

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

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

---

# ЖУРНАЛ ИНФЕКТОЛОГИИ

---

Том 17 №4, 2025





НАНОЛЕК

## «Нанолек» входит в число лидеров по производству педиатрических вакцин в России

**«Нанолек» – российская биофармацевтическая компания, основанная в 2011 году.**

В портфеле компании представлены препараты для профилактики коклюша, дифтерии, столбняка, полиомиелита, а также гемофильной, менингококковой и пневмококковой инфекций. В марте 2025 года «Нанолек» получил регистрационное удостоверение на первую российскую вакцину против вируса папилломы человека. Помимо вакцин в портфеле компании представлены онкогематологические и орфанные препараты. С 2020 года компания входит в реестр системообразующих предприятий российской экономики. Выручка «Нанолек» по итогам 2024 года составила 25 млрд рублей.

Производство «Нанолек» расположено в Кировской области и работает по полному циклу в соответствии со стандартами GMP. В компании занято около 800 сотрудников, из них 80% – на производственном комплексе. Офисы «Нанолек» находятся в Москве и Кирове, а региональные представители работают во всех федеральных округах России.



**ЗДЕСЬ  
РОЖДАЮТСЯ  
ЛЕКАРСТВА**

ООО «Нанолек»  
123112, Российская Федерация,  
г. Москва, вн. тер. г. Муниципальный  
округ Пресненский, ул. Тестовская,  
д. 10, помещ. 1/16.  
Тел.: +7 (495) 648-26-87  
info@nanolek.ru

[www.nanolek.ru](http://www.nanolek.ru)

GMP – Good Manufacturing Practice – Надлежащая  
производственная практика

Материал предназначен для специалистов здравоохранения.



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

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

# ЖУРНАЛ ИНФЕКТОЛОГИИ

JURNAL INFEKTOLOGII

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

Главный редактор  
академик РАН Ю.В. ЛОБЗИН

Том 17, №4, 2025



## ЖУРНАЛ ИНФЕКТОЛОГИИ

### Главный редактор

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

### Ответственный секретарь

д.м.н. профессор Гусев Д.А.

### Редакционная коллегия

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

д.м.н. профессор Бабаченко И.В.

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

д.м.н. профессор Васильев В.В.

д.м.н. Вильниц А.А.

к.м.н. доцент Волжанин В.М.

д.м.н. профессор Воронин Е.Е.

член-кор. РАН

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

д.м.н. профессор Ковеленов А.Ю.

д.м.н. профессор Козлов К.В.

д.м.н. профессор Козлов С.С.

д.м.н. профессор Котив Б.Н.

член-кор. РАН

д.м.н. профессор Кузин А.А.

к.м.н. Левандовский В.В.

д.м.н. профессор Лиознов Д.А.

д.м.н. профессор Лобзин В.Ю.

д.м.н. профессор Нечаев В.В.

д.фарм.н. профессор Рудакова А.В.

д.м.н. профессор Пантелеев А.М.

член-корреспондент РАН

д.м.н. профессор Сидоренко С.В.

д.м.н. профессор Скрипченко Н.В.

д.м.н. Усков А.Н.

д.м.н. профессор Харит С.М.

д.м.н. профессор Цинзерлинг В.А.

д.м.н. профессор Цыган В.Н.

д.м.н. профессор Эсауленко Е.В.

д.м.н. профессор Яковлев А.А.

### Редакционный совет

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

академик РАН

д.м.н. профессор Брико Н.И. (Москва)

академик РАН

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

академик РАН

д.м.н. профессор Ершов Ф.И. (Москва)

академик РАН

д.м.н. профессор Зверев В.В. (Москва)

д.м.н. профессор Исаков В.А. (Москва)

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

академик РАН

д.м.н. профессор Львов Д.К. (Москва)

академик РАН

д.м.н. профессор Малеев В.В. (Москва)

д.м.н. профессор Малов И.В. (Иркутск)

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

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

академик РАН

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

академик УзАН д.м.н. профессор

Мусабаев Э.И. (Узбекистан)

академик РАН

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

профессор Павлоцкий Ж.-М. (Франция)

профессор Папатеодоридис Дж. (Греция)

академик РАН

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

профессор Прати Д. (Италия)

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

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

академик РАН

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

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

академик РАН

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

академик РАН

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

иностраннный член РАН

профессор Франко де Роза (Италия)

## JURNAL INFEKTOLOGII

### Editor in Chief

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

### Executive secretary

M.D. professor Gusev D.A.

### Editorial board

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

M.D. professor Babachenko I.V.

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

M.D. professor Vasilyev V.V.

M.D. Vilnits A.A.

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

M.D. professor Voronin E.E.

corresponding member of the Russian Academy of Sciences

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

M.D. professor Kovelchenov A.Yu.

M.D. professor Kozlov K.V.

M.D. professor Kozlov S.S.

M.D. professor Kotiv B.N.

corresponding member of the Russian Academy of Sciences

M.D. professor Kuzin A.A.

C.M.S. Levandovskiy V.V.

M.D. professor Lioznov D.A.

M.D. professor Lobzin V.Yu.

M.D. professor Nechaev V.V.

Pharm.D. professor Rudakova A.V.

M.D. professor Panteleev A.M.

corresponding member of the Russian Academy of Sciences

M.D. professor Sidorenko S.V.

M.D. professor Skripchenko N.V.

M.D. Uskov A.N.

M.D. professor Harit S.M.

M.D. professor Zinserling V.A.

M.D. professor Tsygan V.N.

M.D. professor Esaulenko E.V.

M.D. professor Yakovlev A.A.

### Editorial council

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

member of the Russian Academy of Sciences

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

member of the Russian Academy of Sciences

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

member of the Russian Academy of Sciences

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

member of the Russian Academy of Sciences

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

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

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

member of the Russian Academy of Sciences

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

member of the Russian Academy of Sciences

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

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

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

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

member of the Russian Academy of Sciences

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

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

Musabaev E. I. (Uzbekistan)

member of the Russian Academy of Sciences

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

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

M.D. professor Papatheodoridis G. (Greece)

member of the Russian Academy of Sciences

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

M.D. professor Prati D. (Italy)

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

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

member of the Russian Academy of Sciences

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

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

member of the Russian Academy of Sciences

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

member of the Russian Academy of Sciences

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

foreign member of the Russian Academy of Sciences

M.D. professor Franko de Roza (Italy)

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

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

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

Журнал индексируется в мультидисциплинарной библиографической и реферативной базе SCOPUS,

Российском индексе научного цитирования (РИНЦ) и Google Scholar

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

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

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

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

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

Ссылка на «Журнал инфектологии» обязательна.

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

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

Статьи из журнала доступны на сайте [www.niidi.ru](http://www.niidi.ru), [www.journal.niidi.ru](http://www.journal.niidi.ru), [www.elibrary.ru](http://www.elibrary.ru)



# СОДЕРЖАНИЕ

## Передовая статья

*Цветков В.В., Комиссаров А.Б., Машарский А.Э., Ёлшин Н.Д., Комиссарова К.С., Иванова А.А., Фадеев А.В., Плутницкий А.Н., Куликова И.Б., Пакскина Н.Д., Мазус А.И., Лиознов Д.А.*  
Множественная лекарственная устойчивость ВИЧ-1 у взрослых пациентов на территории Российской Федерации в 2024 – 2025 гг. ....6

## Обзор

*Халиуллина С.В., Анохин В.А., Гатауллин М.Р., Поздняк В.А., Назарова О.А.*  
Вирусная пневмония у детей. Обзор литературы.....19

*Мирзова А.У., Жданов К.В., Харит С.М.*  
Неспецифические эффекты пневмококковых конъюгированных вакцин: клиническое значение и молекулярные механизмы .....29

*Вербенко Д.А., Беляев В.А., Панова А.Е., Вашукова М.А., Семенов А.В.*  
Особенности генетической регуляции восприимчивости человека к вирусным инфекциям...35

## Оригинальное исследование

*Ли Ю.А., Дмитраченко М.Н., Костинов М.П., Маркелова Е.В., Королев И.Б., Лазарев Р.В., Абросимов А.В.*  
Неспецифическая профилактика острых респираторных вирусных инфекций у военнослужащих Военно-морского флота .....51

*Безденежных М.Д., Делков С.К., Безуглая Т.В., Кorableва Н.Н.*  
Непобедимый коклюш: клинико-эпидемиологические особенности коклюша у детей на современном этапе (по материалам Республики Коми) .....58

*Коклюшклина А.А., Бохонов М.С., Ситников И.Г.*  
Ассоциация полиморфизма rs 9939609 гена FTO с развитием ожирения и сахарного диабета 2 типа у больных хроническим гепатитом С.....67

*Сергиенко Е.Н., Романова О.Н., Красько О.В.*  
Прогнозирование неблагоприятного исхода сепсиса у детей .....73

*Насырова Э.И., Хаертынов Х.С., Анохин В.А., Мингазова Г.Ф.*  
Гемостаз у пациентов с гриппом .....79

*Мусабаев Э.И., Казакова Е.И., Ибадуллаева Н.С., Юлдашев Т.-М.К., Рахимова В.Ш.*  
Генотипическое разнообразие ВИЧ-1 и вируса гепатита С среди лиц с впервые выявленной ВИЧ-инфекцией в Узбекистане .....88

*Уланова Е.А., Грешнякова В.А., Копышева Е.Н.*  
Биохимические маркеры поражения печени при кори у детей: ретроспективное исследование .....93

# CONTENTS

## Advanced Article

*Tsvetkov V.V., Komissarov A.B., Masharskiy A.E., Yolshin N.D., Komissarova K.S., Ivanova A.A., Fadeev A.V., Plutnitskiy A.N., Kulikova I.B., Pakskina N.D., Mazus A.I., Lioznov D.A.*  
Multidrug-Resistance of HIV-1 in Adult Patients in Russia in 2024 – 2025 .....6

## Review

*Khaliullina S.V., Anokhin V.A., Gataullin M.R., Pozdnyak V.A., Nazarova O.A.*  
Viral pneumonia in children. Literature review .....19

*Mirzova A.U., Zhdanov K.V., Kharit S.M.*  
Non-specific effects of pneumococcal conjugate vaccines: clinical significance and molecular mechanisms .....29

*Verbenko D.A., Belyaev V.A., Panova A.E., Vashukova M.A., Semenov A.V.*  
Peculiarities of genetic regulation of human susceptibility to viral infections.....35

## Original Research

*Li Yu.A., Dmitrachenko M.N., Kostinov M.P., Markelova E.V., Korolev I.B., Lazarev R.V., Abrosimov A.V.*  
Non-specific prevention of acute respiratory viral infections in naval personnel .....51

*Bezdenezhnykh M.D., Delkov S.K., Bezuglaya T.V., Korableva N.N.*  
Invincible pertussis: clinical and epidemiological features of pertussis in children at the present stage (based on materials from the Komi Republic) .....58

*Koklyushkina A.A., Bokhonov M.S., Sitnikov I.G.*  
Association of rs 9939609 polymorphism of the FTO gene with the development of obesity and type 2 diabetes mellitus in patients with chronic hepatitis C .....67

*Sergienko E.N., Romanova O.N., Krasko O.V.*  
Prediction of unfavorable outcome of sepsis in children...73

*Nasyrova E.I., Khaertynov Kh.S., Anokhin V.A., Mingazova G.F.*  
Hemostasis in patients with influenza.....79

*Musabaev E.I., Kazakova E.I., Ibadullaeva N.S., Yuldashev T.-M.K., Rakhimova V.Sh.*  
Genotypic diversity of HIV-1 and hepatitis C virus among persons with newly diagnosed HIV infection in Uzbekistan .....88

*Ulanova E.A., Greshnyakova V.A., Kopysheva E.N.*  
Biochemical markers of liver damage in children with measles: a retrospective study .....93



Соколовская В.В., Литвинова А.А., Крикова А.В., Козлов Р.С.  
Постковид: нарушения ритма и проводимости сердца  
у детей. Промежуточные результаты лонгитюдного  
исследования.....101

Романова Л.В., Лобзин Ю.В., Харит С.М., Романова Я.В.,  
Богдан С.А., Зябкин И.В., Фомичев В.И.

Популяционный иммунитет к вирусам кори, краснухи  
и эпидемического паротита.....107

## Эпидемиология

Палозян Г.О., Мелик-Андреасян Г.Г., Саргсян Ш.Б.,  
Петросян Э.В., Атоян С.А.

Эпидемиологическая ситуация по норовирусной  
инфекции в Армении за последнее десятилетие .....115

Кармоков И.А., Халилов Э.С., Токаревич Н.К.  
Видовое разнообразие риккетсий группы клещевой  
пятнистой лихорадки на территории Северо-Запада  
России и стран Балтийского региона .....121

## Фармакоэкономика

Крысанов И.С., Кокушкин К.А.  
Моделирование экономической эффективности  
проведения вакцинации подростков обоего пола  
против ВПЧ.....132

## Клинический случай

Ефремов Д.О., Шорохов П.Е., Тимошевская Н.В.  
Течение геморрагической лихорадки с почечным  
синдромом на фоне травматической болезни  
и острого аппендицита (клинический случай) .....147

Иброхимова А.Д., Крутикова Д.С., Леонова О.Н.,  
Эсауленко Е.В.  
Корь у ВИЧ-инфицированного подростка:  
клинический случай .....153

Шеломов А.С., Беджаниян Я.Г., Степанова Е.В.,  
Бурдаева С.С.  
Клинический случай периферической Т-клеточной  
лимфомы у пациента с ВИЧ-инфекцией .....159

Иванов Д.О., Алексеев А.Ю., Набиева А.С., Зеленин Н.М.,  
Агафонникова А.А., Красногорская О.Л., Эсауленко Е.В.  
Случай инфекции, вызванной *Malassezia furfur*,  
у новорожденной .....164

Гостев В.В., Шляпников С.А., Базиан Е.В., Пичугина Г.А.,  
Железова Л.И., Калиногорская О.С., Иголкина А.А.,  
Плешков В.Ю., Цветкова И.А., Голева О.В., Агеев В.А.,  
Насер Н.Р., Сидоренко С.В.  
Опыт использования клинической метагеномики для  
идентификации возбудителей интраабдоминального  
сепсиса (клинический случай).....170

## Юбилей

Юрию Владимировичу Лобзину — 75 лет .....178

Sokolovskaja V.V., Litvinova A.A., Krikova A.V., Kozlov R.S.  
PostCOVID: cardiac rhythm and conduction disorders  
in children. Interim results of a longitudinal study .....101

Romanova L.V., Lobzin Yu.V., Kharit S.M., Romanova Ya.V.,  
Bogdan S.A., Zyabkin I.V., Fomichev V.I.

Population immunity to measles, rubella, and mumps  
viruses.....107

## Epidemiology

Palozyan G.O., Melik-Andreasyan G.G., Sargsyan Sh.B.,  
Petrosyan E.V., Atoyan S.A.

Epidemiological situation of norovirus infection  
in Armenia over the last decade .....115

Karmokov I.A., Khalilov E.S., Tokarevich N.K.  
Species diversity of spotted fever group rickettsia  
in the territory of northwestern Russia and the baltic  
region countries.....121

## Pharmacoeconomics

Krysanov I.S., Kokushkin K.A.  
Modelling the economic effects of HPV-vaccination  
for adolescents of both sexes.....132

## Clinical Case

Efremov D.O., Shorokhov P.E., Timoshevskaya N.V.  
The course of hemorrhagic fever with renal syndrome  
on the background of traumatic illness and acute  
appendicitis (clinical case) .....147

Ibrokhimova A.D., Krutikova D.S., Leonova O.N.,  
Esaulenko E.V.  
Measles in an HIV-infected adolescent: a clinical case...153

Shelomov A.S., Bejanyan Ya.G., Stepanova E.V.,  
Burdaeva S.S.  
A clinical case of peripheral T-cell lymphoma in a patient  
with HIV infection .....159

Ivanov D.O., Alekseev A.Yu., Nabieva A.S., Zelenin N.M.,  
Agafonnikova A.A., Krasnogorskaya O.L., Esaulenko E.V.  
A case of *Malassezia furfur* infection in a newborn .....164

Gostev V.V., Shlyapnikov S.A., Baziiian E.V., Pichugina G.A.,  
Gelezova L.I., Kalinogorskaya O.S., Igolkin A.A.,  
Pleshkov V.Yu., Tsvetkova I.A., Goleva O.V., Ageevets V.A.,  
Naser N.R., Sidorenko S.V.  
Implementation of clinical metagenomics for pathogen  
identification in intra-abdominal sepsis: A case report ...170

## Anniversary

Yuri Vladimirovich Lobzin — 75 years old.....178

Савенкова М.С., Эсауленко Е.В., Петров В.А., Мигачёва Н.Б., Абрамова Н.А., Богвилене Я.А., Халиуллина С.В., Ушакова Р.А., Филиппова Г.Н., Дудникова Э.В., Иванова А.П., Варникова О.Р., Татаурщикова Н.С., Янкова В.Г., Новак К.Е., Иброхимова А.Д., Позднякова М.Г. Проблемы и возможности комплексного лечения ОРВИ и других вирусных инфекций у детей в амбулаторной практике. Оценка значения противовирусной и местной терапии. (резолюция междисциплинарного Совета экспертов) .....	181
<b>Хроника</b> .....	191
<b>Перечень статей за 2025 год</b> .....	198
<b>Правила для авторов</b> .....	205

Savenkova M.S., Esaulenko E.V., Petrov V.A., Migacheva N.B., Abramova N.A., Bogvilene Ya.A., Khaliullina S.V., Ushakova R.A., Filippova G.M., Dudnikova E.V., Ivanova A.P., Varnikova O.R., Tataurshchikova N.S., Yankova V.G., Novak K.E., Ibrokhimova A.D., Pozdnyakova M.G. Problems and opportunities for complex treatment of ARVI and other viral infections in children in outpatient practice. Assessing the value of antiviral and local therapy. (Resolution of the interdisciplinary Council of Experts) .....	181
<b>Chronicle</b> .....	191
<b>List of Papers, 2025</b> .....	198
<b>Instruction to autor</b> .....	205





## МНОЖЕСТВЕННАЯ ЛЕКАРСТВЕННАЯ УСТОЙЧИВОСТЬ ВИЧ-1 У ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ НА ТЕРРИТОРИИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ В 2024–2025 ГГ.

В.В. Цветков<sup>1</sup>, А.Б. Комиссаров<sup>1</sup>, А.Э. Машарский<sup>1</sup>, Н.Д. Ёлшин<sup>1</sup>, К.С. Комиссарова<sup>1</sup>, А.А. Иванова<sup>1</sup>, А.В. Фадеев<sup>1</sup>, А.Н. Плутницкий<sup>2</sup>, И.Б. Куликова<sup>2</sup>, Н.Д. Пакскина<sup>2</sup>, А.И. Мазус<sup>3</sup>, Д.А. Лиознов<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup> Научно-исследовательский институт гриппа им. А.А. Смородинцева, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> Министерство здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

<sup>3</sup> Московский городской центр профилактики и борьбы со СПИД, Москва, Россия

<sup>4</sup> Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

### Multidrug-Resistance of HIV-1 in Adult Patients in Russia in 2024–2025

V.V. Tsvetkov<sup>1</sup>, A.B. Komissarov<sup>1</sup>, A.E. Masharskiy<sup>1</sup>, N.D. Yolshin<sup>1</sup>, K.S. Komissarova<sup>1</sup>, A.A. Ivanova<sup>1</sup>, A.V. Fadeev<sup>1</sup>, A.N. Plutnitskiy<sup>2</sup>, I.B. Kulikova<sup>2</sup>, N.D. Pakskina<sup>2</sup>, A.I. Mazus<sup>3</sup>, D.A. Lioznov<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup> Research Institute of Influenza named after A.A. Smorodintsev, Saint-Petersburg, Russia

<sup>2</sup> Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

<sup>3</sup> Moscow City Center for AIDS Prevention and Control, Moscow, Russia

<sup>4</sup> First Saint-Petersburg State Medical University named after academician I.P. Pavlov University, Saint-Petersburg, Russia

### Резюме

**Цель:** оценить распространенность лекарственной устойчивости и мультирезистентности ВИЧ-1 к антиретровирусным препаратам у взрослых пациентов как с опытом, так и без опыта лечения на территории России в 2024–2025 гг.

**Материалы и методы:** всего исследовано 1888 образцов плазмы крови от взрослых больных ВИЧ-инфекцией из 21 региона России. Средний возраст больных составил 42,08 лет, мужчин – 60,86 %, женщин – 39,14 %. Сведения об опыте терапии имелись у 77,65 % больных, из них никого не получали лечение – 28,04 %, имели опыт лечения – 71,96 %. Консенсусные нуклеотидные последовательности гена *pol*, кодирующие протеазу, обратную транскриптазу и интегразу ВИЧ-1, были получены методом секвенирования нового поколения. Анализ лекарственной устойчивости ВИЧ-1 проводился с помощью базы данных Стенфордского университета HIVdb.

**Результаты:** установлено, что наиболее распространенными надзорными мутациями ВИЧ-1 были замены в обратной транскриптазе – M184V и K103N. У больных с опытом лечения высокие уровни резистентности ВИЧ-1 наблюдались к препаратам ненуклеозидного ингибитора обратной транскриптазы (эфавиренз) и нуклеозидного ингибитора обратной транскриптазы (ламивудин, абакавир), а у naïvных пациентов – к препаратам ненуклеозидного ингибитора обратной транскриптазы (эфавиренз, неврапин, рилпивирин). Низкие уровни резистентности ВИЧ-1 отмечались к ингибиторам протеазы и интегразы, в том числе к препарату долутегравир. Наиболее распространенными комбинациями надзорных мутаций у больных с опытом лечения были сочетания G190S + K101E, G190S + M184V, K65R +

### Abstract

**The purpose.** To assess the prevalence of HIV-1 drug resistance and multidrug resistance to antiretroviral drugs in adult patients with and without treatment experience in Russia in 2024–2025.

**Materials and Methods.** A total of 1888 plasma samples from adult HIV-infected patients from 21 regions of Russia were analyzed. The average age of the patients was 42,08 years; 60,86 % were men and 39,14 % were women. 77,65 % of patients had information about treatment experience; 28,04 % of these patients were treatment-naïve and 71,96 % were treatment-experienced. Consensus nucleotide sequences of the *pol* gene, encoding HIV-1 protease, reverse transcriptase, and integrase, were obtained using next-generation sequencing. HIV-1 drug resistance analysis was conducted using the Stanford University HIVdb database.

**Results.** The most common HIV-1 surveillance mutations were substitutions in the reverse transcriptase – M184V and K103N. In treatment-experienced patients, high levels of HIV-1 resistance were observed to NNRTIs (efavirenz) and NRTIs (lamivudine, abacavir), and in treatment-naïve patients – to NNRTIs (efavirenz, nevirapine, rilpivirine). Low levels of HIV-1 resistance were observed to protease and integrase inhibitors, including dolutegravir. The most common combinations of surveillance mutations in treatment-experienced patients were G190S + K101E, G190S + M184V, K65R + M184V, K103N + M184V and G190S + K65R + Y181C. The most common combination of HIV-1 multidrug resistance was NRTI + NNRTI resistance.

**Conclusion.** Early detection of drug resistance mutations using next-generation sequencing (NGS) followed by quasispecies analysis can significantly change the approach to choosing first- and subsequent-line etiotropic treatment

*M184V, K103N + M184V и G190S + K65R + Y181C. Наиболее распространенной комбинацией мультирезистентности ВИЧ-1 было сочетание лекарственной устойчивости к нуклеозидному ингибитору обратной транскриптазы + ненуклеозидному ингибитору обратной транскриптазы.*

*Заключение: раннее выявление мутаций лекарственной устойчивости методом секвенирования нового поколения (NGS) с последующим анализом квазивидов может существенным образом изменить подход к выбору схем этиотропной терапии как первой, так и последующих линий, а также повысить клиническую и экономическую эффективность лечения больных ВИЧ-инфекцией.*

**Ключевые слова:** вирус иммунодефицита человека, антиретровирусная терапия, лекарственная устойчивость, мутация резистентности, мультирезистентность.

## Введение

В настоящее время единственным эффективным способом контроля ВИЧ-инфекции является одновременное использование нескольких лекарственных препаратов в схеме антиретровирусной терапии (АРВТ). Внедрение АРВТ в клиническую практику позволило увеличить продолжительность и улучшить качество жизни больных ВИЧ-инфекцией, а также снизить риск передачи инфекции и скорость её распространения [1, 2]. В России АРВТ стала широко применяться с 2006 г. в рамках национальной программы здравоохранения, а доля больных, получающих этиотропную терапию, выросла с 1% в 2005 г. до 35,5% в 2017 г. и составила 90% от числа состоящих на диспансерном учете в 2024 г. [3]. В настоящее время АРВТ назначается всем больным, приверженным диспансерному наблюдению и лечению, независимо от количества CD4+ клеток и уровня вирусной нагрузки [4]. До 2020 г. основные схемы АРВТ первой линии включали в себя 2 нуклеозидных ингибитора обратной транскриптазы (НИОТ) — тенофовир (TDF) или зидовудин (AZT) в сочетании с ламивудином (ЗТС) или эмтрицитабином (FTC), и 1 ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы (ННИОТ), преимущественно эфавиренз (EFV). В последние годы назначаемые схемы АРВТ первой линии также представлены комбинацией 2 НИОТ и 1 ингибитора интегразы (ИИ), преимущественно долутегравира (DTG). В свою очередь, схемы АРВТ второй и последующих линий включают в себя как ИИ, так и ингибиторы протеазы (ИП) — атазанавир (ATV), дарунавир (DRV) и лопинавир (LPV), бустированные ритонавиром.

Повышение доступности и широкое использование антиретровирусных препаратов способствуют развитию и распространению лекарственной устойчивости ВИЧ. Сегодня известны мутации лекарственной устойчивости ВИЧ ко всем применяемым

*regimens and improve the clinical and cost-effectiveness of HIV-1 treatment.*

**Key words:** human immunodeficiency virus, antiretroviral therapy, drug resistance, resistance mutations, multidrug resistance.

в клинической практике препаратам АРВТ [5]. Известно, что между препаратами одного класса может формироваться перекрестная резистентность ВИЧ [6]. Развитие резистентности ВИЧ, наряду со снижением приверженности и наличием неблагоприятных лекарственных взаимодействий, является одной из главных причин неудачи АРВТ, а также риском прогрессирования заболевания и смерти [7]. В свою очередь, широкое распространение лекарственной устойчивости ВИЧ приводит к ограничению выбора схем АРВТ и повышению стоимости лечения больных ВИЧ-инфекцией [8].

Причиной появления новых вариантов ВИЧ с лекарственной устойчивостью является реализация природной изменчивости вируса в присутствии антиретровирусных препаратов. Однажды приобретенная лекарственная устойчивость возбудителя может передаваться от пациента к пациенту и наблюдаться у больных ВИЧ-инфекцией без опыта терапии. Среди факторов, способствующих развитию резистентности ВИЧ, в первую очередь, необходимо отметить такие особенности препаратов АРВТ, как генетический и фармакологический барьеры резистентности, а также межлекарственные взаимодействия [9]. В присутствии препаратов с низким генетическим барьером (ЗТС, EFV, NVP) достаточно возникновения одной точечной мутации в геноме ВИЧ для развития высокого уровня резистентности. В свою очередь, для формирования резистентности ВИЧ к препаратам с высоким генетическим барьером (DRV, LPV) необходимо наличие одновременно нескольких мутаций, что является менее вероятным событием [10]. Режим приема лекарственного средства и развитие побочных эффектов лечения оказывают выраженное влияние на приверженность пациента [11, 12], а некоторые из побочных эффектов (рвота и диарея) могут снижать его концентрацию в организме.



Биологические особенности ВИЧ также играют важную роль в формировании и закреплении мутаций лекарственной устойчивости [13]. Известно, что неполиморфные мутации часто приводят к снижению фитнеса ВИЧ. В присутствии антиретровирусных препаратов вирусы с такими мутациями имеют эволюционное преимущество, однако прекращение лечения часто сопровождается их быстрым исчезновением и возвращением вируса дикого типа с более высокой репликативной активностью. Аналогичная ситуация часто наблюдается при заражении человека лекарственно-устойчивым вариантом ВИЧ, когда в течение нескольких месяцев или лет происходит замещение исходного варианта диким штаммом вируса. Между тем в латентных Т-клетках провирусная ДНК вариантов с мутациями лекарственной устойчивости может сохраняться достаточно долго [14]. Выявить наличие таких мутаций при анализе РНК ВИЧ в плазме крови невозможно [15]. После отмены препарата АРВТ, к которому развилась лекарственная устойчивость ВИЧ, в организме человека в течение долгого времени остается резервуар устойчивых вариантов возбудителя.

Существенное влияние на развитие мутаций лекарственной устойчивости ВИЧ оказывают поведенческие и социальные факторы, влияющие на приверженность пациента наблюдению и лечению, такие как асоциальный образ жизни, употребление алкоголя или наркотических веществ, стигматизация и дискриминация [11, 16]. Снижение эффективности АРВТ наблюдается при уровне приверженности менее 80% [17]. К системными административным факторам, способствующим формированию и широкому распространению резистентности ВИЧ, следует отнести особенности организации лечения больных ВИЧ-инфекцией, такие как доступность медицинской помощи, а также вопросы своевременной закупки и логистики антиретровирусных препаратов [18]. Отсутствие эффекта АРВТ в первую очередь связано с нарушением режима приема препаратов (60–80%) или с наличием неблагоприятных межлекарственных взаимодействий (20–25%), снижающих эффективность лечения [4, 11–13]. Менее чем в 20% случаев причиной неуспеха этиотропной терапии является наличие первичной лекарственной устойчивости ВИЧ. В таком случае в плазме крови пациента могут быть выявлены латентные варианты ВИЧ с мутациями резистентности к используемым антиретровирусным препаратам.

**Цель исследования** — оценка распространенности лекарственной устойчивости и мультирезистентности ВИЧ-1 к антиретровирусным препаратам (ИП, НИОТ, ННИОТ и ИИ) у взрослых пациентов как с опытом, так и без опыта лечения на территории России в 2024–2025 гг.

## Материалы и методы исследования

Неинтервенционное, наблюдательное аналитическое поперечное исследование проведено на базе Научно-исследовательского института гриппа им. А.А. Смородинцева в период с января 2024 г. по сентябрь 2025 г. Исследование одобрено локальным этическим комитетом при Научно-исследовательском институте гриппа им. А.А. Смородинцева. Все пациенты, от которых был получен биологический материал, предоставили добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Всего исследовано 1888 клинических образцов, полученных от взрослых больных ВИЧ-инфекцией из 21 региона 6 федеральных округов Российской Федерации, включая Донецкую Народную Республику (9,69%,  $n=183$ ), Луганскую Народную Республику (4,98%,  $n=94$ ) и Запорожскую область (0,42%,  $n=8$ ) (табл. 1). Среди пациентов преобладали лица трудоспособного возраста — средний возраст по медиане составил 42,08 лет (36,69–47,95 лет). Доля лиц мужского пола составила 60,86% ( $n=1149$ ), женского — 39,14% ( $n=739$ ). Наиболее распространенным путем передачи ВИЧ-инфекции у обследованных пациентов был половой гетеросексуальный путь инфицирования (52,13%), реже наблюдался парентеральный путь, связанный с употреблением внутривенных наркотических веществ (27,32%). Продвинутые стадии ВИЧ-инфекции (4А–4В) по классификации Покровского [4] наблюдались более чем у половины больных. В 41,51% случаев ( $n=494$ ) в клиническом диагнозе была указана 3 стадия ВИЧ-инфекции. Во всех исследованных образцах (плазма крови) методом ПЦР был обнаружен генетический материал РНК ВИЧ-1. Вирусная нагрузка более 4  $\log_{10}$  копий/мл наблюдалась в 90,37% случаев. Средний уровень CD4+ клеток в периферической крови обследованных больных был менее 200 клеток/мкл. В свою очередь, высокие значения иммунологического показателя (более 500 клеток/мкл) наблюдались лишь в 11,50% случаев.

Сведения об опыте АРВТ имелись у большинства обследованных больных ВИЧ-инфекцией (77,65%,  $n=1466$ ), из них 28,04% больных ( $n=411$ ) никогда не получали АРВТ, а 71,96% пациентов ( $n=1055$ ) уже имели опыт АРВТ. Абсолютное большинство больных с опытом АРВТ (88,34%,  $n=932$ ) в момент забора биологического образца принимали антиретровирусные препараты. Наиболее часто в схемах АРВТ пациентам назначались ламивудин (94,96%,  $n=885$ ), тенофовир (83,37%,  $n=777$ ), эфавиренз (37,02%,  $n=345$ ), долутегравир (16,74%,  $n=156$ ) и эльсифавирин (15,99%,  $n=149$ ). Из класса ИП наиболее часто применялись лопинавир (8,58%,  $n=80$ ) и дарунавир (6,33%,  $n=59$ ).

### Получение консенсусных последовательностей гена *pol* ВИЧ-1

Вирусную РНК выделяли из образцов плазмы крови ВИЧ-инфицированных пациентов с помощью комплекта реагентов «МАГНО-сорб» (Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии, Россия). С целью повышения эффективности амплификации полноразмерного гена *pol* в исследование включали образцы РНК, для которых количество РНК ВИЧ-1 было более

500 копий/мл. Количественное определение РНК ВИЧ-1 в образцах производили с помощью набора «АмплиПрайм HIV» (ООО «НестБио», Россия). Амплификацию гена *pol* ВИЧ-1 выполняли с помощью набора «БиоМастер ОТ-ПЦР – Премиум (2×)» («Биолабмикс», Россия) «одношаговым» методом обратной транскрипции и последующей ПЦР с ВИЧ-специфическими праймерами первого раунда (5'-GGGCCCTAGGAAAAAGGG-3' и 5'-CCTGTATGCAGACCCCAATATGTT-3') по

Таблица 1

### Демографическая и клинико-эпидемиологическая характеристика больных ВИЧ-инфекцией, от которых были получены клинические образцы

Показатель	Всего образцов (n = 1888)
Возраст (лет), Me (LQ – HQ)	42,08 (36,69 – 47,95)
Пол	Абс. /%
Мужской	1149/60,86
Женский	739/39,14
Федеральный округ	Абс. /%
Сибирский	732/38,77
Южный	551/29,18
Приволжский	258/13,67
Северо-Западный	175/9,27
Дальневосточный	155/8,21
Центральный	17/0,90
Путь инфицирования	Абс. /%
Есть данные	1197/63,40
Половой контакт (без уточнения)	214/17,88
Гетеросексуальная связь	624/52,13
Гомосексуальная связь	16/1,34
Наркотический контакт	327/27,32
Пребывание в нозокомиальном очаге	4/0,33
Заражение детей от ВИЧ-инфицированных матерей	2/0,17
Переливание крови / пересадка органов	1/0,08
Не установлен	9/0,75
Клиническая стадия ВИЧ-инфекции	Абс. /%
Есть данные	1190/63,03
2 стадия	27/2,27
3 стадия	494/41,51
4А стадия	305/25,63
4Б стадия	266/22,35
4В стадия	98/8,24
Опыт лечения (АРВТ)	Абс. /%
Есть данные	1466/77,65
Пациент никогда не получал АРВТ	411/28,04
Пациент получал/получает АРВТ	1055/71,96
Вирусная нагрузка ( $\log_{10}$ копий/мл), Me (LQ – HQ)	5,22 (4,54 – 5,77)
Уровень CD4+ клеток (клеток/мкл), Me (LQ – HQ)	168,00 (55,00 – 343,20)



инструкции производителя. Второй раунд ПЦР проводили с вложенными ВИЧ-специфическими праймерами (5'-CCCTCATATCACTCTTTGGCA-3' и 5'-TGCCACACAATCATCACCTG-3') с помощью набора «БиоМастер LR HS-ПЦР (2x)» («Биолаб-микс»). Полученные в результате ПЦР-продукты соответствовали фрагменту генома с координатами 2252–5075 (штамм ВИЧ-1 HXB2, GenBank # K03455). Секвенирование продуктов амплификации гена *pol* ВИЧ-1 проводили методом секвенирования нового поколения с помощью приборов MGI DNBSEQ-G400 и Illumina NextSeq 2000 по инструкции производителя. Подготовку библиотек для платформы секвенирования MGI осуществляли набором «Fast PCR-FREE FS DNA Library Prep Set» (MGI), а для платформы секвенирования Illumina – набором «Illumina DNA Prep kit» (Illumina). Сборку полученных прочтений выполняли с помощью программы, созданной по аналогии с программой «Shiver» [24], но с использованием других альтернативных инструментов.

