022;77(1):128-139. doi: 10.1016/j.jhep.2022.01.028.
 15. Luna-Cuadros MA, Chen HW, Hanif H, et al. Risk of hepatocellular carcinoma after hepatitis C virus cure. *World J Gastroenterol*. 2022;28(1):96-107. doi: 10.3748/wjg.v28.i1.96.
 16. Xu S, Wang J, Liu L, et al. Development and validation of a nomogram for assessing hepatocellular carcinoma risk after SVR in hepatitis C patients with advanced fibrosis and cirrhosis. *Infect Agent Cancer*. 2024;19(1):17. doi: 10.1186/s13027-024-00578-3.
 17. Vutien P, Kim NJ, Moon AM, et al. Hepatocellular carcinoma risk decreases as time accrues following hepatitis C virus eradication. *Aliment Pharmacol Ther*. 2024;59(3):361-371. doi: 10.1111/apt.17818.
 18. Abdullah AD, Taher HJ, Alareer HSN. Comparing Texture Analysis of Apparent Diffusion Coefficient MRI in Hepatocellular Adenoma and Hepatocellular Carcinoma. *Cureus*. 2024;16(1):e51443. doi: 10.7759/cureus.51443.
 19. Shi Y, Wang J, Liu X, et al. Female and diabetes are risk factors for alpha-fetoprotein and protein induced by vitamin K absence or antagonist-II negative in hepatocellular carcinoma. *Medicine (Baltimore)*. 2024;103(42):e40100. doi: 10.1097/MD.00000000000040100.
 20. Tian HY, Wang L, Zhang Y, et al. Differential diagnosis of hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma by ultrasonography combined with multiphase enhanced computed tomography. *J Cancer*. 2024;15(11):3362-3369. doi: 10.7150/jca.94550.
- References**
1. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, Jemal A. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2024;74(3):229-263. doi: 10.3322/caac.21834.
 2. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2018;69(1):182-236. doi: 10.1016/j.jhep.2018.03.019.
 3. Ministerstvo zdravookhraneniya Rossiyskoy Federatsii. Klinicheskiye rekomendatsii «Rak pecheni (gepatotsellyulyarnyy)» [Clinical guidelines «Liver cancer (hepatocellular)»] [Internet]. Moscow; 2025. ID: 1_4. Available from: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2022/07/rak-pecheni-gepatocellyulyarnyj.pdf> (accessed: 19.03.2026). (in Russian).
 4. Kanwal F, Khaderi S, Singal AG, et al. Risk factors for HCC in contemporary cohorts of patients with cirrhosis. *Hepatology*. 2023;77(3):997-1005. doi: 10.1002/hep.32734.
 5. International Agency for Research on Cancer. Liver Cancer Fact Sheet. Global Cancer Observatory (GLOBOCAN) 2022 [Internet]. Lyon, France: IARC; 2024 [cited 2026 Mar 19]. Available from: <https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/cancers/11-liver-fact-sheet.pdf>
 6. Kaprin AD, Starinskiy VV, Shakhzadova AO, Zolotarev NYu, editors. Zlokachestvennyye novoobrazovaniya v Rossii v 2024 godu (zabolevayemost) [Malignant neoplasms in Russia in 2024 (incidence)]. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena — filial FGBU «NMITs radiologii» Minzdrava Rossii; 2025. 178 p. (in Russian).
 7. Esaulenko E.V., Lyalina L.V., Ostankova Yu.V., et al. Virusnyye gepatity v Rossiyskoy Federatsii [Viral Hepatitis in the Russian Federation] / ed. by V.G. Akimkin, A.A. Totolyan. Saint-Petersburg: Pasteur Institute; 2024. 196 p. (in Russian).
 8. Novak K.E., Trifonova G.F., Klys U.E., et al. Epidemiologicheskiye kharakteristiki gepatita C: ot ostrykh form do iskhodov zabolevaniya [Epidemiological characteristics of hepatitis C: from acute forms to disease outcomes]. *Infektsionnyye bolezni*. 2024;22(4):15-20. (in Russian).
 9. Saryglar A.A., Dongak S.O., Ibrokhimova A.D., et al. Kliniko-epidemiologicheskaya kharakteristika khronicheskogo gepatita S v Respublike Tyva [Clinical and epidemiological characteristics of chronic hepatitis C in the Republic of Tyva]. *Journal Infectology*. 2023;15(1):55-60. (in Russian).
 10. Esaulenko EV, Novak KE, Klys UE, et al. Virus-indutsirovannaya malignizatsiya pecheni: epidemicheskkiye tendentsii i klinicheskiiy analiz [Virus-induced liver malignancy: epidemiological trends and clinical analysis]. *Infektsionnyye bolezni*. 2025;23(3):5-13. (in Russian).
 11. Lv GJ, Ji D, Yu L, et al. Risk of hepatocellular carcinoma occurrence after antiviral therapy for patients with chronic hepatitis C Infection: a systematic review and meta-analysis. *Hepatology Int*. 2024;18(5):1459-1471. doi: 10.1007/s12072-024-10700-7.
 12. Merchante N, Rodríguez-Fernández M, Figueruela M, et al. Impact of HIV on the survival of hepatocellular carcinoma in hepatitis C virus-infected patients. *AIDS*. 2020;34(10):1497-1507. doi: 10.1097/QAD.0000000000002578.
 13. Gobran ST, Ancuta P, Shoukry NH. A Tale of Two Viruses: Immunological Insights Into HCV/HIV Coinfection. *Front Immunol*. 2021;12:726419. doi: 10.3389/fimmu.2021.726419.
 14. Singal AG, Zhang E, Narasimman M, et al. HCC surveillance improves early detection, curative treatment receipt, and survival in patients with cirrhosis: A meta-analysis. *J Hepatol*. 2022;77(1):128-139. doi: 10.1016/j.jhep.2022.01.028.
 15. Luna-Cuadros MA, Chen HW, Hanif H, et al. Risk of hepatocellular carcinoma after hepatitis C virus cure. *World J Gastroenterol*. 2022;28(1):96-107. doi: 10.3748/wjg.v28.i1.96.
 16. Xu S, Wang J, Liu L, et al. Development and validation of a nomogram for assessing hepatocellular carcinoma risk after SVR in hepatitis C patients with advanced fibrosis and cirrhosis. *Infect Agent Cancer*. 2024;19(1):17. doi: 10.1186/s13027-024-00578-3.
 17. Vutien P, Kim NJ, Moon AM, et al. Hepatocellular carcinoma risk decreases as time accrues following hepatitis C virus eradication. *Aliment Pharmacol Ther*. 2024;59(3):361-371. doi: 10.1111/apt.17818.
 18. Abdullah AD, Taher HJ, Alareer HSN. Comparing Texture Analysis of Apparent Diffusion Coefficient MRI in Hepatocellular Adenoma and Hepatocellular Carcinoma. *Cureus*. 2024;16(1):e51443. doi: 10.7759/cureus.51443.
 19. Shi Y, Wang J, Liu X, et al. Female and diabetes are risk factors for alpha-fetoprotein and protein induced by vitamin K absence or antagonist-II negative in hepatocellular carcinoma. *Medicine (Baltimore)*. 2024;103(42):e40100. doi: 10.1097/MD.00000000000040100.
 20. Tian HY, Wang L, Zhang Y, et al. Differential diagnosis of hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma by ultrasonography combined with multiphase enhanced computed tomography. *J Cancer*. 2024;15(11):3362-3369. doi: 10.7150/jca.94550.