#### *Анализ консенсусных последовательностей гена *pol* ВИЧ-1*

Полученные консенсусные нуклеотидные последовательности гена *pol*, кодирующие протеазу, обратную транскриптазу и интегразу ВИЧ-1, были проанализированы с помощью базы данных Стенфордского университета HIVdb (версия 9.7) (<https://hivdb.stanford.edu/>) на наличие мутаций резистентности с определением прогнозных уровней лекарственной устойчивости к антиретровирусным препаратам в соответствии с рекомендациями ВОЗ – список надзорных мутаций лекарственной устойчивости (SDRM, Surveillance drug resistance mutations) от 2009 г. [19] и список надзорных мутаций лекарственной устойчивости к ингибиторам интегразы ВИЧ-1 от 2019 г. [20]. Прогнозные уровни резистентности ВИЧ-1 были определены для 26 антиретровирусных препаратов, включая ИП: атазанавир (ATV), лопинавир (LPV), дарунавир (DRV), фосампренавир (FPV), нелфинавир (NFV), саквинавир (SQV), типранавир (TPV), индинавир (IDV), НИОТ: ламивудин (3TC), абакавир (ABC), ставудин (D4T), диданозин (DDI), эмтрицитабин (FTC), тенофовир (TDF), зидовудин (AZT), ННИОТ: доравирин (DOR), эфавиренз (EFV), этравирин (ETR), рилпивирин (RPV), невирапин (NVP), дапивириин (DPV), а также ИИ: биктегравир (BIC), долутегравир (DTG), кабатегравири (CAB), элвитегравир (EVG), ралтегравир (RAL). Потенциально низкий уровень лекарственной устойчивости учитывался как отсутствие резистентности ВИЧ-1 к препарату.

Все последовательности, включенные в исследование, соответствовали критериям валидации одновременно по 3 регионам, кодирующим про-

теазу, обратную транскриптазу и интегразу. В исследование не включались нуклеотидные последовательности, содержащие несеквенированные регионы, соответствующие позициям известных мутаций лекарственной устойчивости в протеазе, обратной транскриптазе и интегразе ВИЧ-1. Кроме того, в исследование не включались последовательности, содержащие в регионе, кодирующем протеазу более 2 стоп-кодона + инсерций/делеций + крайне неоднозначных нуклеотидов, обратную транскриптазу – более 4, интегразу – более 3. Максимально допустимое количество АРОВЕС3G/F аминокислотных замен в протеазе, обратной транскриптазе и интегразе составило 2, 3 и 3 замены, а максимально допустимое количество крайне необычных мутаций – 8, 15 и 10 мутаций соответственно.

#### *Статистический анализ*

Очистка, формализация и анализ собранных данных проводились с использованием программной среды «R» (версия 4.5.1 от 13 июня 2025 г.). В качестве мер центральной тенденции для описания количественных показателей использовалась медиана (Me), а в качестве мер изменчивости данных рассчитывались значения нижнего (LQ) и верхнего (HQ) квартилей. Групповые номинальные показатели представлены в виде частот встречаемости признака в абсолютных (абс., ед.) и относительных (%) величинах. Для оценки различий между выборками по номинальным признакам формировались таблицы сопряженности и рассчитывался критерий  $\chi^2$  Пирсона или двусторонний точный критерий Фишера. Для введения поправки на множественную проверку гипотез использовался метод Холма. Уровень значимости был принят  $\alpha \leq 0,05$ .

#### **Результаты исследования**

##### *Анализ мутаций лекарственной устойчивости*

В последовательности протеазы ВИЧ-1 мутации лекарственной устойчивости наблюдались крайне редко, среди них наибольший вес имели мутации M46I, K43T и L33F (табл. 2). Известно, что надзорная мутация M46I повышает каталитическую активность протеазы и ассоциируется со сниженной восприимчивостью к ATV и LPV. В свою очередь, замены K43T и L33F являются непалиморфными дополнительными мутацией, также связанными с лекарственной устойчивостью к ATV, LPV и DRV. В единичных случаях в протеазе ВИЧ-1 преимущественно в группе больных с опытом APBT встречались такие надзорные мутации, как I54S/M, F53L, I47V, I54V и M46L. Мутация F53L является непалиморфной вспомогательной мутацией, которая в сочетании с другими приводит к снижению восприимчивости ВИЧ-1 к ATV. В свою очередь, непалиморфные мутации I54M и I54S ассоциирова-

Таблица 2

**Наиболее распространенные мутации лекарственной устойчивости в аминокислотной последовательности протеазы ВИЧ-1**

Мутация	Всего (n = 1888) Абс. /%	Опыт АРВТ (n = 1466)		
		Нет (n = 411) Абс. /%	Да (n = 1055) Абс. /%	p
M46I*	15/0,79	4/0,97	10/0,95	1,000
K43T	10/0,53	2/0,49	5/0,47	1,000
L33F	10/0,53	1/0,24	4/0,38	1,000
Q58E	6/0,32	0/0,00	5/0,47	1,000
V11I	4/0,21	0/0,00	2/0,19	1,000
I54S*	4/0,21	1/0,24	2/0,19	1,000
F53L*	3/0,16	0/0,00	2/0,19	1,000
I47V*	2/0,11	0/0,00	2/0,19	1,000
I54V*	2/0,11	0/0,00	1/0,09	1,000
M46L*	2/0,11	1/0,24	1/0,09	1,000

\* — надзорная мутация лекарственной устойчивости (SDRM).

ны с снижением восприимчивости вируса к LPV, ATV и DRV, а I54S встречается преимущественно в вирусах с множественной лекарственной устойчивостью к ИП.

В последовательности обратной транскриптазы ВИЧ-1 наиболее часто встречаемыми мутациями лекарственной устойчивости к НИОТ были M184V/I и K65R (табл. 3). Данные надзорные мутации отдельно и в сочетании друг с другом являются наиболее распространенными мутациями к НИОТ, возникающими у пациентов на фоне лечения схемой АРВТ первой линии. Мутации M184V и M184I более чем в 200 раз снижают восприимчивость ВИЧ-1 к препаратам ЗТС/ФТС, в 3 раза снижают восприимчивость к АВС и, напротив, способствуют увеличению восприимчивости вируса к AZT и TDF. В свою очередь, мутация K65R сопровождается снижением восприимчивости ВИЧ-1 к ЗТС, ФТС, TDF и АВС. Часто встречаемая непалиморфная аминокислотная замена A62V и полиморфная S68G, вероятно, являются мутациями адаптации и корректируют дефицит репликации вируса, связанный с заменой K65R и инсерциями Q151M и T69. Известно, что замена S68G ассоциирована с приемом TDF, а мутация A62V преимущественно выявляется у вирусов подтипа А6, широко распространенных на территории Российской Федерации. Наиболее часто встречаемыми мутациями лекарственной устойчивости к ННИОТ были K103N, V90I, E138A, G190S, K101E и Y181C (см. табл. 3). Надзорная мутация K103N является одной из самых часто передаваемых непалиморфных мутаций устойчивости к препаратам АРВТ. Данная аминокислотная замена приводит к существенному снижению восприимчивости ВИЧ-1 к NVP и EFV, но не снижает

восприимчивость к RPV, ETR или DOR. В свою очередь, полиморфная мутация E138A ассоциирована со снижением восприимчивости ВИЧ-1 к ETR, а непалиморфные мутации G190S и Y188L — с выраженным снижением восприимчивости к NVP и EFV. Надзорная непалиморфная мутация K101E часто встречается в сочетании с другими мутациями резистентности к ННИОТ и снижает восприимчивость к NVP в 3–10 раз, а к EFV, ETR и RPV — примерно в 2 раза. Полиморфная дополнительная мутация V90I практически не снижает восприимчивость вируса к любому из препаратов класса ННИОТ, однако часто выявляется у пациентов, получающих RPV, и реже — у пациентов, получающих NVP и EFV. Сравнительный анализ частот встречаемости мутаций лекарственной устойчивости в обратной транскриптазе ВИЧ-1 позволил установить, что абсолютное большинство наблюдаемых аминокислотных замен было ассоциировано с получением АРВТ. Между тем мутации S68G и E138A встречались одинаково часто, как среди больных без опыта терапии, так и среди пациентов, получающих АРВТ. Надзорные мутации резистентности к НИОТ — K65R, M184V/I и ННИОТ — G190S, K101E и Y181C практически не встречались среди больных ВИЧ-инфекцией без опыта АРВТ.

В последовательности интегразы ВИЧ-1 наиболее часто встречаемыми мутациями лекарственной устойчивости были L74I, E157Q, T97A и Y143R (табл. 4). Для ВИЧ-1 подтипа А изолейцин в позиции 74 интегразы является консенсусной аминокислотой. Замена L74I наблюдалась в большинстве исследуемых образцов, причем среди пациентов с опытом лечения данная замена наблюдалась значительно чаще (p = 0,013). Доли мутаций E157Q, T97A и Y143R не пре-



Таблица 3

**Наиболее распространенные мутации лекарственной устойчивости в аминокислотной последовательности обратной транскриптазы ВИЧ-1**

Мутация	Всего (n = 1888) Абс. /%	Опыт АРВТ (n = 1466)		
		Нет (n = 411) Абс. /%	Да (n = 1055) Абс. /%	p
A62V	506/26,80	64/15,57	334/31,66	< 0,001
M184V*	234/12,39	6/1,46	210/19,91	< 0,001
K103N*	206/10,91	28/6,81	149/14,12	0,013
S68G	176/9,32	32/7,79	114/10,81	1,000
V90I	162/8,58	20/4,87	115/10,90	0,037
E138A	158/8,37	31/7,54	91/8,63	1,000
G190S*	135/7,15	7/1,70	116/11,00	< 0,001
K65R*	114/6,04	0/0,00	105/9,95	< 0,001
V106I	113/5,99	9/2,19	93/8,82	0,001
K101E*	108/5,72	5/1,22	95/9,00	< 0,001
Y181C*	87/4,61	2/0,49	76/7,20	< 0,001
M184I*	58/3,07	1/0,24	54/5,12	< 0,001
H221Y	46/2,44	1/0,24	41/3,89	0,002
V179E	42/2,22	4/0,97	29/2,75	1,000
E138K	36/1,91	0/0,00	31/2,94	0,004
P225H*	34/1,80	1/0,24	31/2,94	0,037
Y115F*	31/1,64	0/0,00	28/2,65	0,012
D67N*	29/1,54	2/0,49	26/2,46	0,675
Y318F	28/1,48	0/0,00	26/2,46	0,019

\* — надзорная мутация лекарственной устойчивости (SDRM).

выпали 1 — 2% и не различались в зависимости от наличия или отсутствия у пациента опыта АРВТ. Аминокислотная замена E157Q самостоятельно не влияет на восприимчивость вируса к препаратам класса ИИ и часто встречается в комбинации с другими мутациями резистентности. В свою очередь, полиморфная мутация T97A снижает восприимчивость к EVG примерно в 3 раза и в сочетании с другими мутациями резистентности к ИИ может значительно снижать восприимчивость вируса к каждому из них. В единичных случаях в аминокислотной последовательности интегразы ВИЧ-1 наблюдались такие надзорные мутации лекарственной устойчивости к DTG, как R263K (n = 3), T66K (n = 1), G118R (n = 2) и Q148R (n = 4).

Наиболее распространенными комбинациями надзорных мутаций лекарственной устойчивости были сочетания одновременно 2 или 3 аминокислотных замен в последовательности обратной транскриптазы. Последовательности, полученные от пациентов без опыта АРВТ, крайне редко содержали более одной надзорной мутации резистентности. В единичных случаях наблюдались та-

кие сочетания, как G190S + K101E (0,73%, n = 3), G190S + M184V (0,73%, n = 3), K101E + M184V (0,73%, n = 3) и G190S + K101E + M184V (0,73%, n = 3). Напротив, среди больных ВИЧ-инфекцией с опытом АРВТ комбинации 2 и более надзорных мутаций в обратной транскриптазе наблюдались значительно чаще — G190S + K101E (5,78%, n = 61), G190S + M184V (5,40%, n = 57), K65R + M184V (5,40%, n = 57), K103N + M184V (5,21%, n = 55), G190S + Y181C (5,21%, n = 55) и G190S + K65R (5,40%, n = 57). Наиболее распространенными комбинациями из 3 надзорных мутаций в группе больных с опытом АРВТ были сочетания G190S + K65R + Y181C (3,51%, n = 37), G190S + K101E + Y181C (3,51%, n = 37), G190S + K101E + M184V (3,32%, n = 35) и G190S + K101E + K65R (3,13%, n = 33).

*Анализ лекарственной устойчивости к антиретровирусным препаратам*

Лекарственная устойчивость была обнаружена ко всем без исключения изучаемым препаратам. В группе больных без опыта АРВТ резистентность

Таблица 4

**Наиболее распространенные мутации лекарственной устойчивости в аминокислотной последовательности интегразы ВИЧ-1**

Мутация	Всего (n = 1888) Абс. /%	Опыт АРВТ (n = 1466)		
		Нет (n = 411) Абс. /%	Да (n = 1055) Абс. /%	p
L74I	1422/75,32	275/66,91	802/76,02	<b>0,013</b>
E157Q	30/1,59	3/0,73	21/1,99	1,000
T97A	12/0,64	0/0,00	9/0,85	1,000
Y143R*	7/0,37	0/0,00	7/0,66	1,000
G163R	4/0,21	1/0,24	3/0,28	1,000
E138K*	4/0,21	0/0,00	4/0,38	1,000
Q148R*	4/0,21	0/0,00	3/0,28	1,000
D232N	4/0,21	0/0,00	3/0,28	1,000
L74M	4/0,21	0/0,00	2/0,19	1,000
N155H*	3/0,16	0/0,00	3/0,28	1,000
R263K*	3/0,16	0/0,00	2/0,19	1,000
E92G*	3/0,16	2/0,49	1/0,09	1,000
G140A*	2/0,11	0/0,00	1/0,09	1,000
Y143H*	2/0,11	0/0,00	2/0,19	1,000
G118R*	2/0,11	0/0,00	2/0,19	1,000
T66I*	2/0,11	1/0,24	1/0,09	1,000
E92Q*	2/0,11	0/0,00	2/0,19	1,000
S147G*	2/0,11	0/0,00	2/0,19	1,000

\* — надзорная мутация лекарственной устойчивости (SDRM).

ВИЧ-1 хотя бы к 1 антиретровирусному препарату была выявлена в 19,47% случаев (n = 80). В свою очередь, среди больных с опытом АРВТ, в том числе получающих АРВТ без вирусологического эффекта, лекарственная устойчивость ВИЧ-1 хотя бы к одному препарату наблюдалась в 48,25% случаев (n = 509). Наиболее часто лекарственная устойчивость ВИЧ-1 наблюдалась к препаратам 2 классов: ННИОТ (31,89%, n = 602) и НИОТ (18,86%, n = 356), причем среди пациентов, получающих АРВТ без эффекта, частоты встречаемости были значимо больше, чем среди больных без опыта лечения (табл. 5). Лекарственная устойчивость к ингибиторам протеазы наблюдалась гораздо реже, лишь в 2,01% случаев (n = 38), а к ингибиторам интегразы — лишь в 1,69% случаев (n = 32).

Среди препаратов класса ИП наиболее часто резистентность ВИЧ-1 наблюдалась к NFV (1,70%, n = 32). Для всех остальных препаратов данного класса распространенность лекарственной устойчивости не превышала 1% (рис.). К препаратам класса НИОТ резистентность ВИЧ-1 наблюдалась гораздо чаще — наиболее высокие показатели среди всех изучаемых образцов были установлены для АВС (18,06%, n = 341), FTC (17,74%, n = 335)

и ЗТС (17,74%, n = 335). Для всех препаратов класса НИОТ, за исключением AZT, были установлены значимые различия в частотах встречаемости лекарственной устойчивости ВИЧ-1 между 2 группами пациентов в зависимости от опыта терапии. Ожидается распространенность лекарственной устойчивости к данным препаратам в группе больных ВИЧ-инфекцией с опытом АРВТ была существенно выше, чем среди наивных пациентов (p = 0,003), и колебалась в интервале от 15,45% до 29,19%. Преимущественно высокий уровень лекарственной устойчивости наблюдался к таким препаратам, как ЗТС, FTC и DDI, в то время как преимущественно средний уровень резистентности — к D4T и TDF. Среди препаратов класса ННИОТ развитие лекарственной устойчивости ВИЧ-1 чаще всего наблюдалось к NVP (26,90%, n = 489), EFV (24,89%, n = 470), DPV (23,78%, n = 449) и RPV (23,36%, n = 441). Для всех ННИОТ были установлены значимые различия в частотах встречаемости лекарственной устойчивости ВИЧ-1 между 2 группами пациентов в зависимости от опыта терапии. Показатели в группе больных ВИЧ-инфекцией с опытом АРВТ были существенно выше, чем среди наивных пациентов (p = 0,003), и колебались

Таблица 5

## Лекарственная устойчивость ВИЧ-1 к 4 различным классам препаратов

Класс препаратов	Всего (n = 1888) Абс. /%	Опыт АРВТ (n = 1466)		
		Нет (n = 411) Абс. /%	Да (n = 1055) Абс. /%	p
ННИОТ	602/31,89	68/16,55	445/42,18	< 0,001
НИОТ	356/18,86	11/2,68	318/30,14	< 0,001
ИП	38/2,01	8/1,95	23/2,18	0,938
ИИ	32/1,69	4/0,97	25/2,37	0,193

в интервале от 19,62% до 36,40%. Преимущественно высокий уровень лекарственной устойчивости наблюдался к таким препаратам класса ННИОТ, как NVP, EFV, DPV и RPV, в то время как преимущественно средний уровень резистентности — к DOR и ETR. Среди препаратов класса ИИ развитие резистентности ВИЧ-1 чаще всего наблюдалось к EVG (1,69%, n = 32), RAL (1,64%, n = 31) и CAB (1,43%, n = 27). Для BIC и DTG частота встречаемости лекарственной устойчивости не превышала 1%. Значимые различия между группами больных в зависимости от опыта АРВТ были установлены по частоте встречаемости лекарственной устойчивости ВИЧ-1 к RAL (p = 0,027) и CAB (p = 0,042). Среди нуклеотидных последовательностей, полученных от пациентов без опыта терапии, не было отмечено наличия резистентности к 3 препаратам класса ИИ: CAB, BIC и DTG. В 10 клинических образцах, полученных от пациентов с опытом АРВТ, была выявлена лекарственная устойчивость ВИЧ-1 к DTG.

Анализ мультирезистентности позволил установить, что наиболее часто встречаемой комбинацией лекарственной устойчивости ВИЧ-1 к различным классам антиретровирусных препаратов является сочетание одновременной резистентности ВИЧ-1 к НИОТ и ННИОТ (15,89%, n = 300), причем среди больных с опытом АРВТ данный показатель был еще больше и составил 25,59% (n = 270). Существенно реже среди пациентов с опытом лечения наблюдались сочетания лекарственной устойчивости ВИЧ-1 к НИОТ и ИИ (1,99%, n = 21), ННИОТ и ИИ (1,23%, n = 13), а также НИОТ, ННИОТ и ИИ (1,14%, n = 12).

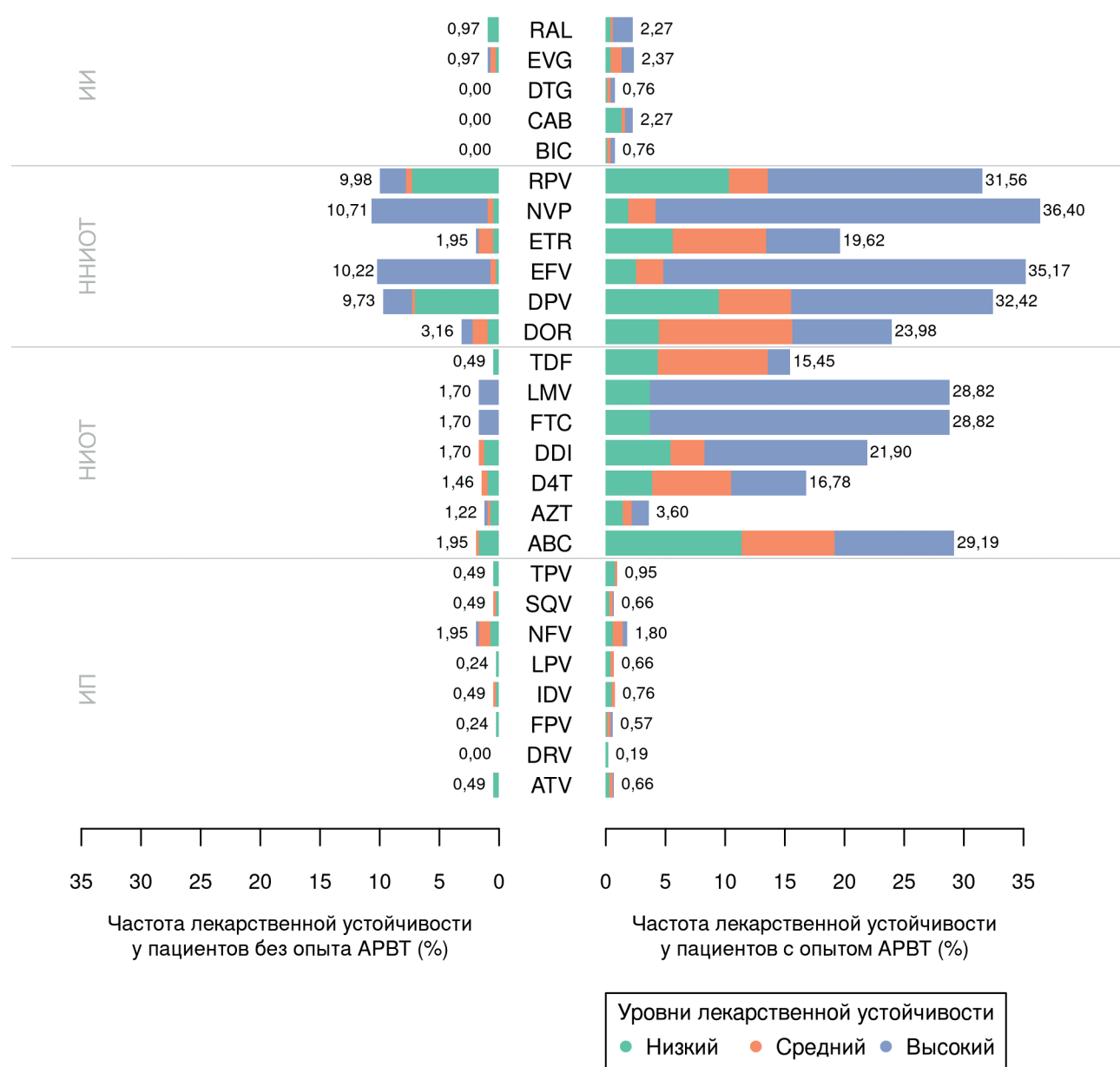
## Обсуждение

Проведено масштабное исследование, которое позволило оценить распространенность мутаций лекарственной устойчивости и мультирезистентности ВИЧ-1 одновременно к 4 классам антиретровирусных препаратов в 2 группах больных в зависимости от опыта АРВТ. С учетом постоянной динамики лекарственной устойчивости ВИЧ-1, в том числе связанной с появлением в циркуляции новых геновариантов вируса и изменением

схем АРВТ первой линии, полученные нами данные позволяют актуализировать и существенно дополнить имеющиеся сведения в данной области. Результаты нашей работы согласуются с результатами исследований других авторов [21 – 23] и свидетельствуют о высокой распространенности среди больных с опытом АРВТ лекарственной устойчивости ВИЧ-1 к препаратам классов ННИОТ и НИОТ. Наиболее часто встречаемыми надзорными мутациями лекарственной устойчивости были аминокислотные замены в последовательности обратной транскриптазы — M184V и K103N, причем последняя достаточно часто встречалась среди пациентов без опыта АРВТ. Высокие уровни резистентности ВИЧ-1 часто наблюдались к наиболее распространенным в схемах АРВТ препаратам ННИОТ (EFV) и НИОТ (ЗТС, ABC), что может быть объяснено направленным отбором вирусов в организме больного под давлением препаратов. Среди больных без опыта АРВТ наиболее высокие уровни лекарственной устойчивости отмечались к препаратам ННИОТ (EFV, NVP, RPV), что свидетельствует о возможном закреплении в популяции вируса соответствующих мутаций резистентности в последовательности обратной транскриптазы, в том числе дополнительных мутаций адаптации, таких как A62V, S68G и E138A. На территории Российской Федерации по-прежнему сохраняются низкие уровни лекарственной устойчивости ВИЧ-1 к ИП и ИИ, в том числе к DTG. Среди обследованных нами больных без опыта АРВТ отсутствовала лекарственная устойчивость к DRV, DTG, CAB и BIC.

Анализ последовательностей одновременно 3 фрагментов гена *pol* ВИЧ-1, кодирующих протеазу, обратную транскриптазу и интегразу, позволил оценить распространенность мультирезистентности ВИЧ-1 к различным классам антиретровирусных препаратов, в том числе комбинаций отдельных надзорных мутаций SDRM. Установлены сочетания одновременно 2 или 3 аминокислотных замен, которые являются наиболее распространенными комбинациями надзорных мутаций среди больных с опытом АРВТ (G190S + K101E, G190S + M184V, K65R + M184V, K103N + M184V, G190S





**Рис.** Прогнозные уровни лекарственной устойчивости ВИЧ-1 к антиретровирусным препаратам в 2 группах больных в зависимости от опыта АРВТ

+ K65R + Y181C, G190S + K101E + Y181C и G190S + K101E + M184V). Обращает на себя внимание, что данные комбинации содержат замены, ассоциированные с развитием лекарственной устойчивости одновременно к 2 классам антиретровирусных препаратов: НИОТ и ННИОТ. Наиболее распространенной комбинацией мультирезистентности ВИЧ-1 к различным классам АРВТ было сочетание лекарственной устойчивости к НИОТ + ННИОТ, существенно реже среди пациентов с опытом лечения наблюдали сочетания лекарственной устойчивости ВИЧ-1 к НИОТ + ИИ, ННИОТ + ИИ, а также НИОТ + ННИОТ + ИИ.

### Заключение

Полученные результаты свидетельствуют о существенных различиях в распространенности лекарственной устойчивости ВИЧ-1 между пациентами без опыта АРВТ и пациентами, получающими АРВТ без эффекта. С одной стороны, данные различия могут быть объяснены направленным мутагенезом под прессингом препаратов, с другой стороны — отбором уже существующих, циркулирующих и передаваемых «минорных» субпопуляций. В отсутствие антиретровирусной терапии мутации лекарственной устойчивости, присут-

ствующие в «минорных» субпопуляциях вируса, фенотипически не проявляются и не могут быть выявлены в основной его популяции. В этой связи анализ лекарственной устойчивости ВИЧ-1 без учета «минорных» субпопуляций как у наивных пациентов, так и у больных с опытом АРВТ, не даёт полной картины и не гарантирует обоснованный и правильный подбор схемы АРВТ первой и последующих линий.

Особый интерес представляет анализ полногеномных последовательностей ВИЧ-1 с учетом «минорных» субпопуляций (квазивидов) вируса. Метод секвенирования нового поколения (NGS) позволяют одновременно работать с большим массивом данных при проведении эпидемиологических исследований, а также предоставляет возможность детекции квазивидов на уровне до 1% от вирусной популяции в организме пациента.

Выявление мутаций лекарственной устойчивости еще до их фенотипического проявления может существенным образом изменить подход к выбору схем АРВТ как первой, так и последующих линий, а также повысить клиническую и экономическую эффективность лечения больных ВИЧ-инфекцией в Российской Федерации.

### Этическое утверждение

*Исследование проводилось при добровольном информированном согласии пациентов. Протокол исследования одобрен этическим комитетом Научно-исследовательского института гриппа им. А.А. Смородинцева (протокол № 216 от 18.03.2024).*

### Источник финансирования

*Исследование выполнено по Государственному заданию по теме «Разработка набора реагентов для выявления мутаций устойчивости вируса иммунодефицита человека (ВИЧ-1) к антиретровирусным препаратам методом полногеномного секвенирования» (№ 124070300038-0).*

### Конфликт интересов

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

### Литература

1. Keller S. C. et al. Accuracy of definitions for linkage to care in persons living with HIV // JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes. — 2013. — Т. 63. — №. 5. — С. 622-630. DOI: <https://doi.org/10.1097/QAI.0b013e3182968e87>
2. Samji H. et al. Closing the gap: increases in life expectancy among treated HIV-positive individuals in the United States and Canada // PloS one. — 2013. — Т. 8. — №. 12. — С. E81355. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0081355>
3. Доля ВИЧ-инфицированных лиц, получающих антиретровирусную терапию, от числа состоящих на диспансерном учёте // Единая межведомственная информационно-статистическая система : [Электронный ресурс]. — URL: <https://www.fedstat.ru/indicator/43860> (дата обращения: 20.10.2025).

4. Национальная вирусологическая ассоциация., Московское онкологическое общество. Клинические рекомендации. ВИЧ-инфекция у взрослых // Рубрикатор клинических рекомендаций : [Электронный ресурс]. — 22 июля 2024 года. — URL: [https://cr.minzdrav.gov.ru/clin-rec/79\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/clin-rec/79_2) (дата обращения: 20.10.2025).
5. Wensing A. M. et al. 2022 update of the drug resistance mutations in HIV-1 // Topics in antiviral medicine. — 2022. — Т. 30. — №. 4. — С. 559.
6. Puertas M. C. et al. Pan-resistant HIV-1 emergence in the era of integrase strand-transfer inhibitors: a case report // The Lancet Microbe. — 2020. — Т. 1. — №. 3. — С. e130-e135. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(20\)30006-9](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(20)30006-9)
7. Galli L. et al. Burden of disease in PWH harboring a multidrug-resistant virus: data from the PRESTIGIO registry // Open Forum Infectious Diseases. — US : Oxford University Press, 2020. — Т. 7. — №. 11. — С. ofaa456. DOI: <https://doi.org/10.1093/ofid/ofaa456>
8. Quinn T. C. HIV epidemiology and the effects of antiretroviral therapy on long-term consequences // Aids. — 2008. — Т. 22. — С. S7-S12. DOI: <https://doi.org/10.1097/01.aids.0000327510.68503.e8>
9. King J. R. et al. Pharmacokinetic enhancement of protease inhibitor therapy // Clinical pharmacokinetics. — 2004. — Т. 43. — №. 5. — С. 291-310. DOI: <https://doi.org/10.2165/00003088-200443050-00003>
10. Beerenwinkel N. et al. Estimating HIV evolutionary pathways and the genetic barrier to drug resistance // The Journal of infectious diseases. — 2005. — Т. 191. — №. 11. — С. 1953-1960.
11. Смирнов Н. А. и др. Влияние социальных и других факторов на неблагоприятный исход течения ВИЧ-инфекции // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. — 2025. — №. 1. — С. 607-622. DOI: <https://doi.org/10.24412/2312-2935-2025-1-607-622>
12. Bangsberg D. R. et al. A single tablet regimen is associated with higher adherence and viral suppression than multiple tablet regimens in HIV + homeless and marginally housed people // Aids. — 2010. — Т. 24. — №. 18. — С. 2835-2840. DOI: <https://doi.org/10.1097/QAD.0b013e328340a209>
13. Larder B. Mechanisms of HIV-1 drug resistance // Aids. — 2001. — Т. 15. — С. S27-S34.
14. Finzi D. et al. Identification of a reservoir for HIV-1 in patients on highly active antiretroviral therapy // Science. — 1997. — Т. 278. — №. 5341. — С. 1295-1300.
15. Bruner K. M. et al. A quantitative approach for measuring the reservoir of latent HIV-1 proviruses // Nature. — 2019. — Т. 566. — №. 7742. — С. 120-125. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41586-019-0898-8>
16. Lucas G. M. et al. Longitudinal assessment of the effects of drug and alcohol abuse on HIV-1 treatment outcomes in an urban clinic // Aids. — 2002. — Т. 16. — №. 5. — С. 767-774.
17. Viswanathan S. et al. Adherence and HIV RNA suppression in the current era of highly active antiretroviral therapy // JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes. — 2015. — Т. 69. — №. 4. — С. 493-498. DOI: <https://doi.org/10.1097/QAI.0000000000000643>
18. Bennett D. E. et al. HIV drug resistance early warning indicators in cohorts of individuals starting antiretroviral therapy between 2004 and 2009: World Health Organization global report from 50 countries // Clinical infectious diseases. — 2012. — Т. 54. — №. suppl\_4. — С. S280-S289.
19. Bennett D. E. et al. Drug resistance mutations for surveillance of transmitted HIV-1 drug-resistance: 2009 update // PloS one. — 2009. — Т. 4. — №. 3. — С. E4724. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0004724>
20. Bailey A. J., Rhee S. Y., Shafer R. W. Integrase Strand Transfer Inhibitor Resistance in Integrase Strand Transfer In-

hibitor-Naïve Persons // *AIDS Res Hum Retroviruses*. — 2021. — Т. 37. — №. 10. — С. 736-743. DOI: <https://doi.org/10.1089/AID.2020.0261>

21. Kirichenko A. et al. HIV-1 drug resistance among treatment-naïve patients in Russia: analysis of the national database, 2006–2022 // *Viruses*. — 2023. — Т. 15. — №. 4. — С. 991. DOI: <https://doi.org/10.3390/v15040991>

22. Kirichenko A. A. et al. Prevalence And Structure Of Hiv-1 Drug Resistance Among Treatment Naïve Patients Since The Introduction Of Antiretroviral Therapy In The Russian Federation // *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. — 2019. — Т. 11. — №. 2. — С. 75-83. DOI: <https://doi.org/10.22328/2077-9828-2019-11-2-75-83>

23. Lapovok I. et al. Prevalence of HIV-1 drug resistance mutations among ART-naïve patients in Russia from 2005 to 2015 // 14th European Meeting on HIV & Hepatitis, Rome, Italy. — 2016. — С. 25-27.