Авторский коллектив:

Новак Ксения Егоровна — доцент кафедры инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, к.м.н.; тел.: 8(812)277-78-23, e-mail: kseniya.novak@mail.ru

Сарыглар Анна Александровна — главный врач Инфекционной больницы Республики Тыва, врач-инфекционист высшей категории, к.м.н.; тел.: +7-983-593-92-47, e-mail: anna_kyzyl@mail.ru

Клыс Ульяна Евгеньевна — ассистент кафедры инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, очный аспирант; тел.: 8(812)277-78-23, e-mail: ue.kuznetsova@gmail.com

Монгуш Марианна Константиновна — заведующий отделением Инфекционной больницы Республики Тыва, врач-инфекционист высшей категории; тел.: +7-923-267-81-44, e-mail: mongush_marianna@list.ru

Ондар Сырга Оюн-ооловна — заведующий кабинетом консультативного приема Инфекционной больницы Республики Тыва врач-инфекционист; тел.: +7-952-750-57-53, e-mail: ajl-k@yandex.ru

Эсауленко Елена Владимировна — заведующий кафедрой инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета; заведующий лабораторией «Вирусные гепатиты» Санкт-Петербургского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, д.м.н., профессор; тел.: +7 (812) 277-78-23; e-mail: eve-gpmu@mail.ru

ХРОНИКА

20 мая 2026 г. скоропостижно скончался **Вадим Валентинович Покровский** — заслуженный деятель науки Российской Федерации, академик РАН, профессор доктор медицинских наук, лауреат Государственной премии Российской Федерации и Премии Правительства Российской Федерации, заведующий специализированным научно-исследовательским отделом по профилактике и борьбе со СПИД.

Судьба Вадима Валентиновича прочно связана с Центральным научно-исследовательским институтом эпидемиологии, где он прошел путь от клинического ординатора до академика РАН, став известным и признанным лидером в российском и мировом научно-медицинском сообществе в области изучения эпидемиологии, патогенеза, клиники и лечения одного из самых социально значимых инфекционных заболеваний в мире — ВИЧ-инфекции. Он пришел в тему ВИЧ тогда, когда болезнь только входила в общественное сознание, и работал с ней больше 40 лет. За это время ВИЧ перестал быть смертельным приговором для тех, кто получает терапию, но не перестал быть социальным диагнозом. При его непосредственном участии в 1980 — 1990-е гг. был выявлен «первый пациент», расследована вспышка в Элисте, разработана сама методология борьбы с ВИЧ-инфекцией, которая легла в основу создания общероссийской сети центров по профилактике и борьбе со СПИД. Вадим Валентинович видел весь путь: первые страхи, первые пациенты, первые вспышки, первые лекарства, первые программы, первые провалы, новые схемы терапии, новые споры, новая усталость общества. Его биография совпала с историей одной из самых сложных инфекционных тем последних десятилетий. Не с красивой историей победы, а с тяжелой историей постоянной работы. Он видел и умел формулировать проблемы, которые предстояло решить, понимал, как это можно сделать и, самое главное, имел свое обоснованное мнение, умел и не боялся его отстаивать.

Руководимый В.В. Покровским более 40 лет научно-исследовательский отдел по профилактике и борьбе со СПИД за это время превратился из небольшой специализированной лаборатории в ведущее научное учреждение нашей страны, где комплексно занимаются проблемами, связанными с надзором за распространением ВИЧ-инфекции, разработкой и внедрением новых методов профилактики, диагностики и лечения и другими во-



просами борьбы с эпидемией ВИЧ. Созданная им научная школа известна не только в нашей стране, но и во всем мире. Его ученики реализовали научные идеи и исследования по ВИЧ-инфекции во многих зарубежных странах, выступали экспертами по разработке основных документов по ВИЧ-инфекции, издаваемых ВОЗ и ЮНЭЙДС.

Научная и общественная деятельность Вадима Валентиновича может служить примером для современного поколения специалистов, посвятивших свою жизнь медицинской науке. В.В. Покровский — автор более 700 научных публикаций, нескольких оригинальных книг, 11 патентов, член Бюро отделения медицинских наук РАН и редколлегии 5 научных журналов. Неценима его постоянная и последовательная работа по мобилизации российской общественности на борьбу с эпидемией ВИЧ/СПИД.

Заслуги академика В.В. Покровского неоднократно отмечены Правительством Российской Федерации.

Редакционная коллегия «Журнала инфектологии» скорбит об утрате прекрасного человека, гениального ученого и выражает искренние соболезнования семье и близким Вадима Валентиновича, его друзьям и коллегам.



17–19 мая 2026 г. в Санкт-Петербурге состоялся **XII Конгресс Евро-Азиатского общества по инфекционным болезням**, посвященный 150-летию со дня рождения Николая Константиновича Розенберга.

Организаторами конгресса выступили Министерство здравоохранения Российской Федерации, Правительство Санкт-Петербурга, Отделение медицинских наук РАН, Санкт-Петербургское отделение РАН, Комитет по науке и высшей школе Санкт-Петербурга, Комитет по здравоохранению Санкт-Петербурга, Научно-исследовательский институт гриппа им. А.А. Смородинцева, Евро-Азиатское общество по инфекционным болезням, ООО «Майс Партнер», ООО «Медицинские конференции».

На официальном открытии конгресса выступили:

- Лобзин Юрий Владимирович (Санкт-Петербург, Россия) — президент Евро-Азиатского общества по инфекционным болезням, д.м.н., профессор, академик РАН;
- Плутницкий Андрей Николаевич (Москва, Россия) — заместитель министра здравоохранения Российской Федерации;
- Зверев Виталий Васильевич (Москва, Россия) — руководитель секции профилактической медицины ОМН РАН, д.м.н., профессор, академик РАН;
- Ратников Вячеслав Альбертович (Санкт-Петербург, Россия) — генеральный директор Федерального научно-клинического центра инфекционных болезней (ФНКЦИБ), д.м.н., профессор;
- Мусабаев Эркин Исакович (Ташкент, Республика Узбекистан) — директор Научно-исследовательского института вирусологии, академик АН Республики Узбекистан, профессор;

- Карпов Игорь Александрович (Минск, Республика Беларусь) — главный инфекционист Минздрава Республики Беларусь, член-корреспондент НАН Республики Беларусь, профессор.

В процессе церемонии открытия Конгресса за выдающиеся заслуги в борьбе с инфекционными болезнями наградой Евро-Азиатского общества по инфекционным болезням — медалью В.И. Покровского были награждены: академик РАН профессор М.И. Михайлов, академик АН Республики Узбекистан профессор Э.И. Мусабаев, член-корреспондент НАН Республики Беларусь профессор И.А. Карпов, главный инфекционист Минобороны России профессор К.В. Козлов.

В работе Конгресса приняла участие внучка профессора Николая Константиновича Розенберга — Лариса Владимировна Рожкова, врач-микробиолог. В знак глубокого уважения к памяти выдающегося ученого президент Евро-Азиатского общества по инфекционным болезням академик РАН Ю.В. Лобзин вручил Ларисе Владимировне памятную плакетку и медаль В.И. Покровского.

На конгрессе состоялись академическая сессия (10 докладов), 29 симпозиумов (139 докладов), 2 специальных лекции и экспертный совет. Участники конгресса получили современные знания по профилактике, диагностике и тактике лечения инфекционных заболеваний среди взрослого и детского населения, что, безусловно, будет способствовать повышению качества оказания медицинской помощи, снижению числа врачебных ошибок и улучшению исходов заболеваний в повседневной врачебной практике.