24. Wymant C. et al. Easy and accurate reconstruction of whole HIV genomes from short-read sequence data with shiver // *Virus evolution*. — 2018. — Т. 4. — №. 1. — С. vey007. DOI: <https://doi.org/10.1093/ve/vey007>

## References

1. Keller S. C. et al. Accuracy of definitions for linkage to care in persons living with HIV // *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. — 2013. — Т. 63. — №. 5. — С. 622-630. DOI: <https://doi.org/10.1097/QAI.0b013e3182968e87>

2. Samji H. et al. Closing the gap: increases in life expectancy among treated HIV-positive individuals in the United States and Canada // *PloS one*. — 2013. — Т. 8. — №. 12. — С. E81355. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0081355>

3. Dolya VICH-infitsirovannykh lits, poluchayushchikh antiretrovirusnuyu terapiyu, ot chisla sostoyashchikh na dispansernom uchete // *Edinaya mezhvedomstvennaya informatsionno-statisticheskaya sistema* : [Electronic resource]. — URL: <https://www.fedstat.ru/indicator/43860> (date of access: 20.10.2025). [In Russian].

4. Natsional'naya virusologicheskaya assotsiatsiya., Moskovskoe onkologicheskoe obshchestvo. Klinicheskie rekomendatsii. VICH-infektsiya u vzroslykh // *Rubrikator klinicheskikh rekomendatsiy* : [Electronic resource]. — 22 July 2024. — URL: [https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/79\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/79_2) (date of access: 20.10.2025). [In Russian].

5. Wensing A. M. et al. 2022 update of the drug resistance mutations in HIV-1 // *Topics in antiviral medicine*. — 2022. — Т. 30. — №. 4. — С. 559.

6. Puertas M. C. et al. Pan-resistant HIV-1 emergence in the era of integrase strand-transfer inhibitors: a case report // *The Lancet Microbe*. — 2020. — Т. 1. — №. 3. — С. e130-e135. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(20\)30006-9](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(20)30006-9)

7. Galli L. et al. Burden of disease in PWH harboring a multidrug-resistant virus: data from the PRESTIGIO registry // *Open Forum Infectious Diseases*. — US : Oxford University Press, 2020. — Т. 7. — №. 11. — С. ofaa456. DOI: <https://doi.org/10.1093/ofid/ofaa456>

8. Quinn T. C. HIV epidemiology and the effects of antiretroviral therapy on long-term consequences // *Aids*. — 2008. — Т. 22. — С. S7-S12. DOI: <https://doi.org/10.1097/01.aids.0000327510.68503.e8>

9. King J. R. et al. Pharmacokinetic enhancement of protease inhibitor therapy // *Clinical pharmacokinetics*. — 2004. — Т. 43. — №. 5. — С. 291-310. DOI: <https://doi.org/10.2165/00003088-200443050-00003>

10. Beerenwinkel N. et al. Estimating HIV evolutionary pathways and the genetic barrier to drug resistance // *The Journal of infectious diseases*. — 2005. — Т. 191. — №. 11. — С. 1953-1960.

11. Smirnov N. A. i dr. Vliyanie sotsial'nykh i drugikh faktorov na neblagopriyatnyy iskhod techeniya VICH-infektsii // *Sovremennye problemy zdravookhraneniya i meditsinskoy statistiki*. — 2025. — №. 1. — С. 607-622. [In Russian]. DOI: <https://doi.org/10.24412/2312-2935-2025-1-607-622>

12. Bangsberg D. R. et al. A single tablet regimen is associated with higher adherence and viral suppression than multiple tablet regimens in HIV + homeless and marginally housed people // *Aids*. — 2010. — Т. 24. — №. 18. — С. 2835-2840. DOI: <https://doi.org/10.1097/QAD.0b013e328340a209>

13. Larder B. Mechanisms of HIV-1 drug resistance // *Aids*. — 2001. — Т. 15. — С. S27-S34.

14. Finzi D. et al. Identification of a reservoir for HIV-1 in patients on highly active antiretroviral therapy // *Science*. — 1997. — Т. 278. — №. 5341. — С. 1295-1300.

15. Bruner K. M. et al. A quantitative approach for measuring the reservoir of latent HIV-1 proviruses // *Nature*. — 2019. — Т. 566. — №. 7742. — С. 120-125. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41586-019-0898-8>

16. Lucas G. M. et al. Longitudinal assessment of the effects of drug and alcohol abuse on HIV-1 treatment outcomes in an urban clinic // *Aids*. — 2002. — Т. 16. — №. 5. — С. 767-774.

17. Viswanathan S. et al. Adherence and HIV RNA suppression in the current era of highly active antiretroviral therapy // *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. — 2015. — Т. 69. — №. 4. — С. 493-498. DOI: <https://doi.org/10.1097/QAI.0000000000000643>

18. Bennett D. E. et al. HIV drug resistance early warning indicators in cohorts of individuals starting antiretroviral therapy between 2004 and 2009: World Health Organization global report from 50 countries // *Clinical infectious diseases*. — 2012. — Т. 54. — №. suppl\_4. — С. S280-S289.

19. Bennett D. E. et al. Drug resistance mutations for surveillance of transmitted HIV-1 drug-resistance: 2009 update // *PloS one*. — 2009. — Т. 4. — №. 3. — С. E4724. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0004724>

20. Bailey A. J., Rhee S. Y., Shafer R. W. Integrase Strand Transfer Inhibitor Resistance in Integrase Strand Transfer Inhibitor-Naïve Persons // *AIDS Res Hum Retroviruses*. — 2021. — Т. 37. — №. 10. — С. 736-743. DOI: <https://doi.org/10.1089/AID.2020.0261>

21. Kirichenko A. et al. HIV-1 drug resistance among treatment-naïve patients in Russia: analysis of the national database, 2006–2022 // *Viruses*. — 2023. — Т. 15. — №. 4. — С. 991. DOI: <https://doi.org/10.3390/v15040991>

22. Kirichenko A. A. et al. Prevalence And Structure Of Hiv-1 Drug Resistance Among Treatment Na ve Patients Since The Introduction Of Antiretroviral Therapy In The Russian Federation // *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. — 2019. — Т. 11. — №. 2. — С. 75-83. DOI: <https://doi.org/10.3390/v15040991>

23. Lapovok I. et al. Prevalence of HIV-1 drug resistance mutations among ART-na ve patients in Russia from 2005 to 2015 // 14th European Meeting on HIV & Hepatitis, Rome, Italy. — 2016. — С. 25-27.

24. Wymant C. et al. Easy and accurate reconstruction of whole HIV genomes from short-read sequence data with shiver // *Virus evolution*. — 2018. — Т. 4. — №. 1. — С. vey007. DOI: <https://doi.org/10.1093/ve/vey007>



*Авторский коллектив:*

*Цветков Валерий Владимирович* — старший научный сотрудник отделения экспериментально-клинических исследований Научно-исследовательского института гриппа им. А.А. Смородинцева, к.м.н.; тел.: +7-950-038-77-23, e-mail: suppcolor@gmail.com

*Комиссаров Андрей Борисович* — заведующий лабораторией молекулярной вирусологии Научно-исследовательского института гриппа им. А.А. Смородинцева; тел.: 8(812)449-15-20, e-mail: a.b.komissarov@gmail.com

*Машарский Алексей Эльвинович* — ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной вирусологии Научно-исследовательского института гриппа им. А.А. Смородинцева, к.б.н.; тел.: +7-905-210-21-36, e-mail: masharsky@gmail.com

*Ёлшин Никита Дмитриевич* — научный сотрудник лаборатории молекулярной вирусологии Научно-исследовательского института гриппа им. А.А. Смородинцева; тел.: +7-950-004-07-67, e-mail: nikita.yolshin@gmail.com

*Комиссарова Ксения Сергеевна* — научный сотрудник лаборатории молекулярной вирусологии Научно-исследовательского института гриппа им. А.А. Смородинцева; тел.: 8(812)499-15-00, e-mail: kseniya.sintsova1994@gmail.com

*Иванова Анна Андреевна* — младший научный сотрудник лаборатории молекулярной вирусологии Научно-исследовательского института гриппа им. А.А. Смородинцева; тел.: +7-911-758-44-84, e-mail: anna.egorova@influenza.spb.ru

*Фадеев Артем Викторович* — старший научный сотрудник лаборатории молекулярной вирусологии Научно-исследовательского института гриппа им. А.А. Смородинцева; тел.: 8(812)499-15-00, e-mail: afadeew@gmail.com

*Плутницкий Андрей Николаевич* — заместитель министра здравоохранения Российской Федерации, д.м.н., доцент; e-mail: info@minzdrav.gov.ru

*Куликова Инна Борисовна* — директор Департамента организации экстренной медицинской помощи и управления рисками здоровью Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: info@minzdrav.gov.ru

*Пакскина Наталья Давыдовна* — заместитель директора Департамента организации экстренной медицинской помощи и управления рисками здоровью Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: info@minzdrav.gov.ru

*Мазус Алексей Израилевич* — руководитель Московского городского центра профилактики и борьбы со СПИД, д.м.н.; e-mail: aids@spid.ru

*Леоэнов Дмитрий Анатольевич* — директор Научно-исследовательского института гриппа им. А.А. Смородинцева; заведующий кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)338-60-40, 8(812)499-15-00, e-mail: dleo@yandex.ru



## ВИРУСНАЯ ПНЕВМОНИЯ У ДЕТЕЙ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

С.В. Халиуллина<sup>1</sup>, В.А. Анохин<sup>1</sup>, М.Р. Гатауллин<sup>2</sup>, В.А. Поздняк<sup>1</sup>, О.А. Назарова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Казанский государственный медицинский университет, Казань, Россия

<sup>2</sup> Республиканская клиническая инфекционная больница им. профессора А.Ф. Агафонова, Казань, Россия

### Viral pneumonia in children. Literature review

S.V. Khaliullina<sup>1</sup>, V.A. Anokhin<sup>1</sup>, M.R. Gataullin<sup>2</sup>, V.A. Pozdnyak<sup>1</sup>, O.A. Nazarova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Kazan State Medical University, Kazan, Russia

<sup>2</sup> Republican Clinical Infectious Diseases Hospital named after professor A.F. Agafonov, Kazan, Russia

### Резюме

Современные исследования подтверждают, что вирусы могут быть причиной развития 15–55 % всех внебольничных пневмоний, что в общей сложности составляет около 200 млн случаев в год, и около половины из них приходится на детскую популяцию. Основные возбудители вирусных пневмоний у детей также хорошо изучены, к ним относят: респираторно-синцитиальный вирус (7–44 % от всех случаев внебольничных пневмоний у детей), вирус гриппа (5–20 %), аденовирус (3–18 %), вирус парагриппа (2,5–25 %) и пр.

Патогенез вирусной пневмонии сложен и включает в себя последовательное внедрение возбудителя в нижние отделы респираторного тракта, проникновение в клетки интерстициальной ткани, бронхиального и альвеолярного эпителия, активацию процессов инфильтрации и пролиферации, приводящих к отеку межальвеолярных перегородок и появлению экссудата в альвеолах, что в конечном итоге приводит к расстройству вентиляционно-перфузионного отношения и, как итог, к артериальной гипоксемии.

Клиническая картина вирусных пневмоний у детей неспецифична и зависит от целого ряда причин. К наиболее характерным признакам относят: постепенное начало, поражение верхних отделов респираторного тракта, менее выраженную, чем при бактериальных инфекциях лихорадку, несоразмерные температуре тахикардию и/или тахипноэ, отсутствие гнойной мокроты, сопутствующие желудочно-кишечные симптомы. У детей, больных вирусной пневмонией, часто признаки дыхательной недостаточности являются ведущими, преобладая над выраженностью лихорадки и интоксикации. Аускультативные данные чаще всего представлены диффузными двусторонними хрипами.

Инструментальная и лабораторная диагностика вирусных пневмоний обладает достаточно низкой специфичностью и не всегда доступна. К «золотому стандарту» относят компьютерную томографию и методы амплификации нуклеиновых кислот.

Эксперты рекомендуют назначение антибактериальной терапии всем больным с признаками пневмонии, поскольку на сегодняшний день не существует высокочувствительных и специфичных методов, необходимых для исключения бактериальной природы заболевания.

**Ключевые слова:** вирусные пневмонии, дети, этиология, клиника, диагностика.

### Abstract

Modern research confirms that viruses can cause the development of 15–55 % of all community-acquired pneumonia, which is about 200 million cases per year, and about half of them occur in the pediatric population. The main causative agents of viral pneumonia in children are: respiratory syncytial virus (7–44 % of all cases of community-acquired pneumonia in children), influenza virus (5–20 %), adenovirus (3–18 %), parainfluenza virus (2.5–25 %), etc. The pathogenesis of viral pneumonia is complex: the sequential introduction of the pathogen into the lower respiratory tract, penetration into the cells of interstitial tissue, bronchial and alveolar epithelium, activation of the processes of infiltration and proliferation. This leads to swelling of the interalveolar septa and the appearance of exudate in the alveoli, which leads to a disorder of the ventilation-perfusion relationship and arterial hypoxemia. The clinical picture of viral pneumonia in children is nonspecific: gradual onset, upper respiratory tract lesion, fever, tachycardia and/or tachypnea, absence of purulent sputum, concomitant gastrointestinal symptoms. In children, the signs of respiratory failure are often the leading ones, prevailing over the severity of fever and intoxication. Auscultation data — diffuse bilateral wheezing. Instrumental and laboratory diagnostics of viral pneumonia has a rather low specificity and is not always available. The "gold standard" includes computed tomography and methods of nucleic acid amplification. Experts recommend prescribing antibacterial therapy to all patients with signs of pneumonia, since today there are no highly sensitive and specific methods necessary to exclude the bacterial nature of the disease.

**Key words:** viral pneumonia, children, etiology, clinical presentation, diagnostics.

Согласно данным официальной статистики, до начала пандемии COVID-19 число зарегистрированных случаев пневмоний ежегодно в мире составляло около 450 млн, из которых большая часть была неуточненной этиологии [1, 2]. Исторически сложилось так, что к микроорганизмам, ассоциированным с внебольничной пневмонией (ВП), относили бактериальную флору, поскольку только эти патогены определяли, используя доступные тогда методы лабораторной диагностики [3–6]. На протяжении почти полувека лидером в структуре возбудителей ВП был *Streptococcus pneumoniae*, однако практически у 2/3 обследованных этиология заболевания нижних отделов респираторного тракта так и оставалась нерасшифрованной. Понятно, что это отчасти связано со сложностью забора, хранения, транспортировки и пр. биологического материала, но, тем не менее, при всей очевидности инфекционного генеза поражений, выделить возбудителя не удавалось, что указывало на вероятность «небактериальной» причины развившегося патологического процесса. С появлением новых возможностей обследования ситуация с уточнением этиологии ВП стала меняться [1]. Впервые о вирусной природе заболевания заговорили, начиная с середины XX в., когда в 1938 г. в Journal of the American Medical Association была опубликована статья Hobart A. Reimann "An acute infection of the respiratory tract with atypical pneumonia: a disease entity probably caused by a filtrable virus" («Острая инфекция дыхательных путей при атипичной пневмонии: заболевание, вероятно, вызванное фильтрующимся вирусом»), в которой речь шла о гриппе [7]. Это послужило переломным моментом в изучении этиологии инфекционных поражений легких. Ученые допускали, что часть пневмоний могла носить вирусный характер, хотя убедительных подтверждений тому не было на протяжении почти полувека [8–11]. В прошлом диагноз вирусной пневмонии основывался на том, что это своего рода «диагноз исключения» [12]. Только в наше время, с развитием лабораторных технологий, появилась возможность убедительно доказать правомочность диагноза «Вирусная пневмония», поскольку РНК/ДНК вирусов удалось выделить из аспирата и мокроты, полученных непосредственно из нижних отделов респираторного тракта больных пневмонией. Справедливости ради, нужно отметить, что патологоанатомы и гистологи еще в 1960-е гг. подтвердили присутствие вирусных частиц и антигенов респираторных вирусов в альвеолярном эпителии у умерших от пневмонии пациентов [9–11]. Но не все эксперты признают формулировку диагноза «Вирусная пневмония» верной [13, 14]. Например, ведущие специалисты пульмонологи Зайцев А.А. и Синкопальников А.И. считают, что «термин

«Пневмония» не отражает ни морфологических, ни клинических, ни рентгенологических признаков процесса, имеющего место в случае вирусного поражения легких» [13]. Авторы статьи предлагают использовать в этих ситуациях термин «Вирусный пневмонит», что, с точки зрения практического здравоохранения, имеет смысл, поскольку определяет другие направления терапии, нежели при классической бактериальной пневмонии [13]. В 2024 г. профессиональным сообществом терапевтов, инфекционистов и специалистов респираторной медицины были разработаны клинические рекомендации «Вирусные пневмонии» для взрослых пациентов, одобренные Минздравом России, что по сути поставило точку в дискуссии [15]. Однако в разделе «Пример формулировки клинического диагноза» поражение нижних отделов респираторного тракта при вирусных инфекциях все-таки рекомендуют называть «Вирусное поражение легких», указывая на первом месте этиологию заболевания, т.е. основной диагноз должен звучать следующим образом: «Грипп А H1N1, тяжелое течение, вирусное поражение легких» [15]. Зарубежные guidelines также не дают четких рекомендаций в отношении формулировки «Вирусная пневмония», но указывают, что в структуре возбудителей ВП преобладают именно вирусы [16–18]. Международная классификация болезней (МКБ-10) предусматривает возможность постановки такого диагноза, его кодируют под шифрами J12.0, J12.1, J12.2, J12.3, J12.8, J12.9 [15].

Современные исследования подтверждают, что вирусы могут быть причиной развития 15–55% всех ВП [1, 3, 6, 12, 19, 20]. Ежегодно в мире регистрируется около 200 млн случаев вирусных внебольничных пневмоний, примерно с одинаковой частотой болеют взрослые и дети [6, 15, 19, 21].

По данным мета-анализа, объединившего данные обследования почти 9000 взрослых европейцев, общая доля респираторных вирусов среди возбудителей ВП составила 22%, из них гриппа – 9%, риновирусов (РиВ) – 5%, коронавирусов (КоВ) – 4%, доля смешанных вирусно-бактериальных коинфекций составила 10% [3].

Этиологические агенты вирусных пневмоний у детей также хорошо изучены. В исследовании, проведенном в США и включавшем детей, госпитализированных по поводу ВП, вирусный патоген был выявлен в 66% случаев, сочетание вирусного и бактериального – в 7% [22, 23]. Ведущей причиной развития вирусных пневмоний в педиатрической популяции был признан респираторно-синцитиальный вирус (РСВ), среди других распространенных респираторных вирусов – коронавирус (включая SARS-CoV-2), вирус гриппа, риновирус, метапневмовирус (МпВ) и аденовирус (АдВ). В 2022 г. в Южной



Корее был проведен анализ данных национального эпиднадзора за респираторными возбудителями ВП у детей [24]. Всего методом ПЦР было протестировано 1023 образца, частота положительных результатов по респираторным вирусам составила 65,7%. Чаще всего выделяли РНК/ДНК риновирусов (29,8%), далее следовали РСВ (20,3%), АдВ (11,8%), гриппа (9,8%), метапневмовирусов (7,7%), коронавирусов *OC43 + NL63 + 2 229E* (6,6%), парагриппа (6,4%), бокавируса (4,6%) и герпес-вирусов (2,9%).

Этиологическая структура возбудителей ВП меняется в зависимости от возраста ребенка, территории проживания, условий заражения, сезона года, наличия медицинских или экологических факторов риска [1, 25, 26]. В период новорожденности (неонатальная пневмония) безусловным лидером, ответственным за развитие вирусных пневмоний, признан цитомегаловирус, реже причиной могут быть вирусы простого герпеса, РСВ, вирус краснухи [25, 27]. Поражение легких в этой возрастной группе, как правило, является проявлением генерализованной инфекции.

Этиологическая структура возбудителей вирусных пневмоний в зависимости от возраста пациентов представлена в таблице 1.

Оценить распространенность и долевое участие SARS-CoV-2 в этиологии ВП очень сложно, поскольку:

- 1) вирус быстро мутирует и клиническая картина также быстро меняется (отличие клиники, вызванной вариантами дельта и омикрон, колоссальное);
- 2) дети, в отличие от взрослых, нечасто болеют пневмониями, вызванными этим возбудителем, поэтому данных в литературе по ним практически нет;
- 3) в период пандемии COVID-19 почти все случаи инфекций респираторного тракта были ассо-

циированы с SARS-CoV-2, остальные респираторные патогены регистрировались исключительно редко, что исключает возможность сравнительного анализа [32–34].

Время года имеет важное значение при определении этиологии вирусной ВП. Многолетние наблюдения показали, что пик подъема заболеваемости РСВ-инфекцией приходится на период с ноября по январь, аденовирусной — на ноябрь и апрель, метапневмовирусной — на период с апреля по май, бокавирусной — на апрель, риновирусная инфекция особа актуальна весной и осенью [1, 23, 24]. В трехлетнем многоцентровом исследовании, проведенном в Соединенных Штатах, доля обнаруженных вирусов при ВП варьировала от 11% в период с мая по июль до 32% в октябре [35].

Инфицирование нижних отделов респираторного тракта при вирусных пневмониях возможно при попадании возбудителя из верхних дыхательных путей вследствие контакта (постепенно «сползая» вниз и инфицируя соседние области, например, как при аденовирусной инфекции), при вдыхании аэрозоля, вплоть до достижения терминальных бронхиол (например, при гриппе или РСВ-инфекции) или гематогенно при генерализованной инфекции (например, цитомегаловирусные инфекции) [12, 15, 21, 36].

Патогенез вирусной пневмонии может различаться в зависимости от самого возбудителя и от состояния макроорганизма, в первую очередь, его иммунной системы [1]. Выделяют 2 основные патологические модели, развивающиеся при вирусных поражениях легких: интерстициальная пневмония и паренхиматозная инфекция [36, 37]. При бактериальном заражении нижних отделов респираторного тракта выделяют 5 таких моделей: крупозную пневмонию, бронхопневмонию,

Таблица 1

**Основные респираторные вирусы, ответственные за развитие вирусных пневмоний у детей в разных возрастных группах [1, 20, 22, 23–25, 28–31], данные представлены в %**

Возбудитель	Возраст пациента		
	1 – 23 месяца	2 – 4 года	старше 5 лет
РСВ	25 – 44 <sup>1</sup>	26 – 29	7 – 16
Вирус гриппа	6 – 20	5 – 17	10 – 16
Риновирус	1,5 – 29	23 – 25	2,5 – 25
Вирус парагриппа	7 – 25	8 – 25	2,5 – 17
Аденовирус	16 – 18	9 – 13	3 – 9
Метапневмовирус	11 – 14	4 – 16	2,5 – 7
Коронавирус (без SARS-CoV-2)	3 – 6	3 – 6	2 – 3
Бокавирус	1 – 4	0 – 4	0 – 2,5

<sup>1</sup> — диапазон средних значений по результатам опубликованных исследований.

Таблица 2

**Частота регистрации основных клинических симптомов внебольничных пневмоний вирусной этиологии у детей [23, 30, 42, 43], данные приведены в %**

Клинический признак	Средние значения, представленные в литературных источниках
Подъем температуры выше 38 °С	75,6
Выраженный интоксикационный синдром	45
Кашель	91
Тахипноэ	65
Свистящее дыхание, экспираторная одышка	42
Заложенность носа, ринорея	58
Синдром поражения желудочно-кишечного тракта	30
Синдром сыпи	9

некротизирующую (деструктивную) пневмонию, казеозную гранулему (при туберкулезе) и интерстициальные и перибронхиоларные поражения с вторичной паренхиматозной инфильтрацией (при тяжелой вирусной пневмонии, осложненной вторичной бактериальной инфекцией) [37]. Эти различия и являются одной из причин отсутствия единого мнения в отношении выбора диагноза «Вирусная пневмония», «Вирусный пневмонит» или «Вирусное поражение легких» [5, 13, 15, 30].

Патоморфологическая картина при вирусной пневмонии характеризуется нейтрофильной инфильтрацией просвета дыхательных путей с лимфоцитарной инфильтрацией интерстиция и паренхимы легких [5, 36, 38]. Принципиально, что процесс носит диффузный характер с преимущественным вовлечением интерстиция. Точнее говоря, при вирусных пневмониях развивается воспаление с нарушением структуры альвеолярных стенок, перивазальных и перилимфатических тканей [1, 39, 40]. В отличие от бактериальных пневмоний, когда формируется альвеолярный и полинуклеарный выпот, при вирусных инфекциях регистрируют отек альвеол, отложение фибрина, формирование гиалиновых мембран, нарушение продукции сурфактанта [1, 29, 30]. Существенную роль в патогенезе заболевания играют гемодинамические расстройства, образование мелких геморрагий, микротромбов и дистелектазов [5, 15, 41]. Некоторые респираторные вирусы, обладая специфической тропностью к определенным рецепторам, могут поражать непосредственно альвеолоциты (например, вирусы гриппа H5N1, 2009H1N1, аденовирусы, SARS-CoV-2) [1, 12, 38, 39–41]. Реакция иммунной системы также вносит свой вклад в патологический процесс. Активированные Т-лимфоциты запускают каскад секреции цитокинов, которые, повышая проницаемость сосудов, усиливают отек, они же инициируют апоптоз и гибель пневмоцитов, которые в большом количестве скапливаются в просвете альвеол [12, 15]. В основе патогенеза тяжелых форм вирусных пневмоний лежит развитие диффузного альвеолярного повреждения [1, 5, 38, 40, 41]. Все это в конечном итоге приводит к нарушению диффузионных свойств альвеолярно-капиллярной мембраны, к расстройству вентиляционно-перфузионного отношения и, как итог, к артериальной гипоксемии, которая будет проявляться развитием дыхательной недостаточности [5].

Клиническая картина вирусных пневмоний у детей неспецифична и зависит от самого возбудителя, возраста ребенка, наличия сопутствующих заболеваний и пр. Ведущие симптомы, характерные для вирусных ВП у детей, представлены в таблице 2.

К сожалению, на сегодняшний день отсутствуют четкие клинические критерии, позволяющие с удовлетворительной точностью отличить вирусную пневмонию от прочих пневмоний [5, 23, 40]. К признакам, которые наиболее характерны для обсуждаемой природы заболевания у детей, относят: постепенное начало, причем практически всегда с поражения верхних отделов респираторного тракта, менее выраженную, чем при бактериальных инфекциях, лихорадку, несоразмерные температуре тахикардию и/или тахипноэ, отсутствие гнойной мокроты, сопутствующие желудочно-кишечные симптомы [12, 15, 21, 30, 44, 45]. У детей, больных вирусной пневмонией, часто признаки дыхательной недостаточности являются ведущими, преобладая над выраженностью лихорадки и интоксикации [45]. Аускультативные данные не ограничиваются отдельными анатомическими зонами, а скорее представляют собой диффузные двусторонние хрипы [36]. Ряд экспертов считают, что наличие хрипов в легких можно рассматривать как независимый предиктор вирусной пневмонии [46]. Положительная прогностическая ценность обнаружения хрипов при вирусной инфекции составила 96,3% (95% ДИ 90,4 – 99,1%). Несмотря на общность симптомов и сложность дифференциального диагноза, у каждой пневмонии, ассоциированной с респираторным вирусом, есть свои клинические особенности.

Клиника РСВ-пневмонии будет зависеть от серотипа, ее вызвавшего. Известно, что РСВ-А вызывает более тяжелое заболевание, чем РСВ-В [47]. Дети с РСВ-пневмонией — это чаще всего пациенты раннего возраста с кашлем и одышкой, выраженными аускультативными изменениями

в легких, у них редко регистрируют фебрильную лихорадку, диарею и судороги [45]. В тяжелых случаях РСВ-пневмония может проявляться признаками острой дыхательной недостаточности, гипоксией, апноэ и летаргией [48]. Инфицирование РСВ нередко приводит к развитию вирусно-бактериальной пневмонии, поскольку доказано, что этот патоген может усиливать бактериальную адгезию *S. pneumoniae* и *H. influenzae* [49].

Пациент с *гриппозной пневмонией* — чаще ребенок до 4 лет, заболевший остро с появления сухого кашля и последующим присоединением признаков бронхиальной обструкции и дыхательной недостаточности [50–53]. Симптомы поражения респираторного тракта сопровождаются выраженными лихорадкой, интоксикацией, слабостью, миалгией, цефалгией и т. д. [23, 53, 54]. Гриппозные пневмонии, как правило, двусторонние, полисегментарные, медленно рассасывающиеся, нередко вирусно-бактериальные [28, 51].

*Аденовирусная пневмония* у детей начинается остро с лихорадки 39°C и выше, сопровождается кашлем и хрипами в легких при аускультации, нередко диареей, конъюнктивитом [55]. В нетяжелых случаях симптомы обычно проходят в течение 2 недель. Тяжелые формы заболевания, так же, как и при гриппе, могут сопровождаться развитием респираторного дистресс-синдрома или проявляться клиникой пневмонии с долевой консолидацией, очень схожей с классическими проявлениями бактериального поражения [36, 56]. Серотипы аденовирусов 3, 7 и 14 могут вызывать фатальную некротизирующую пневмонию [22, 30].

*Пневмония, ассоциированная с SARS-CoV-2*, встречается у детей редко, ее тяжесть варьирует от бессимптомного или малосимптомного течения до угрожающих жизни состояний [32, 57]. Нередко при COVID-пневмониях наблюдают симптомы поражения желудочно-кишечного тракта, у 15–20% — плевральный выпот [58]. Особенности пневмоний при COVID-19 являются длительно сохраняющимися симптомами — у 20% в течение следующих 3 месяцев и у 5% — в течение полугода. К наиболее часто регистрируемым проявлениям относят: снижение толерантности к физической нагрузке, одышку, кашель и усталость, которые регистрируются у 5–10% [32].

Инструментальная и лабораторная диагностика вирусных пневмоний обладает достаточно низкой специфичностью и не всегда доступна. Принято считать, что интерстициальные инфильтраты на рентгенограммах грудной клетки указывают на вирусную природу пневмонии, а альвеолярные — на бактериальную, но это не всегда так. И те, и другие патогены могут вызывать широкий спектр рентгенологических изменений [1]. Тем не менее, в исследованиях было показано, что чувствитель-

ность и специфичность альвеолярного инфильтрата при бактериальной пневмонии составили 72% и 51% соответственно, чувствительность и специфичность интерстициальных инфильтратов при вирусной пневмонии — 49% и 72% соответственно [59]. Более того, в большинстве случаев разрешающая способность рентгенографии не позволяет выявить изменения, соответствующие умеренной (альвеолярной) плотности ткани, которые получили название «Симптом «матового стекла»». Компьютерная томография (КТ) такими возможностями обладает, и появление этого нового инструментального метода произвело революцию в диагностике вирусных пневмоний [12]. Сложность оказалась в том, что симптом «матового стекла» встречается при многих заболеваниях легких и сам по себе специфичным не является. Кроме того, вирусы одного семейства могут вызывать идентичные по патогенезу поражения легких, но паттерны визуализации в этих случаях могут различаться, и у детей этот метод диагностики ограничен жесткими показаниями [12, 30, 54, 60]. Вместе с тем, некоторые особенности рентгенологической картины при вирусных пневмониях различной этиологии существуют [54]. Например, при гриппе результаты КТ соответствуют диффузному двустороннему снижению пневматизации легочной ткани по типу «матового стекла», уплотнению перибронховаскулярного интерстиция, неравномерной пневматизации с формированием «воздушных ловушек», отражающей синдром бронхообструкции. Позже рентгенологическая картина может трансформироваться в сегментарную консолидацию с преобладанием изменений в базальной части [60]. На рентгенограмме грудной клетки при РСВ-пневмонии регистрируют перибронхиальные инфильтраты с сопутствующим чрезмерным вздутием, иногда — коллапс/консолидацию долей и увеличенные лимфатические узлы ворот легкого. Центрилобулярные узелки и вид «дерева в почках» — характерные проявления ранней стадии заболевания, если для визуализации используется КТ [60]. Аденовирусная инфекция проявляется уплотнением интерстициального компонента, множественными мелкими перибронхиальными очагами с нечетким контуром и «матовым стеклом» вокруг (признак "halo") вследствие геморрагической природы очагов, медиастинальной лимфаденопатией [54]. В ряде случаев рентгенологическая картина при АВИ может напоминать таковую при бактериальной пневмонии [60].

Выделение возбудителя или его генетического материала является «золотым стандартом» подтверждения вирусной природы пневмонии. В исследовании было показано, что объединенная доля респираторных вирусных патогенов была выше при использовании полимеразной цепной реакции



(ПЦР) — 29% (95% ДИ 25–34%) по сравнению с 13% (95% ДИ 9–18%) с использованием других методов, не связанных с ПЦР,  $p < 0,001$  [3]. Однако у детей методы амплификации нуклеиновых кислот, необходимые для идентификации возбудителя пневмонии, сопряжены со значительными трудностями при заборе материала. Кроме того, распространенное носительство респираторных вирусов в верхних отделах дыхательных путей значительно снижает их специфичность, не позволяя отличить контаминацию от инфекции. Self W.H. et al. (2016) в рамках исследования «Etiology of Pneumonia in the Community (EPIC)» оценили различия между частотой выделения респираторных вирусов у больных с внебольничной пневмонией и у условно здоровой контрольной группы [29]. Материал для анализа забирали из носо- и ротоглотки, использовали ПЦР. Оказалось, что обнаружение гриппа, РСВ и метапневмовируса человека у пациентов с ВП всех возрастов, вероятно, указывает на их этиологическое значение, тогда как обнаружение парагриппа, коронавирусов, риновируса и аденовируса, особенно у детей, требует дальнейшего подтверждения диагноза вирусной пневмонии [29]. Высококачественные образцы и, соответственно, более точные данные в отношении этиологии пневмонии можно получить с помощью торакальной игольной аспирации, но этот метод не получил широкого распространения из-за проблем безопасности [1].