Трехдневная программа Конгресса охватила широкий спектр актуальных научных и практиче-





ских направлений в области диагностики, профилактики и лечения инфекционных заболеваний. В рамках симпозиумов были рассмотрены вопросы вирусных и бактериальных инфекций, острых кишечных и респираторных заболеваний, вирусных гепатитов, ВИЧ-инфекции, нейроинфекций, герпес-вирусных и паразитарных болезней, микозов, а также современных аспектов вакцинопрофилактики. Особое внимание было уделено междисциплинарным проблемам инфекционных болезней, вопросам антимикробной резистентности, последствиям новой коронавирусной инфекции COVID-19 и современным подходам к лабораторной диагностике.

Участники конгресса получили уникальную возможность присутствовать на академической сессии, которая состоялась в первый день Конгресса. Члены Отделения медицинских наук РАН представили в своих докладах новые тенденции в развитии отечественной науки и обобщенный опыт в области борьбы с инфекционными заболеваниями. В работе конгресса приняли участие члены Академий наук Российской Федерации, Республики Беларусь, Республики Узбекистан — ведущие инфекционисты и эпидемиологи Ю.В. Лобзин, Н.И. Брико, И.А. Карпов, А.В. Горелов, К.В. Жданов, М.И. Михайлов; лидеры аллергологии и иммунологии — А.А. Тотолян, А.С. Симбирцев; вирусологии — В.В. Зверев, Э.И. Мусабаев, О.А. Свитич.

Научная программа конгресса состояла из тематических симпозиумов, объединенных в комплекс обучения, — Школу врачей — инфекционистов и педиатров «Новое в диагностике, лечении и профилактике инфекционных болезней». Совет по развитию непрерывного медицинского и фармацевтического образования при Минздраве России официально аккредитовал программу кон-

гресса для повышения квалификации по 12 врачебным специальностям: инфекционные болезни, эпидемиология, бактериология, вирусология, педиатрия, гастроэнтерология, неврология, терапия, пульмонология, аллергология и иммунология, общая врачебная практика (семейная медицина), клиническая лабораторная диагностика.

В 2026 г. в рамках научной программы были представлены доклады специалистов из Республики Беларусь, Республики Казахстан, Республики Узбекистан, Российской Федерации и Гвинейской Республики. Среди очных участников и онлайн-слушателей были представители не только России, но и Абхазской Республики, Республики Беларусь, Республики Казахстан, Республики Кыргызстан, Республики Таджикистан, Республики Узбекистан, Азербайджанской Республики, Республики Армения, Республики Молдова, а также Республики Гвинея и Израиля.

Традиционно в рамках Конгресса состоялась академическая сессия, в ходе которой ведущие специалисты в области инфекционных болезней, эпидемиологии, иммунологии, аллергологии и вирусологии представили доклады по ключевым направлениям современной медицины.

Обсуждались перспективы развития вакцинопрофилактики, эпигенетические механизмы врожденного иммунитета при респираторных вирусных инфекциях, роль цитокинов в защитных реакциях организма, а также профилактика жизнеугрожающих инфекций у детей. Особое внимание было уделено лечению хронических вирусных инфекций, иммунодефицитным состояниям при коронавирусной инфекции, проблеме лихорадок неясной этиологии, методологии открытия вирусов гепатитов и новым подходам к вакцинации против пневмококковой инфекции.



Ю.В. Лобзин



В.В. Зверев



О.А. Свитич



А.В. Горелов



Э.И. Мусабаев



И.А. Карпов



А.А. Тополян



М.И. Михайлов

В завершение работы XII Конгресса Евро-Азиатского общества по инфекционным болезням, посвященного 150-летию Николая Константиновича Розенберга, были подведены итоги, подтверждено

достижение поставленных целей, обозначены ключевые направления дальнейшего сотрудничества и выражена благодарность всем участникам за активную позицию и вклад в научную дискуссию.



Н.И. Брико



А.С. Симбирцев

В программу стендовой сессии конгресса были включены 67 стендовых докладов. Сессия прошла в интерактивном режиме. Работы демонстрировались в формате видеопрезентации с комментариями авторов, что дало возможность участникам из отдаленных регионов полноценно представить результаты своей научной и клинической работы, а конкурсная комиссия получила возможность более глубоко ознакомиться с работами участников. Очные участники получили возможность лично дать комментарии к докладам и ответить на вопросы модераторов.