Клинические рекомендации, утвержденные Минздравом России, предусматривают идентификацию гриппа и других респираторных вирусов в обязательном порядке в следующих случаях:

- при госпитализации больных с тяжелыми и необычными формами ОРВИ;
- у пациентов с высоким риском неблагоприятного исхода;
- на амбулаторном участке всем больным с симптомами гриппоподобного заболевания, обратившимся за медицинской помощью не позднее 2 сут [15].

При этом предложено использовать [15]:

- иммунохроматографическое экспресс-исследование носоглоточного мазка на вирусы гриппа А и В, аденовирус, респираторно-синцитиальный вирус и SARS-CoV-2;
- молекулярно-биологическое исследование мазков со слизистой оболочки носо- и ротоглотки на SARS-CoV-2, вирусы гриппа А и В, парагриппа, риновирусы, аденовирусы, РС-вирусы, коронавирусы 229Е, ОС43, NL63, НКUI, бокавирус и метапневмовирус.

При этом оговаривается, что при подозрении на заболевание нижних дыхательных путей проводится исследование мокроты, аспиратов из трахеи или зева, жидкости бронхоальвеолярного лаважа, но эти рекомендации касаются взрослых пациентов.

Рутинные серологические методы диагностики не получили широкого распространения при обследовании больных с ВП из-за широкого распространения носительства, невозможности «разграничить» уровень поражения респираторного тракта и продолжительности сроков, необходимых для получения результатов.

Безусловно, обследование пациентов с внебольничной пневмонией, даже при наличии уверенности в ее вирусной природе, не должно ограничиваться только методами обнаружения вирусов, поскольку исключить бактериальную или вирусно-бактериальную инфекцию в любом случае нельзя. С этим связана невозможность отказа от антибактериальной терапии. На сегодняшний день вопрос «Все ли пациенты с внебольничной пневмонией, включая тех, у кого есть признаки вирусной инфекции, должны лечиться антибиотиками?» остается открытым. Пока эксперты рекомендуют, чтобы все больные внебольничной пневмонией получали лечение антибактериальными препаратами, поскольку исключить наличие бактериальной инфекции, даже имея в наличии весь арсенал методов современной лабораторной диагностики, не представляется возможным [6, 20].

#### Литература

1. Ruuskanen, O., Lahti, E., Jennings, L.C., Murdoch, D.R. Viral pneumonia. *Lancet*. 2011 Apr 9;377(9773):1264–75. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61459-6.
2. Galván, J.M., Rajas, O., Aspa, J. Review of Non-Bacterial Infections in Respiratory Medicine: Viral Pneumonia. *Arch Bronconeumol*. 2015 Nov;51(11):590–7. DOI: 10.1016/j.arbres.2015.02.015.
3. Alimi, Y., Lim, W.S., Lansbury, L. et al. Systematic review of respiratory viral pathogens identified in adults with community-acquired pneumonia in Europe. *J Clin Virol*. 2017 Oct;95:26–35. DOI: 10.1016/j.jcv.2017.07.019.
4. Молчанов, Н.С. Клиника и лечение острых пневмоний / Н.С. Молчанов. — Л.: Медицина, 1971. — 295 с.
5. Вирусные пневмонии: новый взгляд на старую проблему (обзор литературы) / М.А. Харитонов, В.В. Салухов, Е.В. Крюков [и др.] // Медицинский совет. — 2021. — № 16. — С. 60–77. — DOI: 10.21518/2079-701X-2021-16-60-77.
6. Walter, J.M., Wunderink, R.G. Severe Respiratory Viral Infections: New Evidence and Changing Paradigms. *Infect Dis Clin North Am*. 2017 Sep; 31(3):455–474. DOI: 10.1016/j.idc.2017.05.004.
7. Reimann, H.A. Landmark article Dec 24, 1938: An acute infection of the respiratory tract with atypical pneumonia. A disease entity probably caused by a filtrable virus. By Hobart A. Reimann. *JAMA*. 1984 Feb 17;251(7):936–944.
8. Полякова, Т.Г. Роль вирусных и вирусно-бактериальных ассоциаций в течении острой пневмонии при респираторных вирусных инфекциях у детей раннего возраста / Т.Г. Поляков // Педиатрия. — 1980. — № 1. — С. 31–35.
9. Цинзерлинг, А. Этиология и патологическая анатомия острых респираторных инфекций / А. Цинзерлинг. — Л.: Медицина, 1977. — 100 с.
10. Guethert, H., Meerbach, W., Woeckel, W. Zur morphologie der lunge bei virus infektionen [Data to the morphology of

the lung in virus infections]. *Z Gesamte Inn Med.* 1964;19:865–872.

11. Becroft, D.M. Histopathology of fatal adenovirus infection of the respiratory tract in young children. *J Clin Pathol.* 1967;20(4):561–569. DOI:10.1136/jcp.20.4.561.

12. Freeman, A.M., Leigh, Jr. T.R. Viral Pneumonia. *National Library of Medicine.* URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513286/>

13. Зайцев, А.А. «Трудная» пневмония / А.А. Зайцев, А.И. Синопальников // Терапевтический архив. — 2021. — Т. 93, № 3. — С. 300–310. DOI: 10.26442/00403660.2021.03.200734.

14. Таточенко, В.К. Внебольничные пневмонии у детей — проблемы и решения / В.К. Таточенко // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2021. — Т. 66, № 1. — С. 9–21. DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-1-9-21.

15. Вирусные пневмонии: клинические рекомендации (возрастная категория: взрослые) [Электронный ресурс]: разработаны Общероссийской общественной организацией «Российское научное медицинское общество терапевтов», НАСИБ, МАСРМ: одобрены Научно-практическим Советом Минздрава России. М., 2024. URL: [https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/838\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/838_1) (дата обращения: 16.07.2025).

16. Metlay, J.P., Waterer, G.W., Long, A.C., et al. Diagnosis and Treatment of Adults with Community-acquired Pneumonia. An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;200(7):e45–e67. DOI:10.1164/rccm.201908-1581ST.

17. Dinh, A., Barbier, F., Bedos, J.-P. et al. Update of guidelines for management of Community Acquired pneumonia in adults by the French Infectious Disease Society (SPILF) and the French-Speaking Society of Respiratory Diseases (SPLF): Endorsed by the French intensive care society (SRLF), the French microbiology society (SFM), the French radiology society (SFR) and the French emergency society (SFMU). *Respiratory Medicine and Research.* 2025;87:101161. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.resmer.2025.101161>.

18. Martin-Loeches, I., Torres, A., Nagavci, B. et al. ERS/ES-ICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of severe community-acquired pneumonia. *Eur Respir J.* 2023;61:2200735. DOI: 10.1183/13993003.00735-2022.

19. Karhu, J., Ala-Kokko, T.I., Vuorinen, T. et al. Lower respiratory tract virus findings in mechanically ventilated patients with severe community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis.* 2014; Jul1;59(1):62–70. DOI: 10.1093/cid/ciu237.

20. Smith, D.K., Kuckel, D.P., Recidoro, A.M. Community-Acquired Pneumonia in Children: Rapid Evidence Review. *Am Fam Physician.* 2021;104(6):618–625.

21. Горелов, А. В. Вирусные пневмонии. Эпидемиология, диагностика, терапия, профилактика / А.В. Горелов, С.Н. Авдеев, Е.В. Эсауленко, А.Г. Малявин. — М.: Медиа Сфера, 2024. — 217 с.

22. Jain, S., Self, W.H., Wunderink, R.G. et al. CDC EPIC Study Team. Community-Acquired Pneumonia Requiring Hospitalization among U.S. Adults. *N Engl J Med.* 2015 Jul 30;373(5):415–27. DOI: 10.1056/NEJMoa1500245.

23. Дифференциальный диагноз внебольничных пневмоний у детей (часть 1). Клинико-эпидемиологические аспекты / М.Р. Гатаулин, С.В. Халиуллина, В.А. Анохин [и др.] // Практическая медицина. — 2024. — Т. 22, № 5. — С. 19–29.

24. Roh, E.J., Lee, M.H., Lee, J.Y. et al. Analysis of national surveillance of respiratory pathogens for community-acquired pneumonia in children and adolescents. *BMC Infect. Dis.* 2022;22(1):1–13. DOI: 10.1186/s12879-022-07263-z.

25. Crowe, J.E. Jr. Viral Pneumonia. *Kendig's Disorders of the Respiratory Tract in Children.* 2006:433–40. DOI: 10.1016/B978-0-7216-3695-5.50030-4.

26. Shrestha, S., Bijukchhe, S.M., Wahl, B. et al. Respiratory Viral Detection in Children Hospitalized With Pneumonia During Periods of Major Population Disruptions in Nepal, 2014–2018. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2025;14(6):piaf052. DOI: 10.1093/jpids/piaf052.

27. Врожденная пневмония (клинические рекомендации) / А.Г. Антонов, Е.Н. Байбарина, Е.Н. Балашова [и др.] // Неонатология: новости, мнения, обучение. — 2017. — № 4. — С. 133–148. — DOI: 10.24411/2308-2402-2017-00049.

28. Wang, Qy., Yuan, L., Lin, Jy. et al. Clinical characteristics of severe influenza virus-associated pneumonia complicated with bacterial infection in children: a retrospective analysis. *BMC Infect Dis* 23. 545 (2023). DOI: <https://doi.org/10.1186/s12879-023-08536-x>.

29. Self, W.H., Williams, D.J., Zhu, Y. et al. Respiratory Viral Detection in Children and Adults: Comparing Asymptomatic Controls and Patients With Community-Acquired Pneumonia. *J Infect Dis.* 2016 Feb 15;213(4):584–91. DOI: 10.1093/infdis/jiv323.

30. Пневмония (внебольничная): клинические рекомендации (возрастная категория: дети) [Электронный ресурс]: разработаны Союзом педиатров России, Межрегиональной ассоциацией по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии: одобрены Научно-практическим Советом Минздрава России. М., 2022. URL: [https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/714\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/714_1) (дата обращения: 16.07.2025).

31. Этиологическая характеристика внебольничной пневмонии у детей в зависимости от возраста / А.С. Левина, И.В. Бабаченко, Е.В. Шарипова [и др.] // Пульмонология. — 2014. — № 5. — С. 62–66.

32. Boguslawski, S., Strzelak, A., Gajko, K. et al. The outcomes of COVID-19 pneumonia in children-clinical, radiographic, and pulmonary function assessment. *Pediatr Pulmonol.* 2023 Apr;58(4):1042–1050. DOI: 10.1002/ppul.26291.

33. Del Valle, R., Ballesteros, A., Calvo, C. et al. Comparison of pneumonia features in children caused by SARS-CoV-2 and other viral respiratory pathogens. *Pediatr Pulmonol.* 2022 Oct;57(10):2374–2382. DOI: 10.1002/ppul.26042.

34. Eid, R., Sayad, A., Samaan, W. et al. Prevalence of influenza A and B and respiratory syncytial virus infections before and during COVID-19 pandemic in the pediatric population in Lebanon: A retrospective study. *PLoS One.* 2025;20(6):e0325001. DOI:10.1371/journal.pone.0325001.

35. Wiemken, T., Peyrani, P., Bryant, K. et al. Incidence of respiratory viruses in patients with community-acquired pneumonia admitted to the intensive care unit: results from the Severe Influenza Pneumonia Surveillance (SIPS) project. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2013;32(5):705–710. DOI:10.1007/s10096-012-1802-8

36. Mani, C.S. Acute Pneumonia and Its Complications. *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases.* 2018:238–249.e4. DOI: 10.1016/B978-0-323-40181-4.00034-7.

37. Barson, W.J. Pneumonia in children: Epidemiology, pathogenesis, and etiology [Электронный ресурс]. URL: <https://www.uptodate.com/> (дата обращения: 17.07.2025).

38. Pritt, B.S., Aubry, M.C. Histopathology of viral infections of the lung. *Semin Diagn Pathol.* 2017 Nov;34(6):510–517. DOI: 10.1053/j.semdp.2017.06.005.

39. Mosenifar, Z., Jeng, A., Kamangar, N. Viral Pneumonia. Medscape. Updated: Jul 21, 2024. Электронный ресурс <https://emedicine.medscape.com/article/300455-overview>

40. Luiz Tadeu Moraes Figueiredo. Viral pneumonia: epidemiological, clinical, pathophysiological and therapeutic aspects. *J Bras Pneumol.* 2009;35(9):899–906. DOI: 10.1590/s1806-37132009000900012.

41. Особенности патологической анатомии легких при COVID-19 / М.В. Самсонова, А.А. Черняев, Ж.Р. Омарова [и

др.] // Пульмонология. — 2020. — Т. 30, № 5. — С. 519—532. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-5-519-532.

42. Chang, T.H., Liu, Y.C., Lin, S.R. et al. Clinical characteristics of hospitalized children with community-acquired pneumonia and respiratory infections: Using machine learning approaches to support pathogen prediction at admission. *J. Microbiol. Immunol. Infect.* 2023;56 (4):772—81. DOI: 10.1016/j.jmii.2023.04.011.

43. Lhommet, C., Garot, D., Grammatico-Guillon, L. et al. Predicting the microbial cause of community-acquired pneumonia: can physicians or a data-driven method differentiate viral from bacterial pneumonia at patient presentation? *BMC Pulm. Med.* 2020; 20 (62):1—9. DOI: 10.1186/s12890-020-1089-y.

44. Moreno, L., Krishnan, J.A., Duran, P., Ferrero, F. Development and validation of a clinical prediction rule to distinguish bacterial from viral pneumonia in children. *Pediatr Pulmonol.* 2006;41(4):331—337. DOI:10.1002/ppul.20364.

45. Khuri-Bulos, N., Lawrence, L., Piya, B. et al. Severe outcomes associated with respiratory viruses in newborns and infants: a prospective viral surveillance study in Jordan. *BMJ Open.* 2018 May 20;8(5):e021898. DOI: 10.1136/bmjopen-2018-021898.

46. Nascimento-Carvalho, A.C., Ruuskanen, O., Nascimento-Carvalho, C.M. Wheezing independently predicts viral infection in children with community-acquired pneumonia. *Pediatr Pulmonol.* 2019;54(7):1022-28. DOI:10.1002/ppul.24339.

47. Bianchini, S., Silvestri, E., Argentiero, A. et al. Role of Respiratory Syncytial Virus in Pediatric Pneumonia. *Microorganisms*. 2020 Dec 21;8(12):2048. DOI: 10.3390/microorganisms8122048.

48. Jain, H., Schweitzer, J.W., Justice, N.A. Respiratory Syncytial Virus Infection in Children [Электронный ресурс]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459215/> (дата обращения: 17.07.2025).

49. Strandell, K., Videholm, S., Tornevi, A. et al. Increased risk of bacterial pneumonia before and after respiratory syncytial virus infection in young children. *Acta Paediatr.* 2025;114(1):83—91. DOI:10.1111/apa.17405.

50. Dawood, F.S., Fiore, A., Kamimoto, L. et al. Emerging Infections Program (EIP) Network. Influenza-associated pneumonia in children hospitalized with laboratory-confirmed influenza, 2003—2008. *Pediatr Infect Dis J.* 2010 Jul;29(7):585—90. DOI: 10.1097/inf.0b013e3181d411c5.

51. Мокия-Сербина, С.А. Грипп-ассоциированные пневмонии у детей: возможности современной диагностики / С.А. Мокия-Сербина, Д.И. Шульга, А.М. Григоренко, А.А. Гордеева // Здоровье ребенка. — 2016. — Т. 3, № 71. — С. 104—108.

52. Особенности течения гриппозной пневмонии в современных условиях / Д.С. Михалик, Л.И. Николаенкова, Г.В. Жуков [и др.] // Земский врач. — 2011. — Т. 3, № 7. — С. 29—33.

53. Клиническая характеристика внебольничных пневмоний у детей с гриппом, обусловленным вирусом А/Н1N1/swi, и другими вирусно-бактериальными инфекциями / Г.Н. Холодок, О.В. Островская, В.И. Резник [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2011. — № 2. — С. 39—44.

54. Королева, И.М. Вирусные пневмонии. Радиологические признаки: сложности диагностики / И.М. Королева // Consilium Medicum. — 2020. — Т. 22, № 3. — С. 28—33. DOI: 10.26442/20751753.2020.3.200043.

55. Zhang, J., Zhu, Y., Zhou, Y. et al. Pediatric adenovirus pneumonia: clinical practice and current treatment. *Front Med (Lausanne)*. 2023 Jul 5;10:1207568. DOI: 10.3389/fmed.2023.1207568.

56. Wang, N., Fang, Y., Dong, H. et al. Clinical features and prediction of risk factors for severe adenovirus pneumo-

nia in children. *Transl Pediatr.* 2024 Jan 29;13(1):63—71. DOI: 10.21037/tp-23-312.

57. Parisi, G.F., Indolfi, C., Decimo, F. et al. COVID-19 Pneumonia in Children: From Etiology to Management. *Front Pediatr.* 2020;8:616622. DOI:10.3389/fped.2020.616622.

58. Jimenez-García, R., Nogueira, J., Retuerta-Oliva, A. et al. Pneumonia in Hospitalized Children During SARS-CoV-2 Pandemic. Is it All COVID-19? Comparison Between COVID and Non-COVID Pneumonia. *Pediatr Infect Dis J.* 2021;40(3):e111—e113. DOI:10.1097/INF.0000000000003008.

59. Virkki, R., Juven, T., Rikäläinen, H. et al. Differentiation of bacterial and viral pneumonia in children. *Thorax.* 2002;57(5):438—441. DOI:10.1136/thorax.57.5.438.

60. Дифференциальный диагноз внебольничных пневмоний у детей (часть 2). Возможности лабораторно-инструментального обследования / М.Р. Гатауллин, С.В. Халиуллина, В.А. Анохин // Практическая медицина. — 2024. — Т. 22, № 6. — С. 8—17.

## References

1. Ruuskanen, O., Lahti, E., Jennings, L.C., Murdoch, D.R. Viral pneumonia. *Lancet.* 2011 Apr 9;377(9773):1264—75. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61459-6.

2. Galván, J.M., Rajas, O., Aspa, J. Review of Non-Bacterial Infections in Respiratory Medicine: Viral Pneumonia. *Arch Bronconeumol.* 2015 Nov;51(11):590—7. DOI: 10.1016/j.arbres.2015.02.015.

3. Alimi, Y., Lim, W.S., Lansbury, L. et al. Systematic review of respiratory viral pathogens identified in adults with community-acquired pneumonia in Europe. *J Clin Virol.* 2017 Oct;95:26—35. DOI: 10.1016/j.jcv.2017.07.019.

4. Molchanov, N. S. Klinika i lechenie ostryh pnevmonij / N.S. Molchanov. — L.: Medicina, 1971. — 295 s.

5. Virusnye pnevmonii: novyj vzglyad na staruyu problemu (obzor literatury) / M.A. Haritonov, V.V. Saluhov, E.V. Kryukov [i dr.] // Medicinskij sovet. — 2021. — № 16. — С. 60—77. — DOI: 10.21518/2079-701X-2021-16-60-77.

6. Walter, J.M., Wunderink, R.G. Severe Respiratory Viral Infections: New Evidence and Changing Paradigms. *Infect Dis Clin North Am.* 2017 Sep; 31(3):455—474. DOI: 10.1016/j.idc.2017.05.004.

7. Reimann, H.A. Landmark article Dec 24,1938: An acute infection of the respiratory tract with atypical pneumonia. A disease entity probably caused by a filtrable virus. By Hobart A. Reimann. *JAMA.* 1984 Feb 17;251(7):936—944.

8. Polyakova, T.G. Rol' virusnyh i virusno-bakterial'nyh asociacij v techenii ostroj pnevmonii pri respiratornyh virusnyh infekciyah u detej rannego vozrasta / T.G. Polyakov // Pediatratria. — 1980. — № 1. — С. 31—35.

9. Cinzerling, A. Etiologiya i patologicheskaya anatomiya ostryh respiratornyh infekcij / A. Cinzerling. — L.: Medicina, 1977. — 100 s.

10. Guethert, H., Meerbach, W., Woeckel, W. Zur morphologie der lunge bei virus infektionen [Data to the morphology of the lung in virus infections]. *Z Gesamte Inn Med.* 1964;19:865—872.

11. Becroft, D.M. Histopathology of fatal adenovirus infection of the respiratory tract in young children. *J Clin Pathol.* 1967;20(4):561—569. DOI:10.1136/jcp.20.4.561.

12. Freeman, A.M., Leigh, Jr. T.R. Viral Pneumonia. *National Library of Medicine.* URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513286/>

13. Zajcev, A.A. «Trudnaya» pnevmoniya / A.A. Zajcev, A.I. Sinopal'nikov // Terapevticheskij arhiv. — 2021. — Т. 93, № 3. — С. 300—310. DOI: 10.26442/00403660.2021.03.200734.

14. Tatochenko, V.K. Vnebol'nichnye pnevmonii u detej — problemy i resheniya / V.K. Tatochenko // Rossijskij vestnik



perinatologii i pediatrii. — 2021. — Т. 66, № 1. — С. 9 — 21. DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-1-9-21.

15. Virusnye pnevmonii: klinicheskie rekomendacii (vozrastnaya kategoriya: vzroslye) [Elektronnyj resurs]: razrabotany Obshcherossiyskoj obshchestvennoj organizaciej «Rossijskoe nauchnoe medicinskoe obshchestvo terapevtov», NASIB, MASRM: odobreny Nauchno-prakticheskim Sovetom Minzdrava Rossii. M., 2024. URL: [https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/838\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/838_1) (data obrashcheniya: 16.07.2025).

16. Metlay, J.P., Waterer, G.W., Long, A.C., et al. Diagnosis and Treatment of Adults with Community-acquired Pneumonia. An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200(7):e45-e67. DOI:10.1164/rccm.201908-1581ST.

17. Dinh, A., Barbier, F., Bedos, J-P. et al. Update of guidelines for management of Community Acquired pneumonia in adults by the French Infectious Disease Society (SPILF) and the French-Speaking Society of Respiratory Diseases (SPLF): Endorsed by the French intensive care society (SRLF), the French microbiology society (SFM), the French radiology society (SFR) and the French emergency society (SFMU). *Respiratory Medicine and Research*. 2025;87:101161. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.resmer.2025.101161>.

18. Martin-Loeches, I., Torres, A., Nagavci, B. et al. ERS/ES-ICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of severe community-acquired pneumonia. *Eur Respir J*. 2023;61:2200735. DOI: 10.1183/13993003.00735-2022.

19. Karhu, J., Ala-Kokko, T.I., Vuorinen, T. et al. Lower respiratory tract virus findings in mechanically ventilated patients with severe community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis*. 2014; Jul1;59(1):62 — 70. DOI: 10.1093/cid/ciu237.

20. Smith, D.K., Kuckel, D.P., Recidoro, A.M. Community-Acquired Pneumonia in Children: Rapid Evidence Review. *Am Fam Physician*. 2021;104(6):618 — 625.

21. Gorelov, A. V. Virusnye pnevmonii. Epidemiologiya, diagnostika, terapiya, profilaktika / A.V. Gorelov, S.N. Avdeev, E.V. Esaulenko, A.G. Malyavin. — M.: Media Sfera, 2024. — 217 s.

22. Jain, S., Self, W.H., Wunderink, R.G. et al. CDC EPIC Study Team. Community-Acquired Pneumonia Requiring Hospitalization among U.S. Adults. *N Engl J Med*. 2015 Jul 30;373(5):415 — 27. DOI: 10.1056/NEJMoa1500245.

23. Differentsial'nyj diaznoz vnebol'nichnyh pnevmonij u detej (chast' 1). Kliniko-epidemiologicheskie aspekty / M.R. Gataullin, S.V. Haliullina, V.A. Anohin [i dr.] // Prakticheskaya medicina. — 2024. — Т. 22, № 5. — С. 19 — 29.

24. Roh, E.J., Lee, M.H., Lee, J.Y. et al. Analysis of national surveillance of respiratory pathogens for community-acquired pneumonia in children and adolescents. *BMC Infect. Dis*. 2022;22(1):1 — 13. DOI: 10.1186/s12879-022-07263-z.

25. Crowe, J.E. Jr. Viral Pneumonia. *Kendig's Disorders of the Respiratory Tract in Children*. 2006:433 — 40. DOI: 10.1016/B978-0-7216-3695-5.50030-4.

26. Shrestha, S., Bijkchhe, S.M., Wahl, B. et al. Respiratory Viral Detection in Children Hospitalized With Pneumonia During Periods of Major Population Disruptions in Nepal, 2014 — 2018. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2025;14(6):piaf052. DOI: 10.1093/jpids/piaf052.

27. Vrozhdannaya pnevmoniya (klinicheskie rekomendacii) / A.G. Antonov, E.N. Bajbarina, E.N. Balashova [i dr.] // Neonatologiya: novosti, mneniya, obuchenie. — 2017. — № 4. — С. 133 — 148. — DOI: 10.24411/2308-2402-2017-00049.

28. Wang, Qy., Yuan, L., Lin, Jy. et al. Clinical characteristics of severe influenza virus-associated pneumonia complicated with bacterial infection in children: a retrospective analysis. *BMC Infect Dis* 23. 545 (2023). DOI: <https://doi.org/10.1186/s12879-023-08536-x>.

29. Self, W.H., Williams, D.J., Zhu, Y. et al. Respiratory Viral Detection in Children and Adults: Comparing Asymptomatic Controls and Patients With Community-Acquired Pneumonia. *J Infect Dis*. 2016 Feb 15;213(4):584 — 91. DOI: 10.1093/infdis/jiv323.

30. Pnevmoniya (vnebol'nichnaya): klinicheskie rekomendacii (vozrastnaya kategoriya: deti) [Elektronnyj resurs]: razrabotany Soyuzom pediatrov Rossii, Mezhtseional'noj asociacii po klinicheskoy mikrobiologii i antimikrobnoj himioterapii: odobreny Nauchno-prakticheskim Sovetom Minzdrava Rossii. M., 2022. URL: [https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/714\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/714_1) (data obrashcheniya: 16.07.2025).

31. Etiologicheskaya harakteristika vnebol'nichnoj pnevmonii u detej v zavisimosti ot vozrasta / A.S. Levina, I.V. Babachenko, E.V. Sharipova [i dr.] // Pul'monologiya. — 2014. — № 5. — С. 62 — 66.

32. Bogusławski, S., Strzelak, A., Gajko, K. et al. The outcomes of COVID-19 pneumonia in children-clinical, radiographic, and pulmonary function assessment. *Pediatr Pulmonol*. 2023 Apr;58(4):1042 — 1050. DOI: 10.1002/ppul.26291.

33. Del Valle, R., Ballesteros, Á., Calvo, C. et al. Comparison of pneumonia features in children caused by SARS-CoV-2 and other viral respiratory pathogens. *Pediatr Pulmonol*. 2022 Oct;57(10):2374 — 2382. DOI: 10.1002/ppul.26042.

34. Eid, R., Sayad, A., Samaan, W. et al. Prevalence of influenza A and B and respiratory syncytial virus infections before and during COVID-19 pandemic in the pediatric population in Lebanon: A retrospective study. *PLoS One*. 2025;20(6):e0325001. DOI: 10.1371/journal.pone.0325001.

35. Wiemken, T., Peyrani, P., Bryant, K. et al. Incidence of respiratory viruses in patients with community-acquired pneumonia admitted to the intensive care unit: results from the Severe Influenza Pneumonia Surveillance (SIPS) project. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2013;32(5):705 — 710. DOI:10.1007/s10096-012-1802-8

36. Mani, C.S. Acute Pneumonia and Its Complications. *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases*. 2018:238 — 249.e4. DOI: 10.1016/B978-0-323-40181-4.00034-7.

37. Barson, W.J. Pneumonia in children: Epidemiology, pathogenesis, and etiology [Электронный ресурс]. URL: <https://www.uptodate.com/> (дата обращения: 17.07.2025).

38. Pritt, B.S., Aubry, M.C. Histopathology of viral infections of the lung. *Semin Diagn Pathol*. 2017 Nov;34(6):510 — 517. DOI: 10.1053/j.semdp.2017.06.005.

39. Mosenifar, Z., Jeng, A., Kamangar, N. Viral Pneumonia. Medscape. Updated: Jul 21, 2024. Электронный ресурс <https://emedicine.medscape.com/article/300455-overview>

40. Luiz Tadeu Moraes Figueiredo. Viral pneumonia: epidemiological, clinical, pathophysiological and therapeutic aspects. *J Bras Pneumol*. 2009;35(9):899 — 906. DOI: 10.1590/s1806-37132009000900012.

41. Osobennosti patologicheskoy anatomii legkih pri COVID-19 / M.V. Samsonova, A.L. Chernyaev, ZH.R. Omarova [i dr.] // Pul'monologiya. — 2020. — Т. 30, № 5. — С. 519 — 532. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-5-519-532.

42. Chang, T.H., Liu, Y.C., Lin, S.R. et al. Clinical characteristics of hospitalized children with community-acquired pneumonia and respiratory infections: Using machine learning approaches to support pathogen prediction at admission. *J Microbiol. Immunol. Infect*. 2023;56 (4):772 — 81. DOI: 10.1016/j.jmii.2023.04.011.

43. Lhommet, C., Garot, D., Grammatico-Guillon, L. et al. Predicting the microbial cause of community-acquired pneumonia: can physicians or a data-driven method differentiate viral from bacterial pneumonia at patient presentation? *BMC Pulm. Med*. 2020; 20 (62):1 — 9. DOI: 10.1186/s12890-020-1089-y.



44. Moreno, L., Krishnan, J.A., Duran, P., Ferrero, F. Development and validation of a clinical prediction rule to distinguish bacterial from viral pneumonia in children. *Pediatr Pulmonol.* 2006;41(4):331–337. DOI:10.1002/ppul.20364.
45. Khuri-Bulos, N., Lawrence, L., Piya, B. et al. Severe outcomes associated with respiratory viruses in newborns and infants: a prospective viral surveillance study in Jordan. *BMJ Open.* 2018 May 20;8(5):e021898. DOI: 10.1136/bmjopen-2018-021898.
46. Nascimento-Carvalho, A.C., Ruuskanen, O., Nascimento-Carvalho, C.M. Wheezing independently predicts viral infection in children with community-acquired pneumonia. *Pediatr Pulmonol.* 2019;54(7):1022–28. DOI:10.1002/ppul.24339.
47. Bianchini, S., Silvestri, E., Argentiero, A. et al. Role of Respiratory Syncytial Virus in Pediatric Pneumonia. *Microorganisms.* 2020 Dec 21;8(12):2048. DOI: 10.3390/microorganisms8122048.
48. Jain, H., Schweitzer, J.W., Justice, N.A. Respiratory Syncytial Virus Infection in Children [Электронный ресурс]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459215/> (дата обращения: 17.07.2025).
49. Strandell, K., Videholm, S., Tornevi, A. et al. Increased risk of bacterial pneumonia before and after respiratory syncytial virus infection in young children. *Acta Paediatr.* 2025;114(1):83–91. DOI:10.1111/apa.17405.
50. Dawood, F.S., Fiore, A., Kamimoto, L. et al. Emerging Infections Program (EIP) Network. Influenza-associated pneumonia in children hospitalized with laboratory-confirmed influenza, 2003–2008. *Pediatr Infect Dis J.* 2010 Jul;29(7):585–90. DOI: 10.1097/inf.0b013e3181d411c5.
51. Mokiya-Serbina, S.A. Gripp-associirovannye pnevmonii u detej: vozmozhnosti sovremennoj diagnostiki / S.A. Mokiya-Serbina, D.I. SHul'ga, A.M. Grigorenko, A.A. Gordeeva // *Zdorov'e rebenka.* — 2016. — Т. 3, № 71. — С. 104–108.
52. Osobennosti techeniya grippoznoj pnevmonii v sovremennyh usloviyah / D.S. Mihalik, L.I. Nikolaenkova, G.V. ZHukov [i dr.] // *Zemskij vrach.* — 2011. — Т. 3, № 7. — С. 29–33.
53. Klinicheskaya karakteristika vnebol'nicnyh pnevmonij u detej s grippom, obuslovlennym virusom A/H1N1/swi, i drugimi virusno-bakterial'nymi infekcijami / G.N. Holodok, O.V. Ostrovskaya, V.I. Reznik [i dr.] // *Rossiiskij vestnik perinatologii i pediatrii.* — 2011. — № 2. — С. 39–44.
54. Koroleva, I.M. Virusnye pnevmonii. Radiologicheskie priznaki: slozhnosti diagnostiki / I.M. Koroleva // *Consilium Medicum.* — 2020. — Т. 22, № 3. — С. 28–33. DOI: 10.26442/20751753.2020.3.200043.
55. Zhang, J., Zhu, Y., Zhou, Y. et al. Pediatric adenovirus pneumonia: clinical practice and current treatment. *Front Med (Lausanne).* 2023 Jul 5;10:1207568. DOI: 10.3389/fmed.2023.1207568.
56. Wang, N., Fang, Y., Dong, H. et al. Clinical features and prediction of risk factors for severe adenovirus pneumonia in children. *Transl Pediatr.* 2024 Jan 29;13(1):63–71. DOI: 10.21037/tp-23-312.
57. Parisi, G.F., Indolfi, C., Decimo, F. et al. COVID-19 Pneumonia in Children: From Etiology to Management. *Front Pediatr.* 2020;8:616622. DOI:10.3389/fped.2020.616622.
58. Jimenez-Garcia, R., Nogueira, J., Retuerta-Oliva, A. et al. Pneumonia in Hospitalized Children During SARS-CoV-2 Pandemic. Is it All COVID-19? Comparison Between COVID and Non-COVID Pneumonia. *Pediatr Infect Dis J.* 2021;40(3):e111–e113. DOI:10.1097/INF.0000000000003008.
59. Virkki, R., Juven, T., Rikalainen, H. et al. Differentiation of bacterial and viral pneumonia in children. *Thorax.* 2002;57(5):438–441. DOI:10.1136/thorax.57.5.438.
60. Differencial'nyj diagnoz vnebol'nicnyh pnevmonij u detej (chast' 2). Vozmozhnosti laboratorno-instrumental'nogo obsledovaniya / M.R. Gataullin, S.V. Haliullina, V.A. Anohin // *Prakticheskaya medicina.* — 2024. — Т. 22, № 6. — С. 8–17.

#### Авторский коллектив:

Халиуллина Светлана Викторовна — профессор кафедры детских инфекций Казанского государственного медицинского университета, д.м.н., доцент; тел.: 8(843)267-80-06, e-mail: svekhal@mail.ru

Анохин Владимир Алексеевич — заведующий кафедрой детских инфекций Казанского государственного медицинского университета, д.м.н., профессор; тел.: 8(843)267-81-00, e-mail: anokhin56@mail.ru

Гатаулин Марат Ринатович — главный врач Республиканской клинической инфекционной больницы им. профессора А.Ф. Агафонова; тел.: 8(843)267-80-00, e-mail: rkib.mz@tatar.ru

Поздняк Валерий Александрович — ассистент кафедры детских инфекций Казанского государственного медицинского университета, к.м.н.; тел.: 8(843)267-80-06, e-mail: valera.pozdnyak1996@gmail.com

Назарова Ольга Александровна — доцент кафедры эпидемиологии и доказательной медицины Казанского государственного медицинского университета, к.м.н.; тел.: +7-917-877-88-02, e-mail: nazarova0a76@mail.ru



# НЕСПЕЦИФИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ПНЕВМОКОККОВЫХ КОНЬЮГИРОВАННЫХ ВАКЦИН: КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ И МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ

А.У. Мирзова<sup>1</sup>, К.В. Жданов<sup>1</sup>, С.М. Харит<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Федеральный научно-клинический центр инфекционных болезней, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

## Non-specific effects of pneumococcal conjugate vaccines: clinical significance and molecular mechanisms

A.U. Mirzova<sup>1</sup>, K.V. Zhdanov<sup>1</sup>, S.M. Kharit<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Federal Research and Clinical Center of Infectious Diseases, Saint-Petersburg, Russia

<sup>2</sup> Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russia

### Резюме

Пневмококковые конъюгированные вакцины традиционно применяются для профилактики инфекций, вызванных *Streptococcus pneumoniae*, однако современные данные свидетельствуют о наличии у них клинически значимых неспецифических эффектов. Цель обзора — систематизировать сведения о влиянии пневмококковых конъюгированных вакцин на заболеваемость респираторными инфекциями непневмококковой этиологии и описать предполагаемые механизмы такого действия. Проанализированы публикации 2011–2025 гг., отражающие влияние пневмококковых конъюгированных вакцин на вирусные и бактериальные инфекции, а также иммунологические и эпигенетические эффекты вакцинации. Показано, что применение пневмококковых конъюгированных вакцин связано со снижением частоты госпитализаций по поводу гриппа, респираторно-синцитиальной вирусной инфекции и непневмококковой пневмонии. Неспецифические эффекты могут быть обусловлены уменьшением носительства пневмококка, модуляцией микробиоты и феноменом тренированного иммунитета. Дальнейшие исследования необходимы для оценки популяционного влияния новых мультивалентных пневмококковых конъюгированных вакцин.

**Ключевые слова:** пневмококковые конъюгированные вакцины, неспецифические эффекты, тренированный иммунитет, респираторные инфекции.

### Abstract

Pneumococcal conjugate vaccines (PCVs) are widely used to prevent infections caused by *Streptococcus pneumoniae*, but evidence shows that they also exert clinically relevant non-specific effects. This review summarizes current data on the impact of PCVs on non-pneumococcal respiratory infections and outlines possible underlying mechanisms. We analyzed studies published between 2011 and 2025 describing clinical outcomes, immunological responses, and molecular pathways associated with PCV use. PCVs were found to reduce influenza-related hospitalizations, respiratory syncytial virus infections, and non-pneumococcal pneumonia. These effects may result from reduced pneumococcal carriage, modulation of respiratory microbiota, and trained innate immunity. Further research is required to clarify population-level implications of next-generation PCVs.

**Key words:** pneumococcal conjugate vaccines, non-specific effects, trained immunity, respiratory infections.

### Введение

Вакцинация традиционно рассматривается как специфический инструмент профилактики инфекционных заболеваний, направленный на защиту от целевых патогенов. Однако накопленные данные свидетельствуют о неспецифических эффектах вакцин, которые проявляются снижением заболеваемости и смертности от инфекций, вызванных неродственными микроорганизмами.

Этот феномен представляет значительный интерес для общественного здравоохранения, расширяя потенциальные преимущества иммунизации. Наиболее изученными примерами являются живые аттенуированные вакцины, такие как вакцина против туберкулеза (БЦЖ), которая снижает смертность от респираторных инфекций на 30–40% [1], и коревая вакцина, ассоциированная со снижением общей детской смертности на 30–86% в странах с низким уровнем дохода [2].

Особое внимание привлекают пневмококковые конъюгированные вакцины (ПКВ), которые демонстрируют выраженные неспецифические эффекты. Клинические данные показывают, что ПКВ снижают частоту госпитализаций по гриппу на 21–41% [3, 4], уменьшают тяжесть инфекций, вызванных респираторно-синцитиальным вирусом (РСВ) [5], и снижают риск бактериальных осложнений при COVID-19 [6]. Предполагается, что эти эффекты обусловлены уменьшением назофарингеального носительства пневмококка, модуляцией микробиоты дыхательных путей и феноменом тренированного иммунитета — способности врожденных иммунных клеток формировать функциональную память. Актуальность изучения влияния пневмококковых вакцин на заболеваемости респираторными инфекциями обусловлена значительным бременем последних, которые в Российской Федерации составляют 86,7% всех инфекций с аэрозольным механизмом передачи, а также отсутствием их специфической профилактики, за исключением вакцинации против гриппа и пассивной профилактики респираторно-синцитиальной вирусной инфекции у младенцев с факторами риска (недоношенных и с врожденными пороками развития сердца) [7]. Кроме того, *Streptococcus pneumoniae* остается ведущей причиной бактериальных осложнений острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ), вызывая ежегодно до 1,6 млн смертей во всем мире (ВОЗ, 2022). В условиях роста антибиотикорезистентности и пандемических угроз изучение неспецифических эффектов ПКВ приобретает особую значимость. Однако вопросы о вариативности эффектов между популяциями, длительности неспецифической защиты и оптимальных стратегиях использования этого потенциала остаются открытыми, что определяет цель данного обзора.

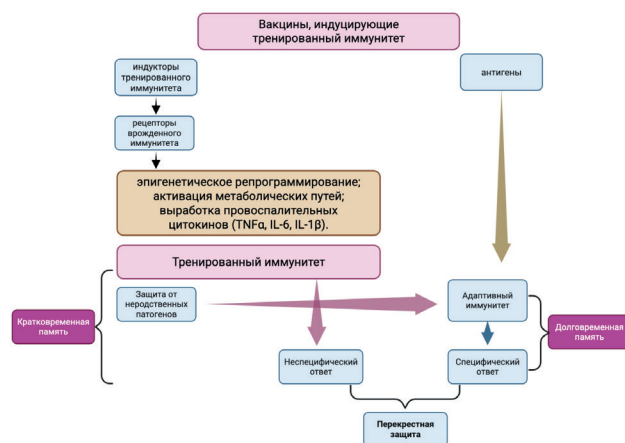
### Неспецифические эффекты вакцин: современные представления.

#### История и концепция тренированного иммунитета

Тренированный иммунитет — это способность врожденных иммунных клеток, таких как моноциты, макрофаги и естественные киллеры (НК-клетки), формировать долгосрочные функциональные изменения, улучшающие реакцию на повторное воздействие патогенов. Этот феномен опроверг классическое представление о том, что только адаптивный иммунитет обладает иммунологической памятью. Концепция тренированного иммунитета возникла из наблюдений за организмами, лишенными адаптивного иммунитета (например, растения и беспозвоночные), которые демонстрировали устойчивость к повторным ин-

фекциям [8]. В последние десятилетия исследования показали, что врожденные иммунные клетки млекопитающих способны к эпигенетической и метаболической перестройке, обеспечивающей усиленный иммунный ответ [9].

Систематическое изучение тренированного иммунитета началось в начале XXI в., когда исследования в Гвинее-Бисау показали, что вакцина БЦЖ снижает смертность новорожденных от различных инфекций на 50% [11]. Эти данные легли в основу концепции тренированного иммунитета. Аналогичные эффекты наблюдались для других живых вакцин: оральная полиомиелитная вакцина повышала общую выживаемость детей [12], а коревая вакцина снижала смертность на 30–50% по сравнению с непривитыми детьми [13]. Эти вакцины, содержащие патоген-ассоциированные молекулярные паттерны (PAMPs), стимулируют врожденный иммунитет через рецепторы распознавания патогенов (PRR), вызывая долговременные изменения в иммунных клетках. В работе Sánchez-Ramón et al. [10] предложен новый класс вакцин, индуцирующих тренированный иммунитет, которые сочетают индукторы врожденного иммунитета (например,  $\beta$ -глюканы или мурамилдипептид) и специфические антигены, усиливая как неспецифическую, так и адаптивную защиту (рис. 1).



**Рис. 1.** Основные компоненты и иммунобиологические пути, лежащие в основе вакцин, индуцирующих тренированный иммунитет (адаптировано из [10]): вакцины (БЦЖ, ПКВ) через PRR-рецепторы индуцируют эпигенетические и метаболические изменения в миелоидных клетках, усиливая ответ на последующие инфекции

#### Механизмы тренированного иммунитета

Тренированный иммунитет обусловлен эпигенетическими изменениями, включая модификацию гистонов и метилирование ДНК, которые усиливают экспрессию генов провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), фактор

некроза опухоли- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) и интерферон- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) [9]. Основные механизмы тренированного иммунитета представлены на рисунке 2. Эти изменения происходят в миелоидных клетках-предшественниках, обеспечивая долгосрочную функциональную память.

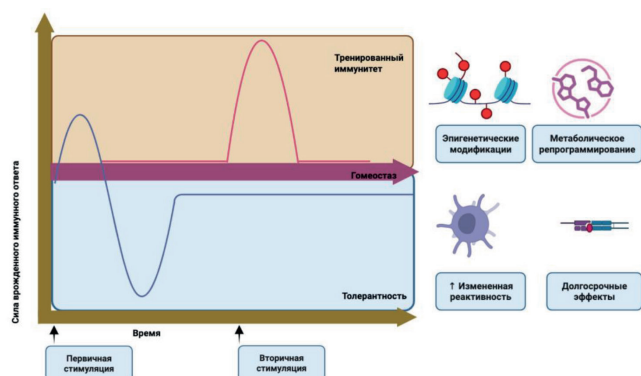


Рис. 2. Тренированный иммунитет и толерантность (адаптировано из [9])

Важную роль в неспецифической защите играет активация метаболических путей в иммунных клетках. Исследование Bekkering et al. (2018) продемонстрировало, что БЦЖ-вакцинация изменяет метаболизм холестерина через мевалонатный путь, что усиливает продукцию интерферона- $\gamma$  и других провоспалительных медиаторов [14]. Эти данные были подтверждены в работе Arts et al. (2018), где показано увеличение синтеза IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  и IFN- $\gamma$  после вакцинации [15].

#### Роль микробиоты и резидентных иммунных клеток

Вакцины могут модулировать состав кишечной и респираторной микробиоты, активируя Toll-подобные рецепторы (TLR2, TLR4) и стимулируя продукцию иммуноглобулина A (IgA) [16,17]. Эти изменения способствуют усилению локального иммунитета. Например, БЦЖ-вакцинация изменяет микробиоту легких и кишечника, что коррелирует с улучшением иммунного ответа [16].

Дополнительный механизм включает формирование резидентных Т-клеток памяти (T<sub>fm</sub>) в тканях. Интраназальная вакцинация живым аттенуированным вирусом гриппа индуцирует CD8+ T<sub>fm</sub>-клетки в дыхательных путях, которые обеспечивают перекрестную защиту против гетерологичных штаммов за счет распознавания консервативных вирусных эпитопов [18]. Эти механизмы дополняют тренированный иммунитет, усиливая неспецифическую защиту.

## Неспецифическое действие пневмококковой вакцины

### Клинические эффекты против вирусных инфекций

Неспецифическое действие пневмококковых конъюгированных вакцин (ПКВ) было продемонстрировано рядом клинических наблюдений. Показано, что ПКВ способствуют снижению риска госпитализаций, ассоциированных с респираторно-синцитиальным вирусом (РСВ), в педиатрической популяции. Популяционные исследования, проведенные в Австралии и Израиле, выявили значительное уменьшение частоты госпитализаций по поводу РСВ-инфекции и внебольничной альвеолярной пневмонии с РСВ-положительным статусом после внедрения программ ПКВ-вакцинации. В отдельных группах, особенно среди детей раннего возраста, снижение достигало 30% [4, 5]. Одним из возможных объяснений данного феномена является известное синергическое взаимодействие пневмококка и РСВ в респираторном тракте. Таким образом, сокращение колонизации *Streptococcus pneumoniae* или частоты пневмококковых инфекций может опосредованно уменьшать тяжесть и заболеваемость вирусными респираторными патологиями.

Систематический обзор, включавший анализ эффективности различных ПКВ (ПКВ7, ПКВ9, ПКВ10 и ПКВ13), подтвердил их протективное действие в отношении гриппа и сезонных коронавирусов. Согласно исследованию Domínguez et al. (2013), вакцинация ПКВ7 ассоциировалась со статистически значимым снижением частоты госпитализаций, обусловленных гриппом A/H1N1pdm09, на 41%, однако не продемонстрировала влияния на заболеваемость сезонным гриппом в эпидемиологический сезон 2010–2011 гг. Авторы предполагают, что наблюдаемый протективный эффект может быть опосредован предотвращением бактериальных пневмококковых осложнений, а не прямым противовирусным действием [3]. Достоверного снижения заболеваемости аденовирусной или риновирусной инфекцией как в детской, так и во взрослой популяции также зафиксировано не было [19].

### Защита от бактериальных патогенов и осложнений

Помимо влияния на вирусные инфекции, ПКВ демонстрируют выраженную защитную активность в отношении других бактериальных патогенов. Согласно данным клинических исследований, схема вакцинации ПКВ13, включающая 2 первичные дозы с последующей ревакцинацией, обеспе-



чивает 87,2% эффективность в профилактике внебольничной альвеолярной пневмонии, вызванной вакцин-специфичными серотипами *Streptococcus pneumoniae*, у детей в возрасте 12–35 мес. [20]. Важным является и влияние ПКВ на частоту рецидивирующего острого среднего отита (рОСО) в педиатрической популяции. Когортные и популяционные исследования последних лет свидетельствуют о том, что своевременная иммунизация ПКВ после первого эпизода среднего отита у младенцев младше 2 месяцев достоверно снижает риск развития рОСО. Наблюдаемое снижение частоты рецидивов варьирует в диапазоне 10–28% на протяжении нескольких лет последующего наблюдения [21–23].

### Молекулярные механизмы действия ПКВ

ПКВ модулируют врожденные иммунные реакции, усиливая приток моноцитов и макрофагов в легкие и повышая их способность к внутриклеточному уничтожению *Streptococcus pneumoniae* даже без предшествующей колонизации [24]. Эти изменения указывают на феномен тренированного иммунитета, хотя прямых доказательств у людей пока недостаточно. В мышинной модели при введении ПКВ увеличивались уровни моноцитарного хемоаттрактантного белка 1 (MCP-1) и снижались уровни воспалительных цитокинов, что подтверждает репрограммирование врожденного иммунитета [25].

Вакцинация ПКВ13 вызывает дифференциальное метилирование сотен позиций в геноме, особенно в генах, связанных с активацией Т-клеток и иммунной регуляцией, таких как HLA-DPB1 и интерлейкин-6 (IL-6) [26, 27]. Эти эпигенетические модификации коррелируют с силой антительного ответа на вакцинацию и поддерживают неспецифическую защиту. Однако маркер модификации гистонов H3K4me3 после ПКВ-вакцинации не был подтвержден [28].

ПКВ стимулирует продукцию иммуноглобулина А (IgA), включая перекрестно-реактивные антитела против близкородственных серотипов пневмококка (например, 6A, 6C, 6D) [29, 30]. Системная иммунизация ПКВ вызывает преобладающий IgA2-ответ в лимфоцитах периферической крови с пиком антител через 2 недели после вакцинации [29]. Вакцины на основе пневмококкового поверхностного белка А (PspA) усиливают широкий антительный ответ к гетерологичным молекулам PspA [31]. Кроме того, ПКВ активируют NK-клетки, повышая продукцию IFN- $\gamma$  в 4 раза, что определяет противовирусную защиту в слизистых дыхательных путей [32].

### Перспективы и нерешенные вопросы

Современные исследования неспецифических эффектов пневмококковых конъюгированных вакцин открывают новые перспективы для профилак-

тической медицины, выходящие далеко за рамки традиционного представления о вакцинопрофилактике. Полученные данные свидетельствуют о необходимости пересмотра существующих подходов к использованию этих препаратов с учетом их широкого иммуномодулирующего потенциала. Особый клинический интерес представляет возможность применения ПКВ для усиления защиты против респираторных инфекций у уязвимых групп населения, включая недоношенных детей, пациентов с хроническими бронхолегочными заболеваниями и лиц с различными формами иммунодефицита.

Важнейшим направлением современных исследований становится изучение популяционных эффектов массовой вакцинации, которые могут проявляться в формировании своеобразного двойного коллективного иммунитета, способного влиять на циркуляцию как бактериальных, так и вирусных патогенов. Этот аспект приобретает особую актуальность в контексте глобальной борьбы с антимикробной резистентностью, поскольку опосредованное снижение частоты бактериальных осложнений респираторных вирусных инфекций может существенно уменьшить объем необоснованной антибактериальной терапии.

Перспективным направлением научного поиска является углубленное изучение молекулярных механизмов неспецифического действия ПКВ, включая процессы эпигенетического репрограммирования иммунных клеток, формирования перекрестно-реактивных антигенных детерминант и модуляции функции врожденных лимфоидных клеток. Эти фундаментальные исследования должны быть дополнены клиническими исследованиями, направленными на оптимизацию схем вакцинации и оценку эффективности новых мультвалентных препаратов с точки зрения реализации их неспецифических эффектов.

Существенным доказательством могут быть международные многоцентровые исследования, позволяющие унифицировать методологию оценки неспецифических эффектов и сравнивать результаты, полученные в различных популяциях с разными календарями вакцинации. Важное значение имеет моделирование популяционных эффектов при различных уровнях охвата вакцинацией, а также изучение долгосрочного влияния на циркуляцию антибиотикорезистентных штаммов.

### Литература

1. Giamarellos-Bourboulis E.J., Tsilika M., Moorlag S., et al. Activate: Randomized Clinical Trial of BCG Vaccination against Infection in the Elderly. *Cell*. 2020;183(2):315-323. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.08.051>
2. Benn C.S., Fisker A.B., Whittle H.C., Aaby P. Implications of non-specific effects of childhood vaccines for global health. *Lancet Glob Health*. 2020;8(5):e698-e705. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(20\)30073-7](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(20)30073-7)

3. Domínguez A., et al. Benefit of conjugate pneumococcal vaccination in preventing influenza hospitalization in children: a case-control study. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2013;32(4):330-334. <https://doi.org/10.1097/INF.0b013e318280a34b>
4. Fathima P., et al. The Impact of Pneumococcal Vaccination on Bacterial and Viral Pneumonia in Western Australian Children: Record Linkage Cohort Study of 469589 Births, 1996-2012. *Clin Infect Dis*. 2018;66(7):1075-1085.
5. Le H., et al. Pneumococcal Conjugate Vaccines Are Protective Against Respiratory Syncytial Virus Hospitalizations in Infants: A Population-Based Observational Study. *Open Forum Infectious Diseases*. 2023;10(4):ofad199. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofad199>
6. Lewnard J.A., et al. Association of Pneumococcal Conjugate Vaccination With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection Among Older Adult Recipients of Coronavirus Disease 2019 Vaccines: A Longitudinal Cohort Study. *J Infect Dis*. 2024;230(5):e1082-e1091.
7. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (Роспотребнадзор). Отчет о заболеваемости ОРВИ в Российской Федерации за 2023 год.
8. Netea M.G., et al. Trained Immunity: An Ancient Way of Remembering. *Cell Host Microbe*. 2017;21(3):297-300. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2017.02.003>
9. Netea M.G., et al. Defining trained immunity and its role in health and disease. *Nat Rev Immunol*. 2020;20(6):375-388. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0285-6>
10. Sánchez-Ramón S., Conejero L., Netea M.G., et al. Trained Immunity-Based Vaccines: A New Paradigm for the Development of Broad-Spectrum Anti-infectious Formulations. *Front Immunol*. 2018;9:2936. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02936>
11. Aaby P., Roth A., Ravn H., et al. Randomized trial of BCG vaccination at birth to low-birth-weight children: beneficial nonspecific effects in the neonatal period? *J Infect Dis*. 2011;204(2):245-252. <https://doi.org/10.1093/infdis/jir240>
12. de Bree L.C.J., et al. Non-specific effects of vaccines: Current evidence and potential implications. *Semin Immunol*. 2018;39:35-43. <https://doi.org/10.1016/j.smim.2018.06.002>
13. Aaby P., Martins C.L., Garly M.L., et al. Non-specific effects of standard measles vaccine at 4.5 and 9 months of age on childhood mortality: randomised controlled trial. *BMJ*. 2010;341:c6495. <https://doi.org/10.1136/bmj.c6495>
14. Bekkering S., Arts R.J.W., Novakovic B., et al. Metabolic Induction of Trained Immunity through the Mevalonate Pathway. *Cell*. 2018;172(1-2):135-146. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.11.025>
15. Arts R.J.W., Moorlag S.J.C.F.M., Novakovic B., et al. BCG Vaccination Protects against Experimental Viral Infection in Humans through the Induction of Cytokines Associated with Trained Immunity. *Cell Host Microbe*. 2018;23(1):89-100. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2017.12.010>
16. Silva F., Enaud R., Creissen E., Henao-Tamayo M., Delhaes L., Izzo A. Mouse Subcutaneous BCG Vaccination and Mycobacterium tuberculosis Infection Alter the Lung and Gut Microbiota. *Microbiol Spectr*. 2022;10:e01693-21. <https://doi.org/10.1128/spectrum.01693-21>
17. Lynn D.J., Benson S.C., Lynn M.A., et al. Modulation of immune responses to vaccination by the microbiota: implications and potential mechanisms. *Nat Rev Immunol*. 2022;22:33-46. <https://doi.org/10.1038/s41577-021-00554-7>
18. Pizzolla A., Nguyen T.H.O., Smith J.M., et al. Resident memory CD8+ T cells in the upper respiratory tract prevent pulmonary influenza virus infection. *Sci Immunol*. 2017;2(12):eaam6970. <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.aam6970>
19. Sepúlveda-Pachón I.T., Dunne E.M., Hanquet G., et al. Effect of Pneumococcal Conjugate Vaccines on Viral Respiratory Infections: A Systematic Literature Review. *J Infect Dis*. 2024;230(3):e657-e667. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiae125>
20. Lewnard J.A., Givon-Lavi N., Dagan R. Effectiveness of pneumococcal conjugate vaccines against community-acquired alveolar pneumonia attributable to vaccine-serotype *Streptococcus pneumoniae* among children. *Clin Infect Dis*. 2021;73(7):e1423-e1433.
21. Ziv O., et al. The effect of pneumococcal conjugated vaccines on occurrence of recurrent acute otitis media among infants diagnosed with acute otitis media at an age younger than 2 months. *Eur J Pediatr*. 2023;182(6):2873-2879.
22. Marom T., et al. Pneumococcal conjugated vaccines decreased acute otitis media burden: a population-based study in Israel. *J Pediatr*. 2021;235:233-238.e3.
23. Fortanier A.C., et al. Pneumococcal conjugate vaccines for preventing acute otitis media in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;(5):CD001480.
24. Mimura K., et al. Pneumococcal conjugate vaccine modulates macrophage-mediated innate immunity in pneumonia caused by *Streptococcus pneumoniae* following influenza. *Microbes Infect*. 2020;22(8):312-321.
25. Ladomenou F., Kosmeri C., Siomou E. Host Defense Susceptibility and Invasive Streptococcal Infections. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2024;43(9):e314-e317.
26. Pischedda S., et al. Changes in epigenetic profiles throughout early childhood and their relationship to the response to pneumococcal vaccination. *Clin Epigenetics*. 2021;13:1-12.
27. Lue C., Tarkowski A., Mestecky J. Systemic immunization with pneumococcal polysaccharide vaccine induces a predominant IgA2 response of peripheral blood lymphocytes and increases of both serum and secretory anti-pneumococcal antibodies. *J Immunol*. 1988;140(11):3793-3800.
28. Shi Y., et al. The 15-valent pneumococcal conjugate vaccine V114 induces cross-reactive antibodies against pneumococcal serotype 6C. *Hum Vaccin Immunother*. 2023;19(2):2235238.
29. Nabors G.S., et al. Immunization of healthy adults with a single recombinant pneumococcal surface protein A (PspA) variant stimulates broadly cross-reactive antibodies to heterologous PspA molecules. *Vaccine*. 2000;18(17):1743-1754.
30. Gazi U., et al. Importance of NK Cells in Cellular and Humoral Responses Triggered by *Pneumococcus* Vaccination. *Int Arch Allergy Immunol*. 2024;185(4):362-369.

## References

1. Giamarellos-Bourboulis E.J., Tsilika M., Moorlag S., et al. Activate: Randomized Clinical Trial of BCG Vaccination against Infection in the Elderly. *Cell*. 2020;183(2):315-323. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.08.051>
2. Benn C.S., Fisker A.B., Whittle H.C., Aaby P. Implications of non-specific effects of childhood vaccines for global health. *Lancet Glob Health*. 2020;8(5):e698-e705. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(20\)30073-7](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(20)30073-7)
3. Domínguez A., et al. Benefit of conjugate pneumococcal vaccination in preventing influenza hospitalization in children: a case-control study. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2013;32(4):330-334. <https://doi.org/10.1097/INF.0b013e318280a34b>
4. Fathima P., et al. The Impact of Pneumococcal Vaccination on Bacterial and Viral Pneumonia in Western Australian Children: Record Linkage Cohort Study of 469589 Births, 1996-2012. *Clin Infect Dis*. 2018;66(7):1075-1085.
5. Le H., et al. Pneumococcal Conjugate Vaccines Are Protective Against Respiratory Syncytial Virus Hospitalizations

- in Infants: A Population-Based Observational Study. *Open Forum Infectious Diseases*. 2023;10(4):ofad199. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofad199>
6. Lewnard J.A., et al. Association of Pneumococcal Conjugate Vaccination With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection Among Older Adult Recipients of Coronavirus Disease 2019 Vaccines: A Longitudinal Cohort Study. *J Infect Dis*. 2024;230(5):e1082-e1091.
  7. Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing (Rosпотребнадзор). Report on the incidence of ARVI in the Russian Federation for 2023. (In Russ.)
  8. Netea M.G., et al. Trained Immunity: An Ancient Way of Remembering. *Cell Host Microbe*. 2017;21(3):297-300. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2017.02.003>
  9. Netea M.G., et al. Defining trained immunity and its role in health and disease. *Nat Rev Immunol*. 2020;20(6):375-388. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0285-6>
  10. Sánchez-Ramón S., Conejero L., Netea M.G., et al. Trained Immunity-Based Vaccines: A New Paradigm for the Development of Broad-Spectrum Anti-infectious Formulations. *Front Immunol*. 2018;9:2936. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02936>
  11. Aaby P., Roth A., Ravn H., et al. Randomized trial of BCG vaccination at birth to low-birth-weight children: beneficial nonspecific effects in the neonatal period? *J Infect Dis*. 2011;204(2):245-252. <https://doi.org/10.1093/infdis/jir240>
  12. de Bree L.C.J., et al. Non-specific effects of vaccines: Current evidence and potential implications. *Semin Immunol*. 2018;39:35-43. <https://doi.org/10.1016/j.smim.2018.06.002>
  13. Aaby P., Martins C.L., Garly M.L., et al. Non-specific effects of standard measles vaccine at 4.5 and 9 months of age on childhood mortality: randomised controlled trial. *BMJ*. 2010;341:c6495. <https://doi.org/10.1136/bmj.c6495>
  14. Bekkering S., Arts R.J.W., Novakovic B., et al. Metabolic Induction of Trained Immunity through the Mevalonate Pathway. *Cell*. 2018;172(1-2):135-146. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.11.025>
  15. Arts R.J.W., Moorlag S.J.C.F.M., Novakovic B., et al. BCG Vaccination Protects against Experimental Viral Infection in Humans through the Induction of Cytokines Associated with Trained Immunity. *Cell Host Microbe*. 2018;23(1):89-100. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2017.12.010>
  16. Silva F., Enaud R., Creissen E., Henao-Tamayo M., Delhaes L., Izzo A. Mouse Subcutaneous BCG Vaccination and Mycobacterium tuberculosis Infection Alter the Lung and Gut Microbiota. *Microbiol Spectr*. 2022;10:e01693-21. <https://doi.org/10.1128/spectrum.01693-21>
  17. Lynn D.J., Benson S.C., Lynn M.A., et al. Modulation of immune responses to vaccination by the microbiota: implications and potential mechanisms. *Nat Rev Immunol*. 2022;22:33-46. <https://doi.org/10.1038/s41577-021-00554-7>
  18. Pizzolla A., Nguyen T.H.O., Smith J.M., et al. Resident memory CD8+ T cells in the upper respiratory tract prevent pulmonary influenza virus infection. *Sci Immunol*. 2017;2(12):eaam6970. <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.aam6970>
  19. Sepúlveda-Pachón I.T., Dunne E.M., Hanquet G., et al. Effect of Pneumococcal Conjugate Vaccines on Viral Respiratory Infections: A Systematic Literature Review. *J Infect Dis*. 2024;230(3):e657-e667. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiae125>
  20. Lewnard J.A., Givon-Lavi N., Dagan R. Effectiveness of pneumococcal conjugate vaccines against community-acquired alveolar pneumonia attributable to vaccine-serotype *Streptococcus pneumoniae* among children. *Clin Infect Dis*. 2021;73(7):e1423-e1433.
  21. Ziv O., et al. The effect of pneumococcal conjugated vaccines on occurrence of recurrent acute otitis media among infants diagnosed with acute otitis media at an age younger than 2 months. *Eur J Pediatr*. 2023;182(6):2873-2879.
  22. Marom T., et al. Pneumococcal conjugated vaccines decreased acute otitis media burden: a population-based study in Israel. *J Pediatr*. 2021;235:233-238.e3.
  23. Fortanier A.C., et al. Pneumococcal conjugate vaccines for preventing acute otitis media in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;(5):CD001480.
  24. Mimura K., et al. Pneumococcal conjugate vaccine modulates macrophage-mediated innate immunity in pneumonia caused by *Streptococcus pneumoniae* following influenza. *Microbes Infect*. 2020;22(8):312-321.
  25. Ladomenou F., Kosmeri C., Siomou E. Host Defense Susceptibility and Invasive Streptococcal Infections. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2024;43(9):e314-e317.
  26. Pischedda S., et al. Changes in epigenetic profiles throughout early childhood and their relationship to the response to pneumococcal vaccination. *Clin Epigenetics*. 2021;13:1-12.
  27. Lue C., Tarkowski A., Mestecky J. Systemic immunization with pneumococcal polysaccharide vaccine induces a predominant IgA2 response of peripheral blood lymphocytes and increases of both serum and secretory anti-pneumococcal antibodies. *J Immunol*. 1988;140(11):3793-3800.
  28. Shi Y., et al. The 15-valent pneumococcal conjugate vaccine V114 induces cross-reactive antibodies against pneumococcal serotype 6C. *Hum Vaccin Immunother*. 2023;19(2):2235238.
  29. Nabors G.S., et al. Immunization of healthy adults with a single recombinant pneumococcal surface protein A (PspA) variant stimulates broadly cross-reactive antibodies to heterologous PspA molecules. *Vaccine*. 2000;18(17):1743-1754.
  30. Gazi U., et al. Importance of NK Cells in Cellular and Humoral Responses Triggered by *Pneumococcus* Vaccination. *Int Arch Allergy Immunol*. 2024;185(4):362-369.

#### Авторский коллектив:

*Мирзова Алла Умарбиевна* — аспирант Федерального научно-клинического центра инфекционных болезней, тел.: +7-999-513-29-37, e-mail: mirzovaalla476@gmail.com

*Жданов Константин Валерьевич* — директор Федерального научно-клинического центра инфекционных болезней, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, e-mail: zhdanovkv@rambler.ru

*Харит Сусанна Михайловна* — руководитель отдела профилактики инфекционных заболеваний Федерального научно-клинического центра инфекционных болезней; профессор кафедры инфекционных болезней у детей ФП и ДПО Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, д.м.н., профессор; e-mail: kharit-s@mail.ru



## ОСОБЕННОСТИ ГЕНЕТИЧЕСКОЙ РЕГУЛЯЦИИ ВОСПРИИМЧИВОСТИ ЧЕЛОВЕКА К ВИРУСНЫМ ИНФЕКЦИЯМ

Д.А. Вербенко<sup>1</sup>, В.А. Беляев<sup>1</sup>, А.Е. Панова<sup>1</sup>, М.А. Вашукова<sup>2,3</sup>, А.В. Семенов<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Федеральный научно-исследовательский институт вирусных инфекций «Вирум», Екатеринбург, Россия

<sup>2</sup>Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия

<sup>3</sup>Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина, Санкт-Петербург, Россия

### Peculiarities of genetic regulation of human susceptibility to viral infections

D.A. Verbenko<sup>1</sup>, V.A. Belyaev<sup>1</sup>, A.E. Panova<sup>1</sup>, M.A. Vashukova<sup>2,3</sup>, A.V. Semenov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Federal Research Institute of Viral Infections 'Virom', Ekaterinburg, Russia

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

<sup>3</sup>Infectious Diseases Hospital named after S.P. Botkin, Saint-Petersburg, Russia

### Резюме

Функционирование генома человека играет роль в обеспечении защиты организма от вирусной инвазии. Восприимчивость организма к различным вирусным заболеваниям обусловлена не только особенностями работы систем врожденного и адаптивного иммунитета, но также индивидуальными различиями геномов. Мутации в области гена FUT2 могут оказывать протективный эффект в отношении норовирусных гастроэнтеритов, однако при этом повышают риск развития и осложненного течения других заболеваний. Молекулярный механизм взаимодействия генов семейства OAS с системой врожденного иммунитета, а также особенности нормального полиморфизма генома влияют на развитие и благоприятный исход вирусных заболеваний.

Анализ источников информации взаимосвязи геномных процессов с течением и исходом вирусных заболеваний, отдельных аспектов влияния особенностей заболеваний на эти процессы проведен на июль 2025 г. по основным поисковым электронным базам данных, включая PubMed, Scopus, eLIBRARY и Google Scholar, по следующим ключевым словам: FUT, OAS, HDAC, epigenetics, immune resistance, viral diseases, host immunity.

Представлены некоторые механизмы влияния эпигенетических процессов на характер течения заболеваний, а также на возможности их терапевтической коррекции. Исследование фундаментальных аспектов влияния механизмов генетического контроля на восприимчивость к вирусным инфекциям позволит сформировать новые представления о группах риска, механизмах профилактики и лечения заболеваний.