По итогам работы комиссии были определены 3 лучших стендовых доклада. Авторы были награждены памятными дипломами и денежными призами за участие в стендовой сессии конгресса.

1 место: Останкова Ю.В., Кусевский Л.Я. Гемоконтактные инфекции в стоматологической практике: скрытые резервуары и клинически значимые варианты (Санкт-Петербург, Россия).

2 место: Попов А.Ф., Квятковский А.В., Горелова И.С., Лавренюк В.В., Дмитраченко М.Н., Мурашова Ю.А., Бениова С.Н., Зенин И.В., Кашковский М.Н. Трудности диагностики церебрального токсоплазмоза: разбор клинического случая (Владивосток, Россия).

3 место: Яковлева Е.В., Карпенко Л.И. Комбинированная ДНК-вакцина против клещевого энцефалита защищает мышей от заражения летальной дозой вируса (Кольцово, Россия).

Подготовила Д.М. Лебедева



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. 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 Центральных и периферических 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: гематоэнцефалический 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. Canabinoids 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. Иванович, Е.И. Веселов // Воен. врач. — 1996. — № 8 (1332). — С. 5.

Фомин, Н.Ф. Выдающийся ученый, педагог, воспитатель / Н.Ф. Фомин, Ф.А. Иванович, 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 vzbuditeley 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: Guerri 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).

ГОМЕЛЬСКИЙ
МЕЖДУНАРОДНЫЙ КОНГРЕСС
«ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ,
МИКРОБИОЛОГИЯ
И ИММУНОЛОГИЯ»

IV ГОМЕЛЬСКИЙ МЕЖДУНАРОДНЫЙ КОНГРЕСС ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ, МИКРОБИОЛОГИЯ И ИММУНОЛОГИЯ

24-26 сентября 2026 года | Гомель, Беларусь



1-7 октября 2026 года | Сочи, Россия

АЛЛЕРГОЛОГИЯ, ИММУНОЛОГИЯ И ИНФЕКТОЛОГИЯ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ

Двенадцатая научно-практическая школа-конференция



АЛЛЕРГОЛОГИЯ
ИММУНОЛОГИЯ И ИНФЕКТОЛОГИЯ

для практикующих врачей | СОЧИ 2026

ПРИГЛАШАЕМ ПРИНЯТЬ УЧАСТИЕ!

XI САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ФОРУМ ПО ВИЧ-ИНФЕКЦИИ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ



1-2 ОКТЯБРЯ 2026

Санкт-Петербург, пл. Победы, д. 1,
отель «Космос Санкт-Петербург Пулковская»

ОРГАНИЗАТОРЫ ФОРУМА

- Правительство Санкт-Петербурга
- Комитет по здравоохранению Санкт-Петербурга
- Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями»
- Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Клиническая инфекционная больница имени С.П. Боткина»
- Межрегиональное управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по городу Санкт-Петербургу и Ленинградской области
- Региональная общественная организация «СПИД, статистика, здоровье»
- Санкт-Петербургская общественная организация «Человек и его здоровье»
- Общество с ограниченной ответственностью «Медицинский конгресс»

ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ

- Эпидемиология ВИЧ-инфекции
- Современные аспекты лечения ВИЧ-инфекции у различных категорий пациентов
- Вирусные гепатиты
- Лабораторная диагностика ВИЧ-инфекции и сопутствующих заболеваний
- Мультидисциплинарный взгляд на пациента с ВИЧ-инфекцией
- Оппортунистические инфекции
- Профилактика ВИЧ-инфекции
- Психологическое сопровождение ЛЖВ
- Медико-социальная поддержка людей, живущих с ВИЧ, и их семей

ВАЖНЫЕ ДАТЫ



Подача заявок на публикацию
тезисов/статей
до 10 августа 2026 г.