**Ключевые слова:** геном, вирусная инвазия, эпигенетика, олигоаденилатсинтаза, фукозилтрансфераза, резистентность.

### Abstract

The functioning of the human genome plays a role in protecting the body from viral invasion. The body's susceptibility to various viral diseases is determined not only by the functioning of the innate and adaptive immune systems but also by individual genomic differences. Mutations in the FUT2 gene region can exert a protective effect against norovirus gastroenteritis, but also increase the risk of developing and complicating other diseases. The molecular mechanism of interaction between OAS family genes and the innate immune system, as well as the characteristics of normal genomic polymorphism, influence the development and favorable outcome of viral diseases.

An analysis of information sources on the relationship between genomic processes and the course and outcome of viral diseases, as well as individual aspects of the influence of disease characteristics on these processes, was conducted as of July 2025. The following keywords were used in key electronic databases, including PubMed, Scopus, eLIBRARY, and Google Scholar: FUT, OAS, HDAC, epigenetics, immune resistance, viral diseases, and host immunity.

Several mechanisms of the influence of epigenetic processes on the course of diseases, as well as the possibilities for their therapeutic correction, are presented. Research into the fundamental aspects of the influence of genetic control mechanisms on susceptibility to viral infections will allow for new understanding of risk groups and mechanisms for disease prevention and treatment.

**Key words:** genome, viral invasion, epigenetics, oligoadenylate synthase, fucosyltransferase, resistance.

### Введение

В современной структуре инфекционной заболеваемости преобладают вирусные патологии. В основном такая особенность объясняется urba-

низацией, с одной стороны, приводящей к повышению плотности населения, с другой — обеспечивающей санитарное благополучие с возможностью применения антибиотиков для лечения паци-



ентов с бактериальными заболеваниями. Данные факторы уменьшают вклад бактериальных инфекций в структуру заболеваемости, при этом плотность населения создает благоприятные условия для циркуляции возбудителей вирусных инфекций в популяции.

Вариабельность иммунной реакции, возникающей в ответ на развитие инфекционного заболевания, зависит не только от природы патогена, но во многом определяется генетическими особенностями хозяина. Например, клинически значимые мутации генов иммунной системы зачастую ассоциированы с развитием тяжелых форм заболеваний. Отдельные варианты нормального полиморфизма могут как повышать, так и снижать шансы пациента на разрешение заболевания без осложнений.

Некоторые мутации генома хозяина препятствуют вирусной инвазии и могут осложнить воспроизведение вируса в организме носителя, таким образом делая его отчасти или даже полностью резистентным к данной инфекции.

В качестве примеров генетической регуляции резистентности человека к определенным вирусам можно рассматривать мутации генов фукозилтрансферазы *FUT*, фенотипически реализующиеся в невозможности адсорбции кишечных вирусов на поверхности энтероцитов, функционирование генов семейства олигоаденилатсинтазы *OAS*, усиливающее эффективность иммунного ответа при вирусной инвазии, а также эпигенетические факторы, модифицирующие геном при инфекционном процессе.

### Гены семейства *FUT* и резистентность к энтеральным вирусам

Фукозилирование является фундаментальным процессом поддержания функционирования клеток и биологических процессов у всех животных, нарушение которого приводит к наследственным заболеваниям. При этом нарушения в клеточном синтезе фукозы или в механизмах, обеспечивающих ее передачу другим молекулам, встречаются редко [1]. У человека семейство генов *FUT*, кодирующих фукозилтрансферазы, отвечающие за клеточный транспорт моносахарида фукозы, включает в себя 13 генов. Эти ферменты локализованы в эндоплазматическом ретикулуме (ЭПР) и на мембранах некоторых клеток.

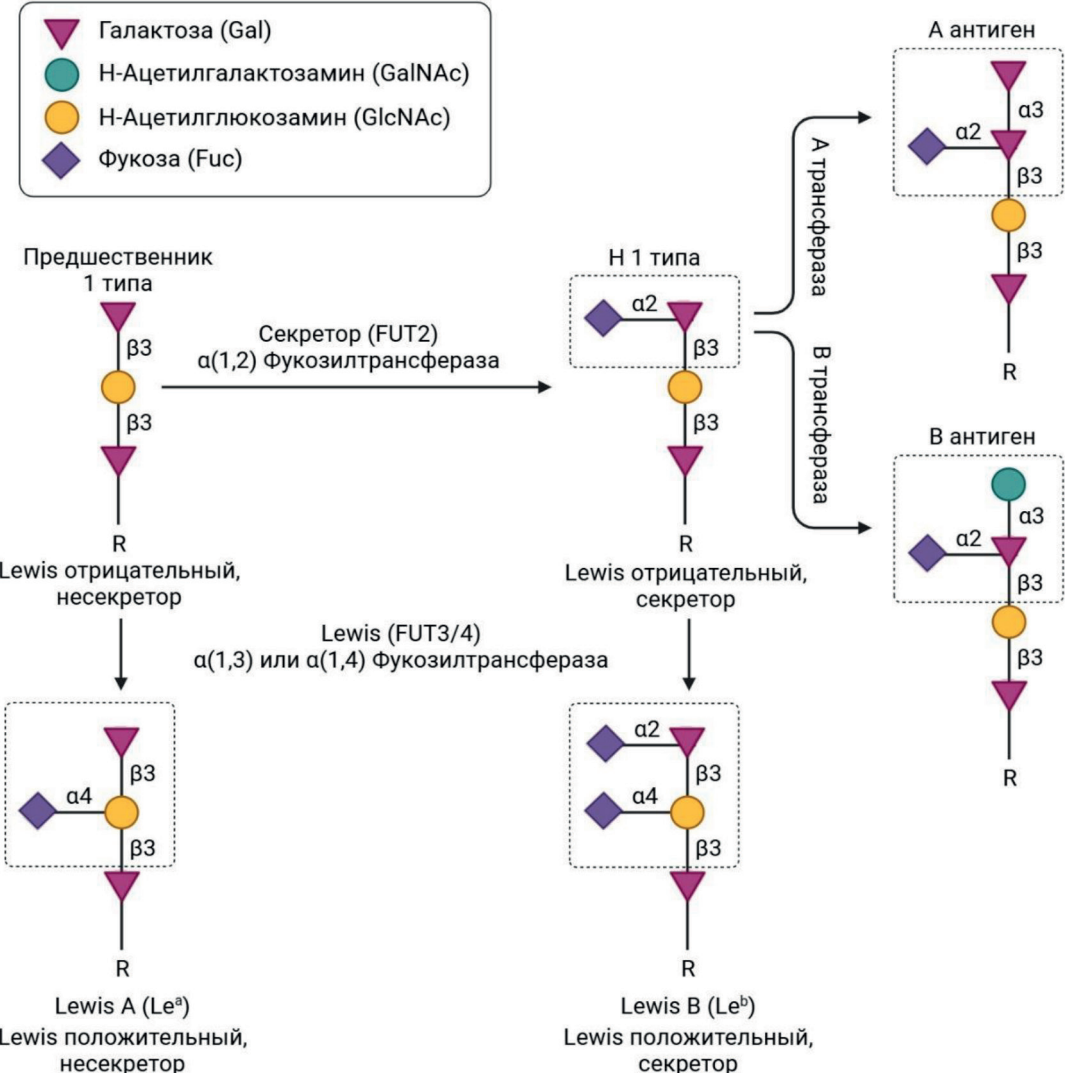
Антигены группы крови HBGA представляют собой гликаны, определяющие секреторный фенотип и группу крови человека по системам АВН и Lewis (рис. 1). Фукозилтрансфераза взаимодействует с А-, В- и Н-антигенами, которые являются  $\alpha$ -1,2-связанными гликан-содержащими фукозами, находящимися в гликопротеидах эритроцитов и гликолипидах. Секреторно-положительный фенотип (Se) определяется экспрессией функцио-

нального гена *FUT2*, продукт которого катализирует присоединение  $\alpha$ -фукозы (SeFuc) к  $\beta$ -галактозе ( $\beta$  Gal) дисахаридного предшественника с образованием секреторного эпитопа или HBGA Н-типа. HBGA Н-тип, в свою очередь, может быть дополнительно модифицирован антигенами А или В путем добавления N-ацетилгалактозамина (GalNAc) к предшественнику  $\beta$  Gal с образованием HBGA А- или В-типа [2]. Льюис-положительный статус [3] определяется активностью фермента *FUT3*, который добавляет  $\alpha$ -фукозу к N-ацетилглюкозамину дисахарида-предшественника с образованием эпитопа Льюиса. Таким образом, последовательное добавление углеводных фрагментов ферментами *FUT2* и *FUT3* вместе с антигенами А и В приводит к образованию секреторных или несекреторных антигенов Льюиса, то есть АВН в семействе HBGA [4].

Экспрессия генов *FUT* является тканеспецифичной. Почти у 20% населения отсутствуют антигены АВН на поверхности слизистой оболочки или в выделениях из-за наличия нефункциональной фукозилтрансферазы *FUT2* (несекреторный фенотип). Люди с нефункциональными аллелями *FUT2*, также называемые «несекреторами», не способны секретировать антигены АВН в жидкостях организма, таких как слезы, слюна и слизистые оболочки, при этом антиген Н присутствует на поверхности эритроцитов благодаря наличию как минимум 1 функционального гена *FUT1*. Существует мнение, что отсутствие антигенов HBGA на поверхности слизистых оболочек, не являющихся секретирующими, влияет на прикрепление вирусов и их последующее проникновение в клетки хозяина [5–7]. Отсутствие данных рецепторов на поверхности цитоплазмы клеток-мишеней затрудняет процесс проникновения вирионов.

Норовирусы представляют собой РНК-содержащие вирусы семейства *Caliciviridae*. Механизм передачи инфекции — фекально-оральный. Вызывают острые гастроэнтериты [6]. Норовирусы являются причиной около 20% всех случаев гастроэнтеритов в мире у приблизительно 700 млн человек. При этом летальность вируса достигает 0,03%, т.е. около 200 000 смертей в год происходит вследствие заражения норовирусами. Наибольшую опасность норовирусные инфекции представляют для детей грудного и дошкольного возраста. Эффективной вакцины для профилактики норовирусной инфекции на данный момент не разработано [7].

Ген *FUT2*, расположенный в 13 регионе длинного плеча 19 хромосомы (19q13.3), кодирует фермент галактозид-2-альфа-L-фукозилтрансферазу 2, который, в свою очередь, входит в состав антигена групп крови (HBGA), используемого норовирусом в качестве рецептора проникновения в клетки хо-



**Рис. 1.** Биосинтез антигена Льюиса (HGBA) I типа: прекурсор 1 типа содержит сахара Gal и GlcNAc, соединенные  $\beta$ 1-3 связью. Биосинтез H-типа I HGBA включает присоединение остатка фукозы в  $\alpha$ 1,2 положение терминальной галактозы предшественника типа I ферментом *FUT2* (секреторный ген). Модификация H антигена A- и B-гликозилтрансферазами приводит к образованию A- или B-антигенов соответственно. Антиген Льюиса Lea синтезируется присоединением остатка фукозы к  $\alpha$ 1,3 либо  $\alpha$ 1,4 положению терминальной GlcNAc прекурсора I типа ферментами *FUT-3/4* (Lewis gene). Присоединение остатка фукозы этими ферментами к области  $\alpha$ 1,3 или  $\alpha$ 1,4 HGBA H-антигена приводит к образованию Leb. Индивиды с нефункциональным *FUT2* не обладают возможностью присоединения фукозы к положению  $\alpha$ 1,2, таким образом представляя собой несекреторный фенотип

заяна. Кодирующая последовательность *FUT2* не прерывается интроном и локализована исключительно во втором экзоне, который кодирует белок, состоящий из 343 аминокислот, что позволяет легко определять гаплотипы SNP кодирующей области [8]. Несекреторный фенотип *FUT2* возникает при наличии нонсенс-мутаций [9] или Alu-инсерции в области гена [10]. Soejima et al. показано, что нонсенс-мутация G<sup>428</sup>A в 2 гомологичных аллелях гена *FUT2* приводит к образованию стоп-кодона в 143 аминокислотной позиции и проявлению несекреторного фенотипа (Se) [11]. Недавно Iqbal et al. провели биоинформатический анализ

5306 известных SNP гена *FUT2* с целью поиска нонсенс-мутаций, которые могут быть связаны с чувствительностью к норовирусу и изменениями кишечной микробиоты. Оказалось, что 2 выявленные несинонимичные замены нуклеотидов G149S (rs200543547) и V196G (rs367923363) существенно меняют конформацию белка FUT2, что вызывает изменения во взаимодействии с капсидным белком VP1 норовируса [12].

Показано, что мутации в генах *FUT* могут быть связаны с естественной невосприимчивостью к заражению норовирусной инфекцией [3, 6]. Индивиды с несекреторным фенотипом полностью

невосприимчивы к норовирусам типа GII.4, вызывающего около 50% вспышек вирусных гастроэнтеритов [13–15]. В то же время несекреторы могут иметь повышенную резистентность к норовирусам типа GII.3, однако выводы таких исследований неоднозначны [7].

Стоит отметить, что носители группы крови В более подвержены заражению норовирусами. Несекреторы с данной группой крови имеют лишь частичную резистентность к заболеванию [16]. Несекреторный фенотип встречается с частотой около 4–6% в популяциях европеоидов. Известны африканские и латиноамериканские популяции с 30% частотой несекреторного фенотипа. Миссенс-мутация A<sup>385</sup>T гена *FUT 2* изменяет аминокислотный состав белка в кодоне 129, что приводит к проявлению несекреторного фенотипа у жителей Юго-Восточной Азии [17].

Несекреторный фенотип может защищать хозяина не только от норовирусной, но и от ротавирусной инфекции, которая также вызывает острый гастроэнтерит. Ротавирусы так же, как и норовирусы, используют рецепторы энтероцитов для проникновения в клетку [18]. Несекреторы реже поражаются как норовирусами, так и ротавирусами с генотипами P8 и P4. Такие геноварианты ротавирусов вызывают приблизительно 80% ротавирусных гастроэнтеритов. Эти вирусы, так же, как и норовирусы, используют Н-антиген для инвазии в клетку, что объясняет резистентность несекреторов [19].

Исследование влияния антигенных статусов детей и матерей на восприимчивость детей к кишечным инфекциям показало, что дети матерей-секреторов *FUT2* на 38% чаще страдали от диарей различной инфекционной этиологии, при этом первая диарея у этих детей происходила раньше, чем у детей из контрольной группы. Положительный секреторный статус детей по *FUT2* и *FUT3*, наоборот, снижал риск диарей на 29% и 27% соответственно [16].

В то время как некоторые мутации гена *FUT* полностью или частично защищают организм хозяина от вирусной инвазии норовирусов, такие мутации могут быть ассоциированы с развитием тяжелых заболеваний [8]. По данным Giampaoli et al., несекреторный фенотип может быть ассоциирован с повышенным риском диабета 1 типа. Вероятно, это связано с изменениями состава микробиоты, гликановых профилей и усилением аутоиммунных воспалительных реакций [17].

В метаанализе Zhernakova et al. показано, что генетические факторы человека влияют на состав и активность кишечного микробиома. Например, число *Faecalibacterium prausnitzii* с сегментом структурной изменчивости кластера генов утилизации N-ацетилгалактозамина (GalNAc)

выше в организме секреторов А-антигена крови, определяемого ABO и *FUT2*. GalNAc может использоваться в качестве единственного источника углеводов для штаммов *F. prausnitzii*, которые участвуют в метаболизме GalNAc. Гены утилизации GalNAc также связаны с кардиометаболическим здоровьем хозяина, особенно у людей с мукозальным А-антигеном [20].

Поскольку адгезия *H. pylori* к эпителию желудка связана с фукозилированными гликанами, мутации генов *FUT* могут быть связаны с хеликобактериозами. Fan et al. выяснили, что высокие уровни 1-, 2-связанной фукозы, синтезируемого *FUT1* и *FUT2* могут играть роль на предварительной стадии заражения *H. pylori*. Так, экспрессия *FUT2* была выше в клетках GES-1 (человеческие клетки эпителия желудка), инфицированных *H. pylori*, с более высоким кратным изменением уровней лектина BC2LCN, специфичного для 1-2 связанной фукозы уже через 4 ч [21].

Существует любопытное исследование Li et al., в котором доказано, что высокая экспрессия гена *POFUT1* (пептид-о-фукозилтрансфераза) при гепатоцеллюлярной карциноме повышает резистентность опухолевых клеток к иммунотерапии, что ухудшает прогноз. Ингибирование экспрессии *POFUT1* при гепатоцеллюлярной карциноме может действовать синергетически с анти-PD-1 терапией, повышая её эффективность [22].

*POFUT1* (другое наименование *FUT12*) – белок, участвующий в транспорте фукозы и отвечающий за фукозилирование EGF-подобных доменов, играет ключевую роль в модификации рецепторов Notch. Известно, что этот белок усиленно экспрессируется в раковых клетках и способствует прогрессированию опухоли. Точный механизм его патологического действия на данный момент не изучен, однако установлено, что он повышает концентрацию и стабильность PD-L1, подавляя TRIM21-опосредованное убиквитинирование. Это означает, что мутации, приводящие к повышенной активности *POFUT1*, могут являться маркерами повышенного риска развития онкологических заболеваний, а также открывают возможности детального изучения механизма ускользания опухолей от иммунного надзора.

Ahluwalia et al. изучали влияние мутаций *FUT2*, приводящих к эпистазу ABO, и пришли к выводу о связи данных мутаций с повышенным риском развития астмы и острых респираторных заболеваний. Статус секретора увеличивает риск ранней детской астмы в 1,56 раза из-за наличия антигенов А и/или В. При этом эпистаз *FUT2*–ABO увеличивает риск заражения *S. pneumoniae* до 2,7 раза [23].

Представленные сведения отражают перспективы исследования изменчивости генов семейства

*FUT* в качестве молекулярных маркеров неблагоприятного состояния популяционного здоровья населения.

### Гены семейства OAS как факторы исхода вирусных инфекций

Система интерферонов является основным механизмом запуска противовирусных реакций организма: ряд генов, стимулируемых интерфероном, обладают нуклеазной активностью (рис. 2). Среди них РНКазы L, индуцируемая интерфероном, которая расщепляет широкий спектр двухцепочечной РНК без видимого различия между вирусными и клеточными нуклеиновыми кислотами [24]. Однако некоторые сообщения указывают на частичную селективность РНКазы L по отношению к вирусным нуклеиновым кислотам. Во-первых, клеточным РНК, особенно тРНК и рРНК, присуща микровариабельность внутреннего нуклеотидного состава, что снижает сродство РНКазы L. Во-вторых, РНКазы L более аффинны к последовательностям UU или UA в качестве сайтов расщепления, а такие последовательности встречаются в кодонах млекопитающих нечасто. Одним из базовых процессов врожденного иммунитета является механизм воздействия белков семейства OAS на нуклеиновые кислоты вирусов посредством активации РНКазы L.

Другим примером нуклеазы, индуцируемой интерфероном, является противовирусный белок цинковых пальцев (ZAP), который обладает способностью специфически воздействовать на РНК, несущие элементы ответа ZAP, через свой домен, при этом элементы ответа ZAP обычно встречаются во многих вирусах. При связывании с РНК ZAP задействует весь механизм распада РНК, включая экзосомный комплекс, деаденилазу PARN и расщепляющие ферменты DCP1 и DCP2. Однако этот механизм все еще полностью не изучен, и неясно, связано ли ZAP-зависимое ограничение роста вируса с деградацией вирусных РНК или с каким-либо другим потенциальным механизмом [25, 26].

Белки OAS1, OAS2 и OAS3, кодируемые одноименными генами, присутствуют в клетке в форме мономеров [27]. Появление вирусной РНК способствует активации ферментов, которые используют в качестве субстрата АТФ и катализируют полимеризацию АМФ с образованием 2'-5'-олигоаденилатов (рис. 3). Олигоаденилаты взаимодействуют с латентной эндорибонуклеазой L, вызывая димеризацию и активацию фермента, что приводит к деградации как клеточной, так и вирусной РНК и, следовательно, к подавлению размножения вируса. Каждый из генов этого семейства направлен на противовирусный ответ по отношению к опре-

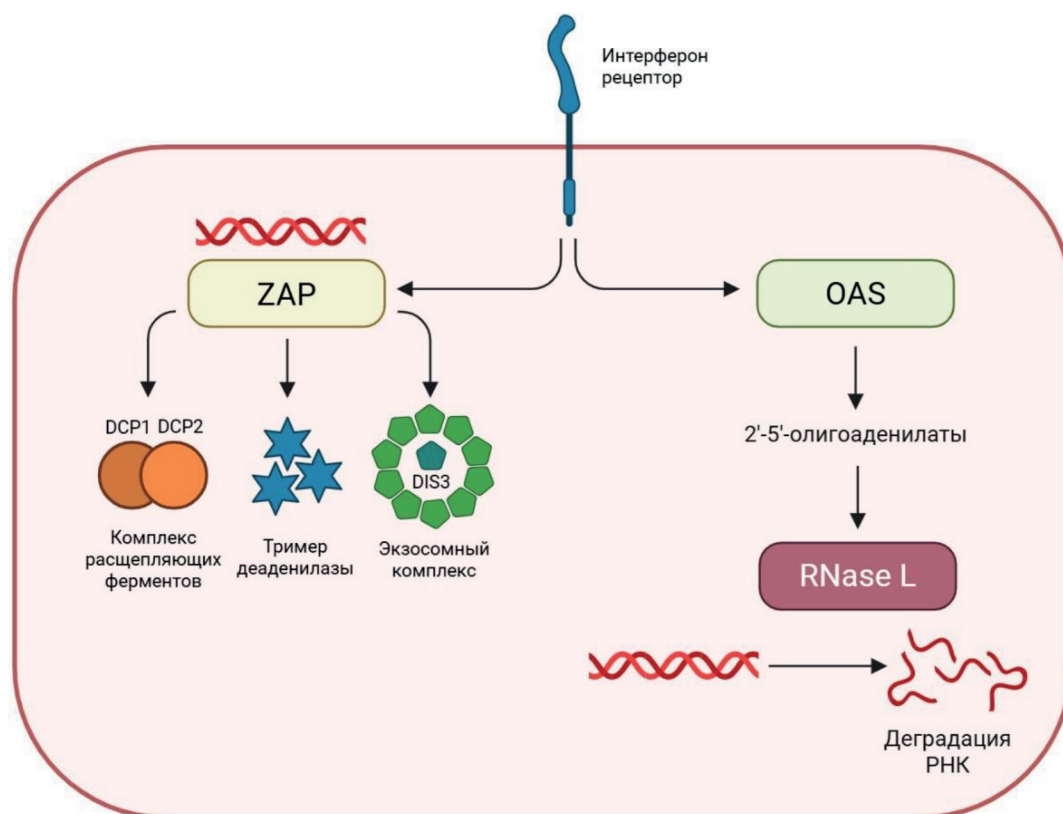


Рис. 2. Механизмы деградации нуклеиновых кислот, индуцируемые интерфероном



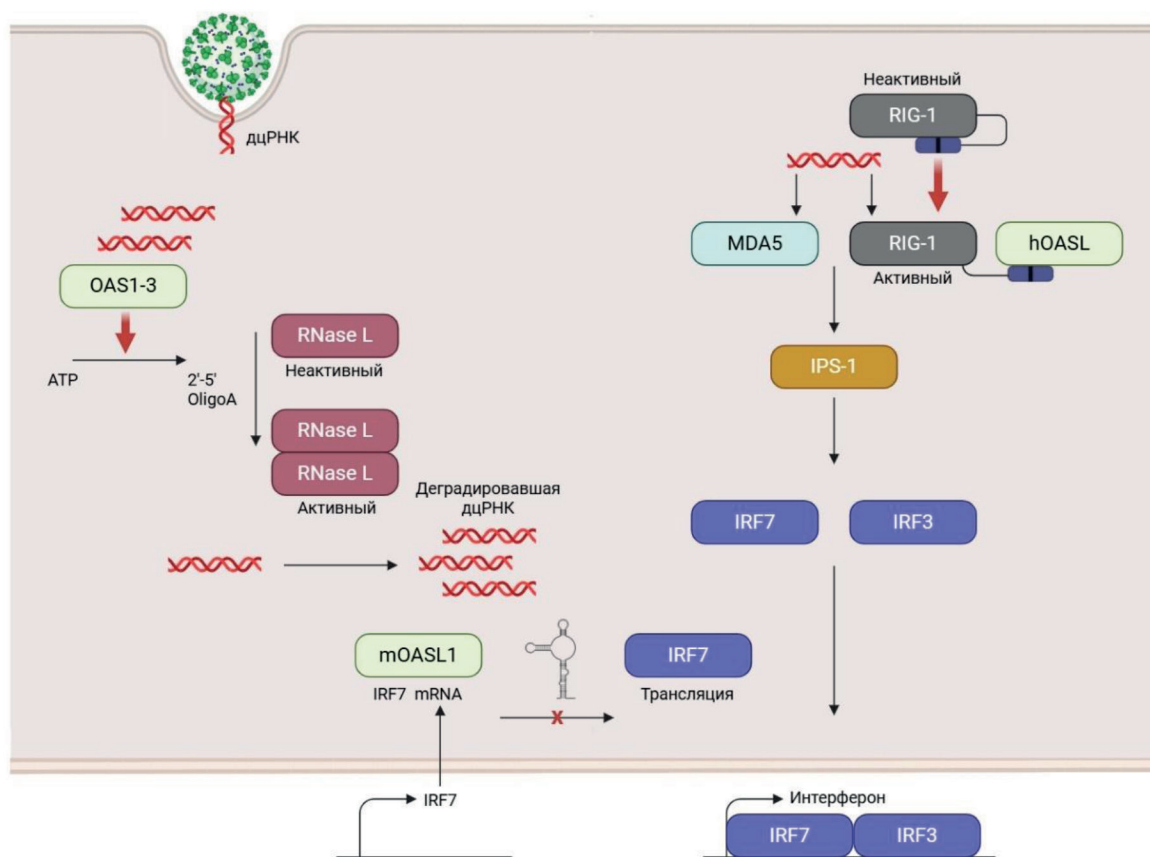


Рис. 3. Схема путей антивирусной активации OAS [27]

деленному типу вирусов: *OAS1* и *OAS2* путем синтеза РНКазы L способствуют распознаванию и повреждению РНК одноцепочечных вирусов, таких как флавивirus, коронавирусы и др. *OAS3* инициирует деградацию РНК зараженных вирусами клеток, прерывая их трансляцию, что важно для препятствия размножения двухцепочечных РНК-вирусов, таких как ротавирусы и пикорнавирусы. *OASL* усиливает выработку интерферона I, индуцируя экспрессию посредством активации RIG-I при РНК-вирусных инфекциях. Транскрипция мРНК с генов этого семейства также индуцируется интерферонами [28].

Melchjorsen et al. показали, что активность гена олигоаденилат-подобной синтазы *OASL* (12q24.31) быстро индуцируется в ответ на вирусную инфекцию, причем индукция опосредована регуляторным фактором транскрипции интерферона IFN3 (IRF-3). При этом индукция гена *OAS1* (12q24.13) в тех же условиях была выражена слабее, хотя также индуцируется IRF-3. Исследователи полагают, что это явление объясняется наличием разных сигнальных путей экспрессии генов *OASL* и *OAS1*. Исследование проводилось на культурах челове-

ческих клеток с использованием вируса гриппа А и вируса парагриппа 1 [29].

С помощью клеточной модели ответа на инфекцию SARS-CoV-2 описан альтернативный механизм противовирусной активности *OAS1*. Данный путь активации не связан с РНКазой, а реализуется при эндомембранной локализации *OAS1* путем усиления экспрессии и замедления распада интерферона β. Интерферон β синтезируются в эндомембранных областях при связывании ферментом *OAS1* AU-богатых участков мРНК, кодирующих этот интерферон, что препятствует ингибированию трансляции [30].

Переключение изоформ сплайсинга *OAS1* помогает преодолеть ускользание инфекции SARS-CoV-2 от иммунного ответа [31], вызванного аллельным вариантом ОНП (рис. 4). Отдельные аллели rs2057778, rs4767023, rs10774671, rs1131476 и rs2660 приводят к переключению сплайсинга в терминальном шестом экзоне, что влияет на скорость распространения вируса. При обработке ингибитором SRSF6 снижается частота инфицирования клеток SARS-CoV-2, что объясняется восстановлением синтеза *OAS1*, оказывающего противовирусное действие [32].

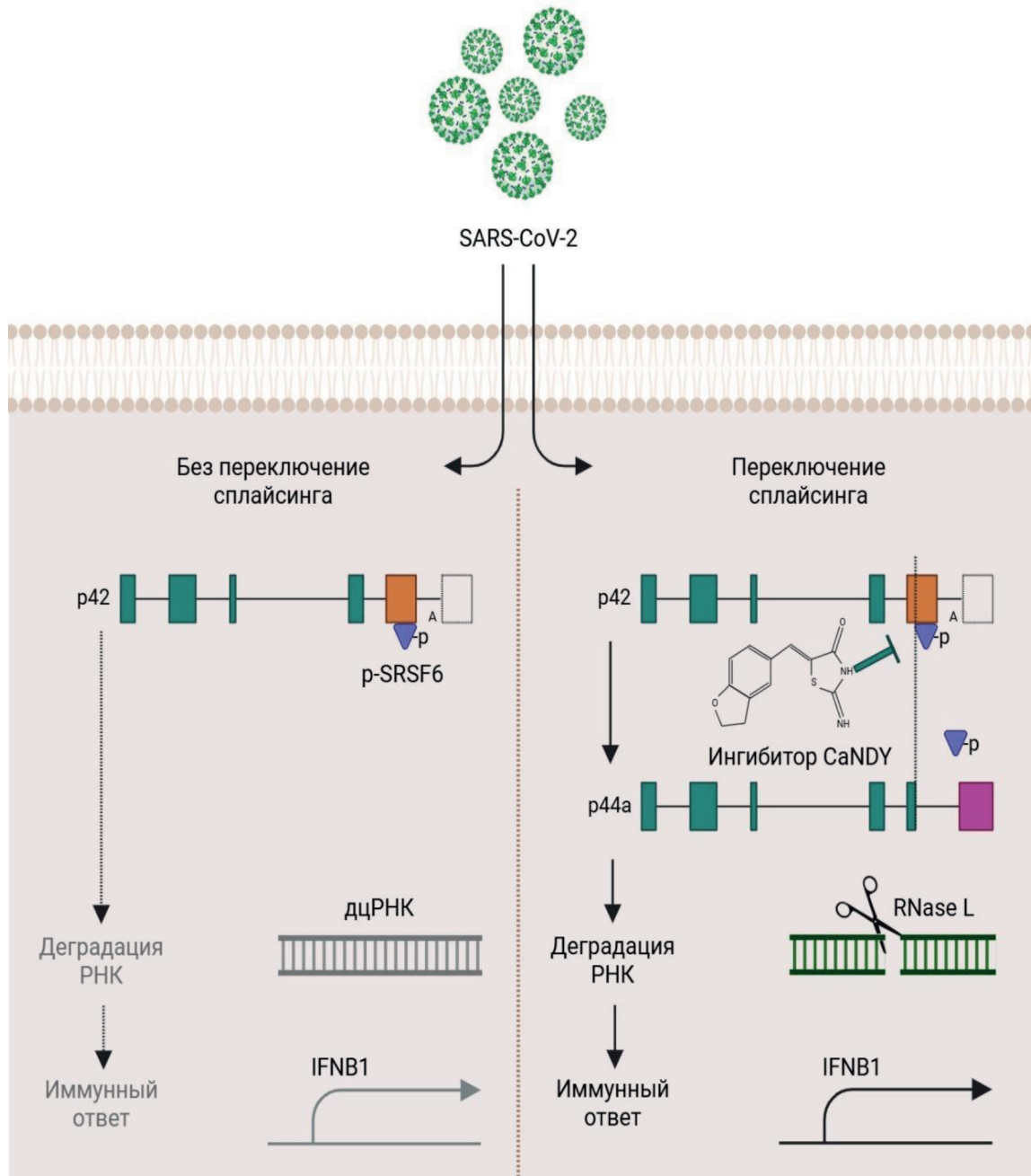


Рис. 4. Схема переключений сплайсинга РНК изоформ *OAS1* под действием SARS-CoV-2

При проникновении вируса в клетку вирусная двухцепочечная РНК стимулирует *OAS1*, *OAS2* и *OAS3*, что приводит к синтезу 2'-5' oligoA и активации РНКазы L. Активированная РНКазы L расщепляет вирусную и клеточную РНК. MDA5 и RIG-I детектируют расщепленную РНК, что ведет к активации факторов транскрипции интерферона IRF3 и IRF7. hOASL связывается с RIG-I, усиливает чувствительность RIG-I через домен UBL, при этом mOASL1 связывается с мРНК IRF7 и ингибирует трансляцию IRF7.

Ген *OAS2* (12q24.13) кодирует 20,50-олигоаденилатсинтетазу 2, участвующую в противовирусном

иммунном ответе, стимулируя синтез интерферона  $\beta$ . Установлено, что заражение вирусом Зика приводит к повышению экспрессии *OAS2*, который участвует в подавлении репликации вируса путем повышения концентрации интерферона  $\beta$  в плазме [45]. При этом противовирусная активность *OAS2* зависит от активации пути Jak/STAT, инициируемого интерфероном [46]. Таким образом, мутации, изменяющие активность гена *OAS2*, могут влиять на клинический исход заболевания. Полиморфизмы гена *OAS2* взаимосвязаны с исходами другой флавивирусной инфекции — клещевого вирусного энцефалита. Показано, что час-

тоты генотипов однонуклеотидных полиморфизмов rs1293762, rs15895, rs1732778 *OAS2* (12q24.13) и rs2285932, rs2072136 *OAS3* (12q24.13) достоверно различаются у больных с тяжелой и легкой формой КВЭ [47].

Нормальные полиморфизмы генов *OAS* могут быть ассоциированы с различиями тяжести течения и исхода вирусных заболеваний. Gokul et al. систематизировали данные однонуклеотидных полиморфизмов генов *OAS*, влияющих на течение инфекционных заболеваний [33]. Влияние некоторых полиморфизмов системы *OAS* на развитие противовирусного ответа представлено в таблице.

Например, Bandy et al. пришли к выводу, что аллельные варианты А полиморфизмов rs10774671 и rs1131454 гена *OAS1* ассоциированы с различиями в тяжести течения коронавирусной инфекции. Такие аллели снижают экспрессию *OAS1*, что, в свою очередь, замедляет активацию интерферонов, чем ослабляет противовирусный ответ. Аллели встречались с повышенной частотой у пациентов, нуждающихся в госпитализации, в сравнении с амбулаторными пациентами [31].