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



Подробнее о форуме
– на сайте
hiv-forum.congress-ph.online

КОНТАКТЫ:



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



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



ФМБА РОССИИ

I НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ
КОНФЕРЕНЦИЯ ФМБА РОССИИ



ФНКЦИБ
ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЕЙ
ФМБА РОССИИ

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ДИАГНОСТИКИ, ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЕЙ



САНКТ-ПЕТЕРБУРГ



8–9 ОКТЯБРЯ 2026 ГОДА



ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ КОНФЕРЕНЦИИ



ИНФЕКЦИОННЫЕ
БОЛЕЗНИ



ВИРУСОЛОГИЯ
И НОВЫЕ
ИНФЕКЦИИ



АНТИМИКРОБНАЯ
РЕЗИСТЕНТНОСТЬ



ВАКЦИНО-
ПРОФИЛАКТИКА



МИКРОБИОМ
И ТРАНСЛЯЦИОННАЯ
МЕДИЦИНА



ЦИФРОВАЯ
МЕДИЦИНА
И ИНФЕКТОЛОГИЯ



ЭПИДЕМИОЛОГИЯ
И ИНФЕКЦИОННЫЙ
КОНТРОЛЬ



БИОЛОГИЧЕСКАЯ
БЕЗОПАСНОСТЬ



САНКТ-ПЕТЕРБУРГ



8–9 ОКТЯБРЯ
2026 ГОДА



ФГБУ ФНКЦИБ
ФМБА РОССИИ

РЕГИСТРАЦИЯ
И ПОДРОБНОСТИ
НА САЙТЕ

fnkcib.ru



ЗАЩИТА ЗДОРОВЬЯ
НАСЕЛЕНИЯ



НАУКА
И ИННОВАЦИИ



ПРОФЕССИОНАЛИЗМ
И СОТРУДНИЧЕСТВО



КАЧЕСТВО
И ЭФФЕКТИВНОСТЬ



XVII ВСЕРОССИЙСКИЙ ЕЖЕГОДНЫЙ КОНГРЕСС ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ У ДЕТЕЙ: ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА

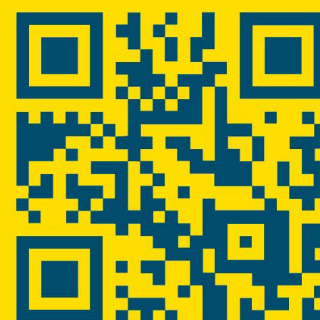
24-25 НОЯБРЯ 2026 ГОДА

Гостиница «Космос Санкт-Петербург Пулковская»
Санкт-Петербург, пл. Победы, д. 1

НАУЧНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ:

- Вопросы эпидемиологии и социальной значимости инфекционных болезней в педиатрии
Организация медицинской помощи при инфекционных болезнях у детей
- Нейроинфекции
- Вирусные инфекции
- Бактериальные инфекции
- Паразитарные болезни
- Микозы
- Госпитальная инфекция
- Проблема резистентности возбудителей и рациональная антимикробная химиотерапия
- Врожденные инфекции
- Профилактика инфекционных заболеваний у детей

ИНФОРМАЦИЯ О КОНГРЕССЕ



РЕГИСТРАЦИЯ УЧАСТНИКОВ

ВАЖНЫЕ ДАТЫ:

- Прием заявок на устные доклады/стендовые доклады – до 3 сентября 2026 года
- Прием заявок на публикацию тезисов – до 3 сентября 2026 года

КОНТАКТЫ:

Ответственный секретарь Оргкомитета

Волжанин Валерий Михайлович
+7 921 961 36 44
vmv49@inbox.ru



ООО «Медицинский конгресс»

+7 (812) 386 83 16 | +7 (812) 677 31 16
medcoevent@gmail.com
welcome@congress-ph.ru