Yousfi et al. описан протективный эффект ОНП *OAS1* rs10774671 при COVID-19 в марокканской популяции. Аллель G ассоциирован с увеличени-

Таблица

**Влияние некоторых полиморфизмов генов системы *OAS* на развитие противовирусного ответа при вирусных инфекционных заболеваниях**

Ген и ОНП	Вирус	Эффект	Источник
<i>OAS1</i> rs2057778 (G > T)	HCV	Повышает риск хронизации	[34]
<i>OAS1</i> rs2285934 (T > G)	SARS-CoV-2	Ассоциирован с тяжелой формой заболевания	[35]
<i>OAS1</i> rs1131454 (G > A)	ВИЧ	Повышает риск развития тяжелого поражения печени	[36]
<i>OAS1</i> rs10774671 (G > A)	HCV	Повышает риск инфицирования	[37]
<i>OAS1</i> rs2660 (G > A)	SARS-CoV-2	Повышает общую резистентность к вирусной инвазии	[38]
<i>OAS1</i> rs1293762 (T > G)	HCV		[38, 39]
<i>OAS1</i> rs15895 (A > G)	HBV		[40]
<i>OAS1</i> rs1732778 (T > C)	ВЗН		[40]
<i>OAS2</i> rs1293762 (T > G)	SARS-CoV-2	Снижает восприимчивость к вирусу	[38]
<i>OAS2</i> rs15895 (A > G)	EV-71	Повышает риск инфицирования	[41]
<i>OAS2</i> rs739901 (C > A)	КВЭ	Ассоциирован с тяжелыми формами течения заболевания	[42]
<i>OAS2</i> rs2072137 (T > C)	Вирус Денге		[43]
<i>OAS3</i> rs1859330 (G > A)	HCV	Повышает риск хронизации заболевания	[43]
<i>OAS3</i> rs10735079 (G > A)	КВЭ	Ассоциирован с тяжелыми формами заболевания	[42]
<i>OAS3</i> rs2285932 (T > C)	Вирус Денге		[41]
<i>OAS3</i> rs2072136 (G > A)	EV-71	Усиливает синтез интерферона гамма	[44]
<i>OAS3</i> rs2285933 (C > G)	ВИЧ	Замедляет прогрессирование инфекции	[44]
<i>OAS-3</i> rs12302655 (G > A)	EV-71	Повышает риск тяжелого течения	[45]
<i>OASL</i> rs3213545 (G > A)	SARS-CoV-2	Приводит к ускоренному распространению вируса в организме	[46]
<i>OASL</i> rs10849829 (G > A)	КВЭ	Влияет на регуляцию сплайсинга пре-мРНК, улучшая прогноз исхода	[47]
	Вирус Денге	Снижает восприимчивость к вирусной инвазии	[48]
	HBV	Ассоциирован с эффективностью ответа на терапию	[49]
	Вирус Денге	Протективный эффект	[50]
	ВПЧ	Значительно ускоряет развитие вируса	[51]
	ВЗН	Повышает восприимчивость хозяина	[52]
	HCV		[53]
	HBV	Ухудшает прогноз терапии гепатита В	[49]

Вирус гепатита С (HCV), вирус гепатита В (HBV), вирус папилломы человека (ВПЧ), вирус клещевого энцефалита (КВЭ), коронавирус 2 типа (SARS-CoV-2), вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), энтеровирус 71 (EV-71), вирус лихорадки западного Нила (ВЗН).

ем экспрессии изоформы белка p46, что повышает циркулирующие уровни белка *OAS1* и снижает риск тяжелого течения COVID-19 [50].

Gao et al. выяснили, что экспрессия генов *OAS* влияет на развитие сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с COVID-19 (рис. 5). Анализ мРНК показал, что экспрессия *OAS1*, *OAS2*, *OAS3* и *OASL* в зараженных кардиомиоцитах значительно повышалась. При этом контроль экспрессии определяется 10 микроРНК: hsa-miR-15a-3p, hsa-miR-23a-5p, hsa-miR-26b-5p, hsa-miR-186-3p, hsa-miR-4433a-3p, hsa-miR-548a-5p, hsa-miR-548d-5p, hsa-miR-576-5p, hsa-miR-580-3p и hsa-miR-6850-5p оказались супрессированы, и это может быть причиной высокой экспрессии генов семейства *OAS* в поврежденных кардиомиоцитах. Авторы предполагают, что повреждение сердечной мышцы связано с аутоиммунным воспалением, вызванным цитокиновым штормом, сопровождающимся обильным выбросом интерлейкинов и интерферонов [48].

Гены *OAS1*, *OAS2* и *OAS3* участвуют в иммунном ответе при ВИЧ-инфекции. Torices et al. показали, что зараженные ВИЧ перитциты, формирующие ГЭБ, значительно повышают экспрессию *OAS1*, *OAS2* и *OAS3* в первые 24 ч после заражения. Экспрессия *OAS* при этом регулируется окклюдином. Окклюдин регулирует тканевой барьер, клеточный метаболизм и участвует в ответе на ин-

фекцию ВИЧ-1 типа. Также этот белок повышает экспрессию мРНК интерферонов, что делает его важным индуктором системы первичного иммунитета. Экспрессия окклюдина регулируется белком *OASL*. В ходе исследования было установлено, что подавление экспрессии *OAS1*, *OAS2* и *OAS3* в клетках ГЭБ значительно ускоряет репликацию ВИЧ [49].

Приведенные примеры раскрывают потенциал влияния системы *OAS* на противовирусный иммунный ответ. Изучение распространенности аллельных вариантов нормального полиморфизма генов этой системы в популяциях перспективно для создания прогностических моделей тяжести течения и неблагоприятных исходов вирусных инфекций, а также индивидуального риска конкретных пациентов.

### Эпигенетические и эпитранскриптомные факторы исхода вирусных заболеваний

Показано влияние активности фермента гистонацетилазы-3 (HDAC) на репликацию вируса гепатита С [51]. В зараженных клетках, реплицирующих вирусные частицы HCV, снижается выработка гепсидина, который регулирует транспорт ионов железа. При этом искусственное добавление гепсидина подавляло вирусную репликацию.

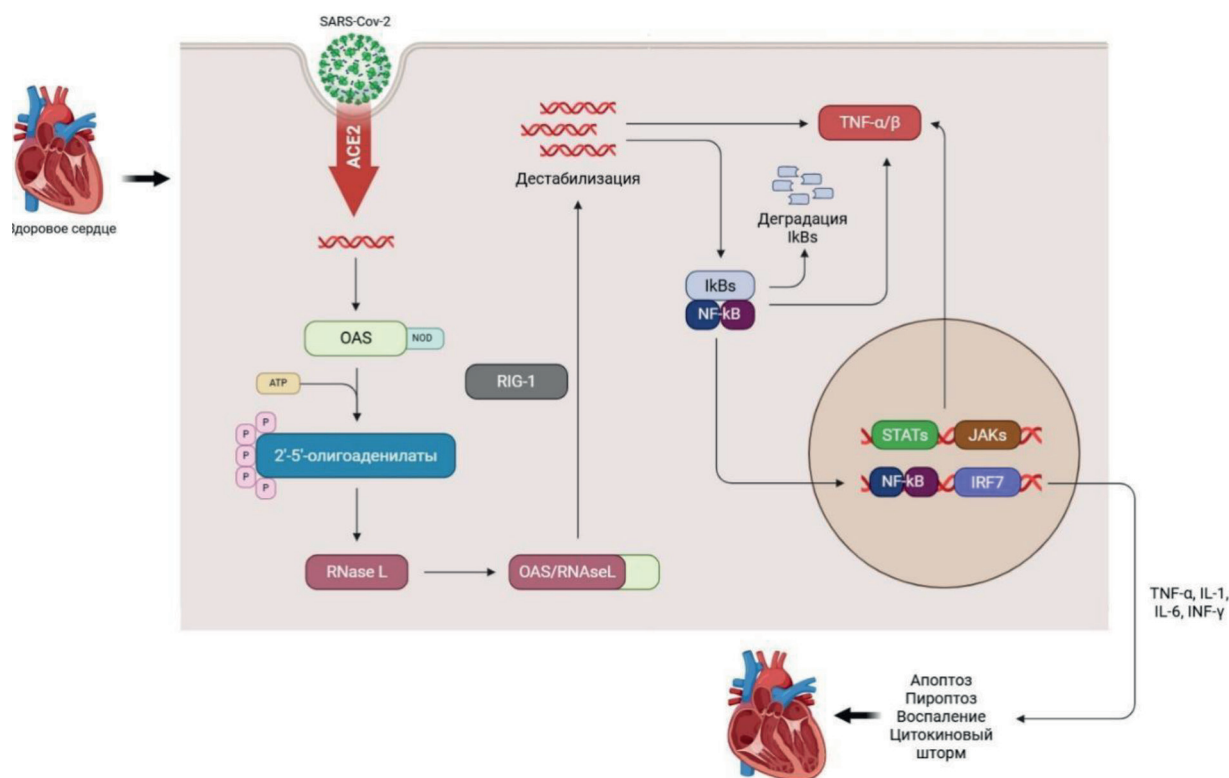


Рис. 5. Влияние *OAS* на патогенез воспалительного поражения сердца



Гепсидин кодируется геном *HAMP*, который транскрибируется при ацетилировании его участков. Обнаружено, что HDAC в комплексе с корепрессором NCoR1 связывается с димером STAT3 и способствует подавлению транскрипции гена, отсоединяя ацетильные группы. Теоретически, механизм подавления трансляции гепсидина (рис. 6) является эволюционным приспособлением вируса, подавляющим защитные механизмы хозяина. Авторы предполагают, что применение ингибиторов HDAC может стать еще одним средством терапии вирусного гепатита С [51].

Эпигенетические модификации, такие как деацетилирование гистонов и метилирование ДНК, играют решающую роль в поддержании латентности ВИЧ путем ингибирования вирусной транскрипции. Ингибиторы гистондеацетилазы могут приводить к активации транскрипции ВИЧ в CD4+ лимфоцитах, что выводит вирус из латентной фазы и приводит к гибели клеток-резервуаров вследствие иммунного ответа. Агонисты протеинкиназ, включая простратин и бриостатин, эффективно запускают латентную экспрессию ВИЧ, активируя факторы транскрипции, такие как NF-κB, которые связываются с областью LTR ВИЧ и иницируют транскрипцию ВИЧ [52].

Инфекция ВИЧ может изменять паттерн метилирования РНК, влияя на эффективность лечения. Одной из частых модификаций метилирования является N6-метиладенозин ( $m^6A$ ), широко распространенный в эукариотических мРНК [52]. Вирусная инфекция вызывает значительное увеличение содержания  $m^6A$  как в мРНК хозяина, так и в вирусной РНК, кроме того, обнаружено присутствие  $m^6A$  в пределах 5'-нетранслируемой области РНК ВИЧ. Эта область содержит важные регуляторные компоненты, необходимые для эффективной репликации ВИЧ, поскольку она позволяет включать полные геномы РНК в вирионы потомства. Нарушение модификаций  $m^6A$  может снизить репликацию вируса и повлиять на реакцию на лекарственные средства.

Показано влияние эпигенетических и эпитранскриптомных факторов на течение онкогенных γ-герпесвирусных инфекций вируса Эпштейна —

Барр (EBV) и герпес-вируса, ассоциированного с саркомой Капоши (KSHV) [53]. Герпес-вирусы способны изменять эпигенетическую структуру клеток хозяина с целью оптимизации персистенции, что в то же время увеличивает их онкогенный эффект. Модификация гистонов в виде смещения активирующих меток, таких как H3K4me3, и репрессивных меток, таких как H3K27me3, позволяет этим вирусам устанавливать и поддерживать латентность, а нарушение может привести к литической реактивации. KSHV может способствовать привлечению ферментов, модифицирующих хроматин хозяина, и изменять профили метилирования ДНК для уклонения от иммунного обнаружения. KSHV-кодируемые микроРНК влияют на апоптоз, ангиогенез и иммунную модуляцию. EBV может провоцировать метилирование локусы генов, отвечающих за супрессию опухолей, модулируя собственную латентную экспрессию. EBV-кодируемые микроРНК, включая BHRF1 и BART, нарушают клеточные паттерны экспрессии генов, способствуя онкогенезу и ускользанию от иммунного надзора. Посттранскрипционные модификации РНК, такие как m6A, псевдоуридин (Ψ) и 5-метилцитозин (m5C), имеют решающее значение для стабильности, трансляции и сплайсинга регулирующей РНК. EBV и KSHV обладают способностью влияния на такие модификации, чтобы усилить свою репликацию и избежать воздействия иммунного ответа хозяина.

Недавно выявлено, что лактат, образующийся при анаэробном гликолизе, также играет роль в эпигенетической регуляции. Клетки, инфицированные вирусом респираторного синдрома свиней (PRRSV), имеют повышенную концентрацию лактата, который, в свою очередь, используется вирусом для пролиферации. Лактирование, вызванное PRRSV, активирует экспрессию белка теплового шока 6 размером 70 кДа (HSPA6), который используется вирусом для подавления индукции интерферона β, посредством разобщения взаимодействия между фактором некроза опухолей 3, связанным с рецептором ФНО (TRAF3), и ингибитором субъединицы ε-киназы ядерного фактора каппа-B (NFκB). Таким образом, активированная

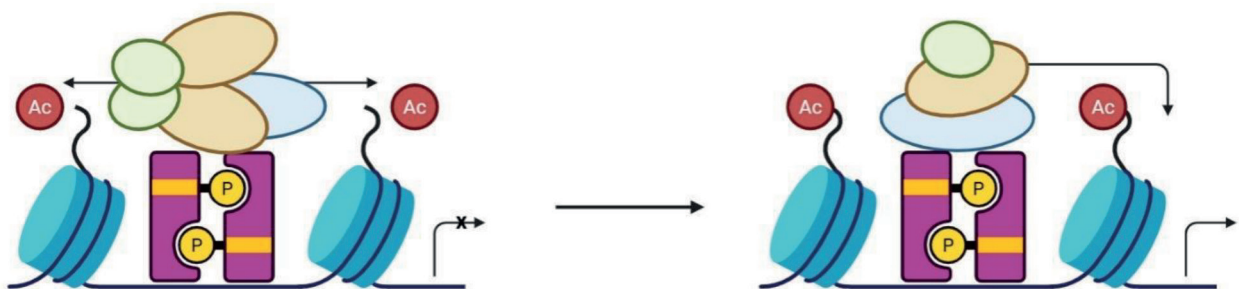


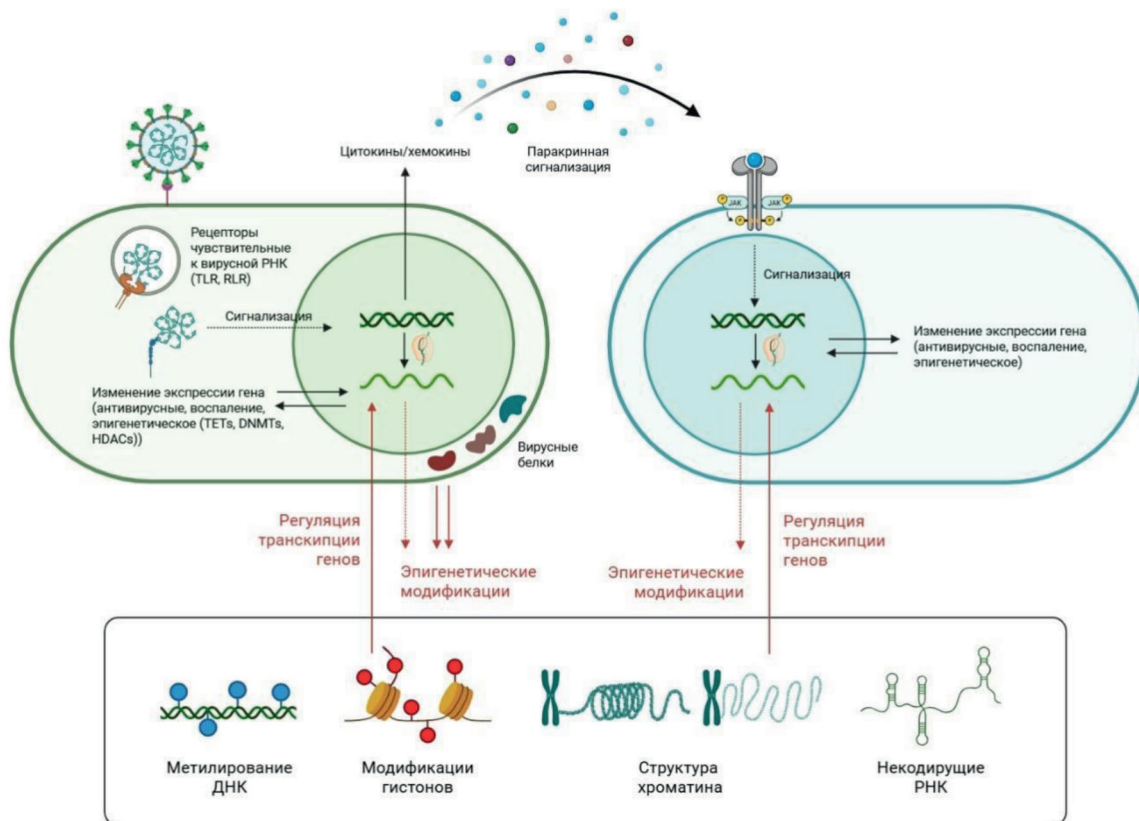
Рис. 6. Схематическое представление активации экспрессии гена гепсидина *HAMP*

ось лактат — лактирование — HSPA6 способствует пролиферации PRRSV, нарушая индукцию IFN- $\beta$  [54].

Инфекционный процесс, вызываемый вирусным гепатитом В, также влияет на эпигенетическую регуляцию. Основной причиной невозможности полного излечения хронических больных является сохранение ковалентно замкнутой кольцевой ДНК (cccDNA), образующей вирусные микрохромосомы, сливаясь с гистонными белками хозяина. Оказалось, что регулятор гистона А опосредовал привлечение варианта гистона H3.3 к cccDNA и устойчивую транскрипционную активность cccDNA. Подтверждена ключевая роль белка HBx в иницировании и поддержании транскрипционной активности cccDNA, хотя точный механизм их взаимодействия пока не установлен. При этом интерферон альфа (IFN- $\alpha$ ) играет роль в эпигенетическом подавлении cccDNA и деградации белка HBx, что показывает эффективность комбинаций IFN- $\alpha$ , эпигенетических модификаторов и анти-HBx агентов в дезактивации транскрипции cccDNA [55].

Эпигенетические модификации возникают и вследствие перенесенных ОРВИ. Например, заражение SARS-CoV-2 приводит к серии эпигенетических модификаций генома хозяина: стойкие

изменения с высокой долей гипометилированных участков в генах, стимулируемых интерферонами; изменения в моноцитах CD14+ и CD16+, соответствующие тренированному иммунитету; незначительные эпигенетические различия на моноцитах и CD4+ Т-клетках; эпигенетические изменения в моноцитах и HSPC в течение года после инфекции, характеризующиеся воспалительными признаками и усиленным миелопоэзом; выявлено 930 дифференциально экспрессируемых длинных некодирующих РНК (LncRNA) у пациентов с COVID-19 по сравнению с контрольной группой [56]. У пациентов с вирусом гриппа А выявлено 340 дифференциально экспрессируемых LncRNA в сравнении с контрольной группой. Более 5000 дифференциально метилированных позиций (DMP) обнаружено у детей, инфицированных респираторно-синциальным вирусом (RSV), у которых развилась астма или хрипы, по сравнению с детьми с инфекцией RSV без хронических заболеваний. Таким образом, возбудители ОРВИ приводят к метилированию ДНК, модификации гистонов и другим эпигенетическим изменениям, участвующим в ремоделировании хроматина, регулирующих экспрессию ключевых иммунных генов, влияя на баланс между противовирусной защитой и иммунной толерантностью (рис. 7) [56].



**Рис. 7.** Взаимосвязь механизмов врожденного иммунитета и потенциальные механизмы эпигенетической регуляции при вирусных инфекциях

Понимание вовлеченности эпигенетических механизмов в жизненный цикл персистирующих вирусов не только объясняет особенности их взаимодействия с человеческим организмом, но и открывает перспективы для разработки концептуально новых методов терапии хронических вирусных инфекций. Исследование эпигенетических механизмов и понимание их контроля открывает новые перспективы в разработках лекарственных препаратов.

### Заключение

Различия восприимчивости организма к вирусной инвазии и вариации исхода инфекционных заболеваний не только возникают благодаря механизмам врожденного и адаптивного иммунитета, но и могут быть обусловлены различными неспецифическими механизмами взаимодействия вирусных агентов с хозяином, реализуемыми на генетическом уровне. Такие неспецифические механизмы могут относиться к системе иммунного противовирусного ответа непосредственно, как гены семейства *OAS*. Влияние особенностей генома может не иметь отношения к противовирусному иммунитету, однако от индивидуальных геномных вариаций будет зависеть возможность инфицирования, как показано на примере генов семейства *FUT*. Элементы эпигенетического контроля способны изменяться на фоне инфекций или иных вмешательств и, в свою очередь, дополнительно вносят вклад в особенности противодействия вирусной инфекции в организме человека.

*Исследование проведено при финансовой поддержке Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (государственное задание на выполнение НИИР рег. № 123051100045-0).*

### Литература

1. Ameen MT, French CR. Genetic Diseases of Fucosylation: Insights from Model Organisms. *Genes*. 2025; 16: 800. <https://doi.org/10.3390/genes16070800>
2. Ruvoen-Clouet N, Belliot G, Le Pendu J. Noroviruses and histo-blood groups: the impact of common host genetic polymorphisms on virus transmission and evolution. *Reviews in Medical Virology*. 2013;23(6):355–366. <https://doi.org/10.1002/rmv.1757>
3. Ramani S, Hu L, Venkataram Prasad BV, Estes MK. Diversity in Rotavirus-Host Glycan Interactions: A "Sweet" Spectrum. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2016;2(3):263-273. <https://doi.org/10.1016/j.jcmgh.2016.03.002>
4. Hutson AM, Atmar RL, Graham DY, Estes MK. Norwalk Virus Infection and Disease Is Associated with ABO Histo-Blood Group Type. *The Journal of Infectious Diseases*. 2002;185(9):1335–1337. <https://doi.org/10.1086/339883>
5. Graziano VR, Wei J, Wilen CB. Norovirus Attachment and Entry. *Viruses*. 2019;11(6):495. <https://doi.org/10.3390/v11060495>
6. Patel MM, Widdowson MA, Glass RI, et al. Systematic Literature Review of Role of Noroviruses in Sporadic Gastroenteritis. *Emerging Infectious Diseases*. 2008;14(8):1224–1231. <https://doi.org/10.3201/eid1408.071114>
7. Быков, Р.О., Семенов, А.В., Старикова, П.К. и др. Изучение аспектов формирования генетически детерминированной резистентности против возбудителя норовирусной инфекции посредством полиморфизма гена FUT2. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика* / Р.О. Быков, А.В. Семенов, П.К. Старикова // Эпид. и Вакцинопроф. — 2023. — Т.22, №6. — С. 148 — 154. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2023-22-6-148-154>
8. Kaur P, Gupta M, Sagar V. FUT2 gene as a genetic susceptible marker of infectious diseases: A Review. *International Journal of Molecular Epidemiology and Genetics*. 2022;13(1):1-14; [www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9301175](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9301175)
9. Soejima M, Koda Y. Survey and characterization of non-functional alleles of *FUT2* in a database. *Sci Rep*. 2021;11:3186. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-82895-w>
10. Soejima M, Koda Y. Real-time PCR-based detection of the Alu-mediated deletion of *FUT2* (*se<sup>del2</sup>*). *Leg Med (Tokyo)* 2022;54:101986. <https://doi.org/10.1016/j.legmed.2021.101986> Epub 2021 Oct 30. PMID: 34736142.
11. Soejima M, Nakajima T, Fujihara J, et al. Genetic variation of *FUT2* in Ovambos, Turks, and Mongolians. *Transfusion*. 2008;48(7):1423–1431. <https://doi.org/10.1111/j.1537-2995.2008.01710>
12. Iqbal MW, Ahmad M, Shahab M, Sun X, Baig MM, Yu K, Dawoud TM, Bourhia M, Dabiellil F, Zheng G, Yuan Q. Exploring deleterious non-synonymous SNPs in *FUT2* gene, and implications for norovirus susceptibility and gut microbiota composition. *Sci Rep*. 2025;15(1):10395. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-92220-4>
13. Thorven M, Grahm A, Hedlund KO, et al. A Homozygous Nonsense Mutation (428G→A) in the Human Secretor (*FUT2*) Gene Provides Resistance to Symptomatic Norovirus (GGII) Infections. *Journal of Virology*. 2005;79 (24):15351–15355. <https://doi.org/10.1128/jvi.79.24.15351-15355.2005>
14. Tan M, Jin M, Xie H, et al. Outbreak studies of a GII-3 and a GII-4 norovirus revealed an association between HBGA phenotypes and viral infection. *Journal of Medical Virology*. 2008;80(7):1296–1301. <https://doi.org/10.1002/jmv.21200>
15. Jin M, He Y, Li H, et al. Two Gastroenteritis Outbreaks Caused by GII Noroviruses: Host Susceptibility and HBGA Phenotypes. *Kirk M, ed. PLoS ONE*. 2013;8(3):e58605. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0058605>
16. Colston JM, Francois R, Pisanic N, Peñataro YP, McCormick BJJ, Olortegui MP et al. Effects of Child and Maternal Histo-Blood Group Antigen Status on Symptomatic and Asymptomatic Enteric Infections in Early Childhood. *J Infect Dis*. 2019;220(1):151-162. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiz072>
17. Giampaoli O, Conta G, Calvani R and Miccheli A. Can the *FUT2* Non-secretor Phenotype Associated With Gut Microbiota Increase the Children Susceptibility for Type 1 Diabetes? A Mini Review. *Front. Nutr*. 2020;7:606171. <https://doi.org/10.3389/fnut.2020.606171>
18. Trang NV, Vu HT, Le NT, et al. Association between Norovirus and Rotavirus Infection and Histo-Blood Group Antigen Types in Vietnamese Children. *Journal of Clinical Microbiology*. 2014;52(5):1366–1374. <https://doi.org/10.1128/jcm.02927-13>
19. Imbert-Marcille BM, Barbe L, Dupe M, et al. A *FUT2* Gene Common Polymorphism Determines Resistance to Rotavirus A of the P[8] Genotype. *The Journal of Infectious Diseases*. 2013;209(8):1227–1230. <https://doi.org/10.1093/infdis/jit655>
20. Zhernakova DV, Wang D, Liu L et al. Host genetic regulation of human gut microbial structural variation. *Nature* 2024;625:813–821. <https://doi.org/10.1038/s41586-023-06893-w>



21. Fan R, Han X, Gong Y, He L, Xue Z, Yang Y et al. Alterations of Fucosyltransferase Genes and Fucosylated Glycans in Gastric Epithelial Cells Infected with *Helicobacter pylori*. *Pathogens*. 2021;10:168. <https://doi.org/10.3390/pathogens10020168>
22. Li Q, Guo W, Qian Y, et al. Protein O-fucosyltransferase 1 promotes PD-L1 stability to drive immune evasion and directs liver cancer to immunotherapy. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*. 2024;12:e008917. <https://doi.org/10.1136/jitc-2024-008917>
23. Ahluwalia TS, Eliassen AU, Sevelsted A et al. FUT2 – ABO epistasis increases the risk of early childhood asthma and *Streptococcus pneumoniae* respiratory illnesses. *Nat Commun*. 2020;11:6398. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-19814-6>
24. Hovanessian AG, Justesen J. The human 2'-5'-oligoadenylate synthetase family: unique interferon-inducible enzymes catalyzing 2'-5' instead of 3'-5' phosphodiester bond formation. *Biochimie*. 2007;89:779 – 788.
25. Anderson BR, Muramatsu H, Jha BK, Silverman RH, Weissman D, Karikó K. Nucleoside modifications in RNA limit activation of 2'-5'-oligoadenylate synthetase and increase resistance to cleavage by RNase L. *Nucleic Acids Res*. 2011;39(21):9329-38. <https://doi.org/10.1093/nar/gkr586>
26. Laudenbach BT. Processing of viral nucleic acids. Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Fakultät für Chemie und Pharmazie der Ludwig-Maximilians. [Rottweil, Deutschland]; Universität München; 2018.
27. Choi UY, Kang JS, Hwang YS, et al. Oligoadenylate synthase-like (OASL) proteins: dual functions and associations with diseases. *Exp. Mol. Med*. 2015;47:e144.
28. Schwartz SL, Park EN, Vachon VK, Danzy S, Lowen AC, Conn GL. Human OAS1 activation is highly dependent on both RNA sequence and context of activating RNA motifs. *Nucleic Acids Research*. 2020;48(13):7520-531. <https://doi.org/10.1093/nar/gkaa513>
29. Melchjorsen J, Kristiansen H, Christiansen R, Rintahaka J, Matikainen S, Paludan SR et al. Differential Regulation of the OASL and OAS1 Genes in Response to Viral Infections. *Journal of interferon and cytokine research*. 2009;29(4):199-207.
30. Harioudh MK, Perez J, Chong Z, Nair S, So L, McCormick KD et al. Oligoadenylate synthetase 1 displays dual antiviral mechanisms in driving translational shutdown and protecting interferon production. *Immunity*. 2024;57(3):446-461.e7. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2024.02.002>
31. Banday AR, Stanifer ML, Florez-Vargas O, Onabajo OO, Papenberg BW, Zahoor MA, Mirabello L et al. Genetic regulation of OAS1 nonsense-mediated decay underlies association with COVID-19 hospitalization in patients of European and African ancestries. *Nat Genet*. 2022;54(8):1103-1116. <https://doi.org/10.1038/s41588-022-01113-z>
32. Iida K, Ajiro M, Nakano-Kobayashi A, Muramoto Y, Takenaga T, Denawa M, Kurosawa R, Noda T, Hagiwara M. Switching of OAS1 splicing isoforms overcomes SNP-derived vulnerability to SARS-CoV-2 infection. *BMC Biol*. 2025;23(1):60. <https://doi.org/10.1186/s12915-025-02173-3>
33. Gokul A, Arumugam T, Ramsuran V. Genetic Ethnic Differences in Human 20-50-Oligoadenylate Synthetase and Disease Associations: A Systematic Review. *Genes* 2023;14:527. <https://doi.org/10.3390/genes14020527>
34. García-Álvarez M, Berenguer J, Jiménez-Sousa MA, Pineda-Tenor D, Aldámiz-Echevarria T, Tejerina F et al. Mx1, OAS1 and OAS2 polymorphisms are associated with the severity of liver disease in HIV/HCV-coinfected patients: A cross-sectional study. *Sci. Rep*. 2017;7:41516.
35. Darbeheshti F, Mahdiannasser M, Uhal BD, Ogino S, Gupta S, Rezaei N. Interindividual immunogenic variants: Susceptibility to coronavirus, respiratory syncytial virus and influenza virus. *Rev. Med. Virol*. 2021;31:e2234.
36. Zhao Y, Kang H, Ji Y, Chen X. Evaluate the relationship between polymorphisms of OAS1 gene and susceptibility to chronic hepatitis C with high resolution melting analysis. *Clin. Exp. Med*. 2013;13:171 – 176.
37. Lim JK, Lisco A, McDermott DH, Huynh L, Ward JM, Johnson B et al. Genetic variation in OAS1 is a risk factor for initial infection with West Nile virus in man. *PLoS Pathog*. 2009;5:e1000321.
38. El Awady MK, Anany MA, Esmat G, Zayed N, Tabll AA, Helmy A et al. Single nucleotide polymorphism at exon 7 splice acceptor site of OAS1 gene determines response of hepatitis C virus patients to interferon therapy. *J. Gastroenterol. Hepatol*. 2011;26:843 – 850.
39. Tan Y-X, Wang H, Lv H, Liu P-P, Xia S-G, Wang Y et al. Polymorphism of OAS2 rs739901 C/A involves the susceptibility to EV71 infection in Chinese children. *Curr. Med. Sci*. 2018;38:640 – 647.
40. Barkhash A, Babenko V, Kobzev V, Romaschenko A, Voevoda M. Polymorphism of 20-50-oligoadenylate synthetase (OAS) genes, associated with predisposition to severe forms of tick-borne encephalitis, in human populations of North Eurasia. *Mol. Biol*. 2010;44:875 – 882.
41. Barkhash AV, Kochneva GV, Chub EV, Mikhailova SV, Romaschenko AG. Association between polymorphisms in OAS2 and CD209 genes and predisposition to chronic hepatitis C in Russian population. *Microbes Infect*. 2014;16:445 – 449.
42. Anokhin VV, Bakhteeva LB, Khasanova GR, Khaiboulina SF, Martynova EV, Tillett RL et al. Previously unidentified single nucleotide polymorphisms in HIV/AIDS cases associate with clinical parameters and disease progression. *BioMed Res. Int*. 2016;2016:2742648.
43. Tan Y, Yang T, Liu P, Chen L, Tian Q, Guo Y et al. Association of the OAS3 rs1859330 G/A genetic polymorphism with severity of enterovirus-71 infection in Chinese Han children. *Arch. Virol*. 2017;162:2305 – 2313.
44. Su X, Yee LJ, Im K, Rhodes SL, Tang Y, Tong X et al. Association of single nucleotide polymorphisms in interferon signaling pathway genes and interferon-stimulated genes with the response to interferon therapy for chronic hepatitis C. *J. Hepatol*. 2008;49:184 – 191.
45. Liao X, Xie H, Li S, Ye H, Li S, Ren K et al. 2', 5'-Oligoadenylate Synthetase 2 (OAS2) Inhibits Zika Virus Replication through Activation of Type I IFN Signaling Pathway. *Viruses*. 2020;12(4):418. <https://doi.org/10.3390/v12040418>
46. Zhu H, Shang X, Terada N, Liu C. STAT3 induces anti-hepatitis C viral activity in liver cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun*. 2004;324:518 – 528.
47. Barkhash AV, Perelygin AA, Babenko VN, Myasnikova NG, Pilipenko PI, Romaschenko AG et al. Variability in the 20 – 50-oligoadenylate synthetase gene cluster is associated with human predisposition to tick-borne encephalitis virus-induced disease. *J. Infect. Dis*. 2010;202:1813 – 1818.
48. Gao LJ, He ZM, Li YY et al. Role of OAS gene family in COVID-19 induced heart failure. *J Transl Med*. 2023;21:212. <https://doi.org/10.1186/s12967-023-04058-x>
49. Torices S, Teglas T, Naranjo O, Fattakhov N, Frydlova K, Cabrera R et al. Occludin regulates HIV-1 infection by modulation of the interferon stimulated OAS gene family. *Mol Neurobiol*. 2023;60(9):4966-4982. <https://doi.org/10.1007/s12035-023-03381-0>
50. Yousfi FZE, Haroun AE, Nebhani C, Belayachi J, Askander O, Fahime EE et al. Prevalence of the protective OAS1 rs10774671-G allele against severe COVID-19 in Moroccans: implications for a North African Neanderthal connection. *Arch Virol*. 2024;169(5):109. <https://doi.org/10.1007/s00705-024-06038-y>
51. Shcherbakova AS, Kochetkov SN, Kozlov MV. How Histone Deacetylase 3 Controls Hepcidin Expression and Hepati-



tis C Virus Replication. *Mol Biol* 2023;57:412–423 <https://doi.org/10.1134/S0026893323030081>

52. Letchumanan P, Theva Das K. The role of genetic diversity, epigenetic regulation, and sex-based differences in HIV cure research: a comprehensive review. *Epigenetics & Chromatin*; 2025;18: 1; <https://doi.org/10.1186/s13072-024-00564-4>

53. Singh RK, Vangala R, Torne AS, Bose D and Robertson ES. Epigenetic and epitranscriptomic regulation during oncogenic -herpesvirus infection. *Front. Microbiol.* 2025;15:1484455. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2024.1484455>

54. Pang Y, Zhou Y, Wang Y, Fang L, Xiao S. Lactate-lactylation-HSPA6 axis promotes PRRSV replication by impairing IFN- production. *J Virol.* 2024;98(1):e0167023. <https://doi.org/10.1128/jvi.01670-23>

55. Ren J, Cheng S, Ren F, Gu H, Wu D, Yao X et al. Epigenetic regulation and its therapeutic potential in hepatitis B virus covalently closed circular DNA. *Genes Dis.* 2024;12(1):101215. <https://doi.org/10.1016/j.gendis.2024.101215>

56. Lefkowitz RB, Miller CM, Martinez-Caballero JD, Ramos I. Epigenetic Control of Innate Immunity: Consequences of Acute Respiratory Virus Infection. *Viruses* 2024;16:197. <https://doi.org/10.3390/v16020197>

## References

1. Ameen MT, French CR. Genetic Diseases of Fucosylation: Insights from Model Organisms. *Genes.* 2025; 16: 800. <https://doi.org/10.3390/genes16070800>

2. Ruvoen-Clouet N, Belliot G, Le Pendu J. Noroviruses and histo-blood groups: the impact of common host genetic polymorphisms on virus transmission and evolution. *Reviews in Medical Virology.* 2013;23(6):355–366. <https://doi.org/10.1002/rmv.1757>

3. Ramani S, Hu L, Venkataram Prasad BV, Estes MK. Diversity in Rotavirus-Host Glycan Interactions: A "Sweet" Spectrum. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol.* 2016;2(3):263-273. <https://doi.org/10.1016/j.jcmgh.2016.03.002>

4. Hutson AM, Atmar RL, Graham DY, Estes MK. Norwalk Virus Infection and Disease Is Associated with ABO Histo–Blood Group Type. *The Journal of Infectious Diseases.* 2002;185(9):1335–1337. <https://doi.org/10.1086/339883>

5. Graziano VR, Wei J, Wilen CB. Norovirus Attachment and Entry. *Viruses.* 2019;11(6):495. <https://doi.org/10.3390/v11060495>

6. Patel MM, Widdowson MA, Glass RI, et al. Systematic Literature Review of Role of Noroviruses in Sporadic Gastroenteritis. *Emerging Infectious Diseases.* 2008;14(8):1224–1231. <https://doi.org/10.3201/eid1408.071114>

7. Bykov, R.O., Semenov, A.V., Starikova, P.K. i dr. Izuchenie aspektov formirovaniya geneticheskii determinirovannoj rezistentnosti protiv vozbuditelya norovirusnoj infekcii posredstvom polimorfizma gena FUT2. *Epidemiologiya i Vakcinoprofilaktika.* R.O. Bykov, A.V. Semenov, P.K. Starikova // *Ehpid. i Vakcinoprof.* – 2023. – T.22, №6. – С. 148 – 154. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2023-22-6-148-154>

8. Kaur P, Gupta M, Sagar V. FUT2 gene as a genetic susceptible marker of infectious diseases: A Review. *International Journal of Molecular Epidemiology and Genetics.* 2022;13(1):1-14; [www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9301175](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9301175)

9. Soejima M, Koda Y. Survey and characterization of non-functional alleles of *FUT2* in a database. *Sci Rep.* 2021;11:3186. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-82895-w>

10. Soejima M, Koda Y. Real-time PCR-based detection of the Alu-mediated deletion of *FUT2* (*se<sup>del2</sup>*). *Leg Med (Tokyo)* 2022;54:101986. <https://doi.org/10.1016/j.legmed.2021.101986> Epub 2021 Oct 30. PMID: 34736142.

11. Soejima M, Nakajima T, Fujihara J, et al. Genetic variation of *FUT2* in Ovambos, Turks, and Mongolians. *Transfusion.* 2008;48(7):1423–1431. <https://doi.org/10.1111/j.1537-2995.2008.01710>

12. Iqbal MW, Ahmad M, Shahab M, Sun X, Baig MM, Yu K, Dawoud TM, Bourhia M, Dabiellil F, Zheng G, Yuan Q. Exploring deleterious non-synonymous SNPs in *FUT2* gene, and implications for norovirus susceptibility and gut microbiota composition. *Sci Rep.* 2025;15(1):10395. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-92220-4>

13. Thorven M, Grahn A, Hedlund KO, et al. A Homozygous Nonsense Mutation (428G – A) in the Human Secretor (*FUT2*) Gene Provides Resistance to Symptomatic Norovirus (GGII) Infections. *Journal of Virology.* 2005;79 (24):15351–15355. <https://doi.org/10.1128/jvi.79.24.15351-15355.2005>

14. Tan M, Jin M, Xie H, et al. Outbreak studies of a GII-3 and a GII-4 norovirus revealed an association between HBGA phenotypes and viral infection. *Journal of Medical Virology.* 2008;80(7):1296–1301. <https://doi.org/10.1002/jmv.21200>

15. Jin M, He Y, Li H, et al. Two Gastroenteritis Outbreaks Caused by GII Noroviruses: Host Susceptibility and HBGA Phenotypes. *Kirk M, ed. PLoS ONE.* 2013;8(3):e58605. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0058605>

16. Colston JM, Francois R, Pisanic N, Peñataro YP, McCormick BJJ, Olortegui MP et al. Effects of Child and Maternal Histo-Blood Group Antigen Status on Symptomatic and Asymptomatic Enteric Infections in Early Childhood. *J Infect Dis.* 2019;220(1):151-162. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiz072>

17. Giampaoli O, Conta G, Calvani R and Miccheli A. Can the *FUT2* Non-secretor Phenotype Associated With Gut Microbiota Increase the Children Susceptibility for Type 1 Diabetes? A Mini Review. *Front. Nutr.* 2020;7:606171. <https://doi.org/10.3389/fnut.2020.606171>

18. Trang NV, Vu HT, Le NT, et al. Association between Norovirus and Rotavirus Infection and Histo-Blood Group Antigen Types in Vietnamese Children. *Journal of Clinical Microbiology.* 2014;52(5):1366–1374. <https://doi.org/10.1128/jcm.02927-13>

19. Imbert-Marcille BM, Barbe L, Dupe M, et al. A *FUT2* Gene Common Polymorphism Determines Resistance to Rotavirus A of the P[8] Genotype. *The Journal of Infectious Diseases.* 2013;209(8):1227–1230. <https://doi.org/10.1093/infdis/jit655>

20. Zhernakova DV, Wang D, Liu L et al. Host genetic regulation of human gut microbial structural variation. *Nature* 2024;625:813–821. <https://doi.org/10.1038/s41586-023-06893-w>

21. Fan R, Han X, Gong Y, He L, Xue Z, Yang Y et al. Alterations of Fucosyltransferase Genes and Fucosylated Glycans in Gastric Epithelial Cells Infected with *Helicobacter pylori*. *Pathogens.* 2021;10:168. <https://doi.org/10.3390/pathogens10020168>

22. Li Q, Guo W, Qian Y, et al. Protein O-fucosyltransferase 1 promotes PD-L1 stability to drive immune evasion and directs liver cancer to immunotherapy. *Journal for Immunotherapy of Cancer.* 2024;12:e008917. <https://doi.org/10.1136/jitc-2024-008917>

23. Ahluwalia TS, Eliassen AU, Sevelsted A et al. *FUT2* – ABO epistasis increases the risk of early childhood asthma and *Streptococcus pneumoniae* respiratory illnesses. *Nat Commun.* 2020;11:6398. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-19814-6>

24. Hovanessian AG, Justesen J. The human 2'-5'-oligoadenylate synthetase family: unique interferon-inducible enzymes catalyzing 2'-5' instead of 3'-5' phosphodiester bond formation. *Biochimie.* 2007;89:779–788.

25. Anderson BR, Muramatsu H, Jha BK, Silverman RH, Weissman D, Karikó K. Nucleoside modifications in RNA

limit activation of 2'-5'-oligoadenylate synthetase and increase resistance to cleavage by RNase L. *Nucleic Acids Res.* 2011;39(21):9329-38. <https://doi.org/10.1093/nar/gkr586>

26. Laudenbach BT. Processing of viral nucleic acids. Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Fakultät für Chemie und Pharmazie der Ludwig-Maximilians. [Rottweil, Deutschland]: Universität München; 2018.

27. Choi UY, Kang JS, Hwang YS, et al. Oligoadenylate synthase-like (OASL) proteins: dual functions and associations with diseases. *Exp. Mol. Med.* 2015;47:e144.

28. Schwartz SL, Park EN, Vachon VK, Danzy S, Lowen AC, Conn GL. Human OAS1 activation is highly dependent on both RNA sequence and context of activating RNA motifs. *Nucleic Acids Research.* 2020;48(13):7520-531. <https://doi.org/10.1093/nar/gkaa513>

29. Melchjorsen J, Kristiansen H, Christiansen R, Rintahaka J, Matikainen S, Paludan SR et al. Differential Regulation of the OASL and OAS1 Genes in Response to Viral Infections. *Journal of interferon and cytokine research.* 2009;29(4):199-207.

30. Harioudh MK, Perez J, Chong Z, Nair S, So L, McCormick KD et al. Oligoadenylate synthetase 1 displays dual antiviral mechanisms in driving translational shutdown and protecting interferon production. *Immunity.* 2024;57(3):446-461.e7. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2024.02.002>

31. Banday AR, Stanifer ML, Florez-Vargas O, Onabajo OO, Papenberg BW, Zahoor MA, Mirabello L et al. Genetic regulation of OAS1 nonsense-mediated decay underlies association with COVID-19 hospitalization in patients of European and African ancestries. *Nat Genet.* 2022;54(8):1103-1116. <https://doi.org/10.1038/s41588-022-01113-z>

32. Iida K, Ajiro M, Nakano-Kobayashi A, Muramoto Y, Takenaga T, Denawa M, Kurosawa R, Noda T, Hagiwara M. Switching of OAS1 splicing isoforms overcomes SNP-derived vulnerability to SARS-CoV-2 infection. *BMC Biol.* 2025;23(1):60. <https://doi.org/10.1186/s12915-025-02173-3>

33. Gokul A, Arumugam T, Ramsuran V. Genetic Ethnic Differences in Human 20-50-Oligoadenylate Synthetase and Disease Associations: A Systematic Review. *Genes* 2023;14:527. <https://doi.org/10.3390/genes14020527>

34. García-Álvarez M, Berenguer J, Jiménez-Sousa MA, Pineda-Tenor D, Aldámiz-Echevarria T, Tejerina F et al. Mx1, OAS1 and OAS2 polymorphisms are associated with the severity of liver disease in HIV/HCV-coinfected patients: A cross-sectional study. *Sci. Rep.* 2017;7:41516.

35. Darbeheshti F, Mahdiannasser M, Uhal BD, Ogino S, Gupta S, Rezaei N. Interindividual immunogenic variants: Susceptibility to coronavirus, respiratory syncytial virus and influenza virus. *Rev. Med. Virol.* 2021;31:e2234.

36. Zhao Y, Kang H, Ji Y, Chen X. Evaluate the relationship between polymorphisms of OAS1 gene and susceptibility to chronic hepatitis C with high resolution melting analysis. *Clin. Exp. Med.* 2013;13:171 – 176.

37. Lim JK, Lisco A, McDermott DH, Huynh L, Ward JM, Johnson B et al. Genetic variation in OAS1 is a risk factor for initial infection with West Nile virus in man. *PLoS Pathog.* 2009;5:e1000321.

38. El Awady MK, Anany MA, Esmat G, Zayed N, Tabll AA, Helmy A et al. Single nucleotide polymorphism at exon 7 splice acceptor site of OAS1 gene determines response of hepatitis C virus patients to interferon therapy. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2011;26:843 – 850.

39. Tan Y-X, Wang H, Lv H, Liu P-P, Xia S-G, Wang Y et al. Polymorphism of OAS2 rs739901 C/A involves the susceptibility to EV71 infection in Chinese children. *Curr. Med. Sci.* 2018;38:640 – 647.

40. Barkhash A, Babenko V, Kobzev V, Romaschenko A, Voevoda M. Polymorphism of 20-50-oligoadenylate synthetase

(OAS) genes, associated with predisposition to severe forms of tick-borne encephalitis, in human populations of North Eurasia. *Mol. Biol.* 2010;44:875 – 882.

41. Barkhash AV, Kochneva GV, Chub EV, Mikhailova SV, Romaschenko AG. Association between polymorphisms in OAS2 and CD209 genes and predisposition to chronic hepatitis C in Russian population. *Microbes Infect.* 2014;16:445 – 449.

42. Anokhin VV, Bakhteeva LB, Khasanova GR, Khaiboulina SF, Martynova EV, Tillett RL et al. Previously unidentified single nucleotide polymorphisms in HIV/AIDS cases associate with clinical parameters and disease progression. *BioMed Res. Int.* 2016;2016:2742648.

43. Tan Y, Yang T, Liu P, Chen L, Tian Q, Guo Y et al. Association of the OAS3 rs1859330 G/A genetic polymorphism with severity of enterovirus-71 infection in Chinese Han children. *Arch. Virol.* 2017;162:2305 – 2313.

44. Su X, Yee LJ, Im K, Rhodes SL, Tang Y, Tong X et al. Association of single nucleotide polymorphisms in interferon signaling pathway genes and interferon-stimulated genes with the response to interferon therapy for chronic hepatitis C. *J. Hepatol.* 2008;49:184 – 191.

45. Liao X, Xie H, Li S, Ye H, Li S, Ren K et al. 2', 5'-Oligoadenylate Synthetase 2 (OAS2) Inhibits Zika Virus Replication through Activation of Type I IFN Signaling Pathway. *Viruses.* 2020;12(4):418. <https://doi.org/10.3390/v12040418>

46. Zhu H, Shang X, Terada N, Liu C. STAT3 induces anti-hepatitis C viral activity in liver cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2004;324:518 – 528.

47. Barkhash AV, Perelygin AA, Babenko VN, Myasnikova NG, Pilipenko PI, Romaschenko AG et al. Variability in the 20 – 50-oligoadenylate synthetase gene cluster is associated with human predisposition to tick-borne encephalitis virus-induced disease. *J. Infect. Dis.* 2010;202:1813 – 1818.

48. Gao LJ, He ZM, Li YY et al. Role of OAS gene family in COVID-19 induced heart failure. *J Transl Med.* 2023;21:212. <https://doi.org/10.1186/s12967-023-04058-x>

49. Torices S, Teglas T, Naranjo O, Fattakhov N, Frydlova K, Cabrera R et al. Occludin regulates HIV-1 infection by modulation of the interferon stimulated OAS gene family. *Mol. Neurobiol.* 2023;60(9):4966-4982. <https://doi.org/10.1007/s12035-023-03381-0>

50. Yousfi FZE, Haroun AE, Nebhani C, Belayachi J, Askander O, Fahime EE et al. Prevalence of the protective OAS1 rs10774671-G allele against severe COVID-19 in Moroccans: implications for a North African Neanderthal connection. *Arch. Virol.* 2024;169(5):109. <https://doi.org/10.1007/s00705-024-06038-y>

51. Shcherbakova AS, Kochetkov SN, Kozlov MV. How Histone Deacetylase 3 Controls Hepcidin Expression and Hepatitis C Virus Replication. *Mol Biol* 2023;57:412 – 423 <https://doi.org/10.1134/S0026893323030081>

52. Letchumanan P, Theva Das K. The role of genetic diversity, epigenetic regulation, and sex-based differences in HIV cure research: a comprehensive review. *Epigenetics & Chromatin;* 2025;18: 1; <https://doi.org/10.1186/s13072-024-00564-4>

53. Singh RK, Vangala R, Torne AS, Bose D and Robertson ES. Epigenetic and epitranscriptomic regulation during oncogenic  $\gamma$ -herpesvirus infection. *Front. Microbiol.* 2025;15:1484455. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2024.1484455>

54. Pang Y, Zhou Y, Wang Y, Fang L, Xiao S. Lactate-lactylation-HSPA6 axis promotes PRRSV replication by impairing IFN- $\beta$  production. *J. Virol.* 2024;98(1):e0167023. <https://doi.org/10.1128/jvi.01670-23>

55. Ren J, Cheng S, Ren F, Gu H, Wu D, Yao X et al. Epigenetic regulation and its therapeutic potential in hepatitis B virus covalently closed circular DNA. *Genes Dis.* 2024;12(1):101215. <https://doi.org/10.1016/j.gendis.2024.101215>

56. Lefkowitz RB, Miller CM, Martinez-Caballero JD, Ramos I. Epigenetic Control of Innate Immunity: Consequences of Acute Respiratory Virus Infection. *Viruses* 2024;16:197. <https://doi.org/10.3390/v16020197>

---

*Авторский коллектив:*

*Вербенко Дмитрий Анатольевич* — старший научный сотрудник Федерального научно-исследовательского института вирусных инфекций «Виром», к.б.н.; тел.: 8(343)261-99-47 (доб. 140), e-mail: [verbenko\\_da@niivirom.ru](mailto:verbenko_da@niivirom.ru)

*Беляев Владимир Алексеевич* — лаборант Федерального научно-исследовательского института вирусных инфекций «Виром»; тел.: 8(343)261-99-47(доб. 140), e-mail: [vova-belyaev-90@mail.ru](mailto:vova-belyaev-90@mail.ru)

*Панова Анна Евгеньевна* — заместитель директора по научной работе Федерального научно-исследовательского института вирусных инфекций «Виром», к.м.н.; тел. + 7(343)261-99-47, e-mail: [panova\\_ae@niivirom.ru](mailto:panova_ae@niivirom.ru)

*Вашукова Мария Александровна* — ассистент кафедры инфекционных болезней Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова; заместитель главного врача Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина, к.м.н.; тел.: 8(812)670-78-78, e-mail: [mavashukova@yahoo.com](mailto:mavashukova@yahoo.com)

*Семенов Александр Владимирович* — директор Федерального научно-исследовательского института вирусных инфекций «Виром», д.б.н.; тел. + 7(343)261-99-47, e-mail: [semenov\\_av@niivirom.ru](mailto:semenov_av@niivirom.ru)



## НЕСПЕЦИФИЧЕСКАЯ ПРОФИЛАКТИКА ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ У ВОЕННОСЛУЖАЩИХ ВОЕННО-МОРСКОГО ФЛОТА

Ю.А. Ли<sup>1</sup>, М.Н. Дмитраченко<sup>1</sup>, М.П. Костинов<sup>2,3</sup>, Е.В. Маркелова<sup>1</sup>, И.Б. Королев<sup>1</sup>, Р.В. Лазарев<sup>4</sup>,  
А.В. Абросимов<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Россия

<sup>2</sup> Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, Москва, Россия

<sup>3</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Россия

<sup>4</sup> Тихоокеанский флот Министерства обороны Российской Федерации, Владивосток, Россия

### Non-specific prevention of acute respiratory viral infections in naval personnel

Yu.A. Li<sup>1</sup>, M.N. Dmitrachenko<sup>1</sup>, M.P. Kostinov<sup>2,3</sup>, E.V. Markelova<sup>1</sup>, I.B. Korolev<sup>1</sup>, R.V. Lazarev<sup>4</sup>, A.V. Abrosimov<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia

<sup>2</sup> Research Institute of Vaccines and Serums named after I.I. Mechnikov, Moscow, Russia

<sup>3</sup> First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov, Moscow, Russia

<sup>4</sup> The Pacific Fleet of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Vladivostok, Russia

### Резюме

Острые респираторные вирусные инфекции уверенно удерживают лидирующие позиции в структуре инфекционных заболеваний в Российской Федерации. Основными виновниками болезни выступают вирусы, способные вызывать разнообразные клинические формы — от легких симптомов до тяжелых форм пневмонии. Для военнослужащих Военно-морского флота, особенно в условиях длительных походов, риск заражения острыми респираторными вирусными инфекциями становится особенно высоким, т.к. ограниченное пространство и тесный контакт между людьми способствуют быстрому распространению заболеваний, что требует разработки новых методов профилактики и контроля.

Цель: провести оценку эффективности различных подходов к неспецифической профилактике и лечению острых респираторных вирусных инфекций в длительных походах среди военнослужащих Военно-морского флота

Материалы и методы: обсервационное исследование военнослужащих Военно-морского флота Российской Федерации (150 человек, средний возраст  $29,77 \pm 6,3$  лет) проводилось в 2024 г. Оценивались заболеваемость и здоровье в походе на фоне использования интраназального человеческого рекомбинантного интерферона альфа-2b. Участники 1 группы (75 человек) исследования получали интраназальный интерферон альфа-2b 2 раза в день в течение месяца до и после похода. 2 группа (контрольная) также составила 75 человек. Применялись анкеты с использованием тестов по самооценке состояния здоровья и анализ амбулаторных медицинских данных. Статистическая обработка полученных результатов проведена в операционных системах Windows 10 с использованием программ Statistica-8 и SPSSv.20.

Результаты: в первый месяц исследования острые респираторные вирусные инфекции были выявлены

### Abstract

Acute respiratory viral infections (ARVIs) consistently maintain a leading position in the structure of infectious diseases in the Russian Federation. The main causative agents of the disease are viruses capable of causing diverse clinical forms — from mild symptoms to severe pneumonia. For military personnel of the Navy, especially during long voyages, the risk of contracting ARVIs becomes particularly high, as confined spaces and close contact between people contribute to the rapid spread of diseases, necessitating the development of new methods of prevention and control.

Objective. To evaluate the effectiveness of various approaches to the non-specific prevention and treatment of acute respiratory viral infections during long voyages among Navy military personnel.

Materials and Methods. An observational study involved military personnel of the Russian Navy (150 individuals, mean age  $29.77 \pm 6.3$  years) in 2024. The incidence and health status during the voyage were assessed against the background of using intranasal human recombinant interferon alfa-2b. Participants in Group 1 (75 individuals) received intranasal interferon alfa-2b twice daily for one month before and after the voyage. The control group (Group 2) also consisted of 75 individuals. Questionnaires utilizing self-rated health tests and analysis of outpatient medical data were applied. Statistical processing of the obtained results was performed on Windows 10 operating systems using Statistica-8 and SPSSv.20 software.

Results and Discussion. In the first month of the study, ARVIs were detected in 11 % of military personnel in Group 1, who used intranasal interferon alfa-2b, and in 72 % of military personnel in Group 2 ( $p < 0.05$ ). In Group 1, all disease cases were mild, and the interferon dosage was increased to 15,000-18,000 IU. The illness lasted on average  $3 \pm 1.1$  days and was not accompanied by complications. In Group 2, 17 % of military personnel experienced a moderate



у 11 % военнослужащих 1 группы, которые применяли интраназальный интерферон альфа-2b, и у 72 % военнослужащих 2 группы ( $p < 0,05$ ). В 1 группе все случаи заболеваний протекали легко, а доза препарата интерферона была увеличена до 15 000–18 000 МЕ. Заболевание длилось в среднем  $3 \pm 1,1$  дня и не сопровождалось осложнениями. Во 2 группе у 17 % военнослужащих отмечалась средняя степень тяжести с фебрильной лихорадкой и катаральными симптомами, что потребовало антибактериальной терапии. Во время похода в 1 группе не было зафиксировано случаев острых респираторных вирусных инфекций, в то время как во 2 группе такие случаи диагностировали у 8 % и повторно у 7 % человек. Через месяц после похода 28 % военнослужащих из 1 группы заболели острыми респираторными вирусными инфекциями, но болезнь протекала легко и длилась до 4 дней, без развития осложнений и использования антибактериальных препаратов. Во 2 группе острые респираторные вирусные инфекции зарегистрированы у 72 % человек, а их средняя продолжительность составила 14 дней, 38 % из них нуждались в антибактериальных препаратах по причине развития бактериальных осложнений, а 7 % были госпитализированы.

**Выводы:** исследование показало эффективность дополнительных мер неспецифической медикаментозной профилактики острых респираторных вирусных инфекций в замкнутых коллективах. Постоянный эпидемиологический мониторинг и усовершенствование методов профилактики важны для поддержания боеспособности армии.

**Ключевые слова:** интраназальный интерферон альфа-2b, острые респираторные вирусные инфекции, военнослужащие, неспецифическая медикаментозная профилактика респираторных инфекций.

## Введение

Военнослужащие во время службы сталкиваются с различными инфекционными угрозами. Часть из них взяты под контроль, другие остаются актуальными и являются предметом современных исследований [7].

Воспалительные заболевания дыхательных путей традиционно занимают первое место в рейтинге инфекционных заболеваний в Российской Федерации (РФ), особенно в зимний период [6]. Наиболее частые возбудители в структуре респираторных инфекций — вирусы (80–95%), такие как риновирус, коронавирусы (включая SARS-CoV-2), вирусы гриппа, аденовирус, респираторно-синцитиальный вирус (RSV) и др., которые могут вызывать различные варианты поражения респираторного тракта — от легких катаральных симптомов до тяжелых форм пневмоний [2]. Бактериальные инфекции чаще всего присоединяются в качестве осложнений, когда иммунная система ослаблена в борьбе с вирусом [13]. Передача острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ), как известно, происходит воздушно-капельным путем

с выдыхаемым воздухом: при кашле, чихании или разговоре [3]. Некоторые вирусы и бактерии также могут распространяться фекально-оральным механизмом передачи [15].

Для военнослужащих Военно-морского флота (ВМФ) РФ, особенно в условиях длительных походов, риск заражения респираторными инфекциями значительно возрастает. Заболеваемость сезонными ОРВИ достигает более 60% [5]. Это также связано с различными специфическими для ВМФ факторами: ограниченное пространство, тесный контакт в течение длительного периода времени в условиях похода, отсутствие возможности полностью изолировать заболевших, что может привести к резкому подъему и быстрому распространению ОРВИ на корабле [11]. Замкнутые помещения, физические и эмоциональные нагрузки также могут негативно влиять на иммунную систему и делать организм более уязвимым к инфекциям [8]. В некоторых случаях доступ к медицинской помощи может быть ограничен, что затрудняет лечение инфекций [8]. Таким образом, обычные методы специфической и неспецифической профи-

**Key words:** intranasal interferon alfa-2b, acute respiratory viral infections, military personnel, non-specific pharmacological prevention of respiratory infections.

лактики должны непрерывно пересматриваться и дополняться. В нашем исследовании мы изучали данные аспекты в условиях длительного похода.

**Цель исследования** — провести оценку эффективности различных подходов к неспецифической профилактике и лечению острых респираторных вирусных инфекций в длительных походах среди военнослужащих Военно-морского флота

### Материалы и методы исследования

Обсервационное, контролируемое исследование проводилось в первом полугодии 2024 г. В исследовании принимали участие военнослужащие ВМФ РФ, 150 мужчин в возрасте от 20 до 44 лет ( $29,77 \pm 6,3$  лет), с I группой здоровья, вакцинированные от гриппа за 3 месяца до начала исследования.

I этап включал в себя анализ эпидемиологических данных всех участников исследования за 3 мес. до похода и анкетирование с использованием тестов по самооценке состояния здоровья (по В.П. Войтенко и Л.Х. Гаркави), непосредственно перед началом похода.

II этап — анализ заболеваемости в период первого месяца похода на фоне использования стандартных и дополнительных методов неспецифической профилактики ОРВИ. В качестве дополнения к рутинной неспецифической профилактике ОРВИ использовался высокоактивный рекомбинантный интраназальный интерферон  $\alpha$ -2b (ИФН $\alpha$ -2b) — препарат «Гриппферон», «ФИРН-М», 500 МЕ, по 1000 МЕ в каждый носовой ход, 2 раза в день, в течение 1 мес. Все включенные в исследование были разделены на 2 группы: 1 группа — 75 человек, подписавшие информированное согласие на проведение дополнительных мер по неспецифической профилактике ОРВИ (применение ИФН $\alpha$ -2b интраназально), 2 группа — 75 человек, контроль (не принимавшие ИФН $\alpha$ -2b).

III этап — повторное анкетирование всех участников исследования по окончании похода, повторный курс интраназального ИФН $\alpha$ -2b через 1 мес. после предыдущего для 1 группы исследованных (по 1000 МЕ в каждый носовой ход, 2 раза в день) в течение 1 мес. после завершения похода и анализ эпидемиологических данных всех участников исследования в течение 2 мес. после окончания похода.

Дополнительные эпидемиологические данные были получены при анализе амбулаторного журнала и ежегодных медицинских отчетов о состоянии здоровья личного состава и деятельности медицинской службы Вооруженных сил (ВС) РФ.

Статистическая обработка полученных результатов проведена в операционных системах Windows 10 с использованием пакета прикладных

программ Statistica-8 и SPSSv.20. Нормальность распределения совокупностей количественных данных оценивалась по критерию Колмогорова — Смирнова. Количественные данные представлены в виде медиан и интерквартильного размаха Me (Q25; Q75), качественные — в виде абсолютных и относительных частот ( $n$  (%)). Для определения статистической значимости при сравнении 2 попарно не связанных между собой вариационных рядов при ненормальном распределении количественных признаков использовался непараметрический U-критерий Манна — Уитни. Эпидемиологические показатели: коэффициент эпидемиологической эффективности (E), индекс эпидемиологической эффективности (K), отношение шансов (OR) и относительный риск (RR) рассчитаны за весь период наблюдения. Доверительные интервалы (ДИ) для RR и OR вычислены методом Вудворда. Статистическая значимость различий подтверждена ( $p < 0,05$ ).

Настоящее исследование проводилось по согласованию с начальником медицинской службы Тихоокеанского флота. Участники исследования подписывали информированное согласие.

### Результаты исследования

При анализе эпидемиологических данных было выявлено, что в период за 3 месяца до начала исследования весь контингент исследуемых был привит от гриппа, 48% ( $n = 72$ ) перенесли ОРВИ легкой и средней степени тяжести.

В течение первого месяца похода ОРВИ были зарегистрированы у 11% ( $n = 8$ ) военнослужащих в 1 группе на фоне дополнительной неспецифической профилактики ОРВИ интраназальным ИФН $\alpha$ -2b, во 2 группе в этот же период времени — у 72% ( $n = 53$ ),  $p < 0,05$  (табл.).

В 1 группе у всех заболевших регистрировалась легкая степень тяжести заболевания, профилактическая доза ИФН $\alpha$ -2b была увеличена до лечебной (по 3 дозы в каждый носовой ход, 5–6 раз в день, разовая доза в 1 носовой ход — 500 МЕ, суточная доза — 15 000–18 000 МЕ). Длительность заболевания составила в среднем  $3 \pm 1,1$  дней, без осложнений.

Во 2 группе из всех заболевших в 17% случаев ( $n = 13$ ) диагностировалась средняя степень тяжести заболевания с фебрильной лихорадкой различной продолжительности и выраженными катаральными симптомами.

На основании клинической картины заболевания: отсутствие положительной динамики на фоне лечения, клинические признаки присоединения бактериальной флоры (гнойная мокрота или гнойные выделения из носовых ходов), наличие лейкоцитоза и нейтрофилии в общем анализе крови (ОАК), данные состояния расценивались как ос-

Таблица

## Показатели заболеваемости ОРВИ в различные периоды несения службы на ВМФ

Показатель	1 группа n = 75		2 группа (контроль) n = 75		RR 95% ДИ	OR 95% ДИ	E	K
	ОРВИ	Осложнения	ОРВИ	Осложнения				
В начале похода	11% (n = 8)	0	72% (n = 53)	17% (n = 13)	0,15 [0,077 – 0,292]	0,05 [0,020 – 0,125]	84.9%	6.63
Во время похода	0	0	15% (n = 11)	0	-0,04 [0,003 – 0,650]	-0,04 [0,002 – 0,598]	100%	100%
После похода	28% (n = 21)	0	72% (n = 54)	38% (n = 21)	0,39 [0,264 – 0,575]	0,15 [0,074 – 0,304]	61.1%	2.57

ложнения, требовалось подключение антибактериальной терапии (см. табл.).

В течение оставшегося периода наблюдения, вплоть до окончания похода, в 1 группе больше не было зафиксировано ни одного случая заболевания ОРВИ, а во 2 группе — первичный диагноз ОРВИ легкой степени тяжести был выставлен в 8% случаев (n = 6), а повторно заболело 7% военнослужащих (n = 5) (см. табл.).

По завершении похода (III этап исследования) включенные в исследование представители 1 группы в течение 1 мес. принимали повторный курс ИФН $\alpha$ -2b интраназально (по 2 дозы в каждый носовой ход 2 раза в день, разовая доза в 1 носовой ход — 500 МЕ, суточная доза — 4000 МЕ). Анализ эпидемиологических данных в период 2 мес. после завершения похода показал, что ОРВИ были зарегистрированы у 28% исследованных 1 группы (n = 21). Заболевания протекали в легкой форме без осложнений, средняя продолжительность составляла  $4 \pm 2,1$  дня, что не требовало дополнительного применения антибактериальной терапии. Во 2 группе ситуация значительно отличалась, ОРВИ были диагностированы у 72% (n = 54) человек,  $p < 0,05$ . В среднем длительность заболевания ОРВИ составила около  $14 \pm 5,8$  дней, в 38% (n = 21) случаев среди всех заболевших во 2 группе потребовалось назначение антибактериальных препаратов по причине присоединения вторичной бактериальной флоры и в 7% случаев (n = 4) — госпитализация в профильные стационарные отделения госпиталя (см. табл.).

Анализ состояния здоровья военнослужащих проводился с помощью анкетирования. Опросник по В.П. Войтенко позволяет провести количественную оценку здоровья, которая равна 0 баллов при «идеальном» и 28 баллов — при «очень плохом» самочувствии. До начала исследования все военнослужащие оценивали своё здоровье в среднем на 3 (3;5) балла, что соответствует показателю «Очень хорошо». В 1 группе «идеальное состояние здоровья» регистрировалось у 4% участников исследования (n = 3); «очень хорошее» — у 48% (n = 36); «хорошее» — у 44% (n = 33); «удовлетворитель-

ное» — у 4% (n = 3), а в группе контроля исходные данные практически не отличались: 2%, 47%, 38% и 13% соответственно. «Неудовлетворительное», «плохое» и «очень плохое» состояние здоровья не регистрировалось в обеих группах (рис. 1).

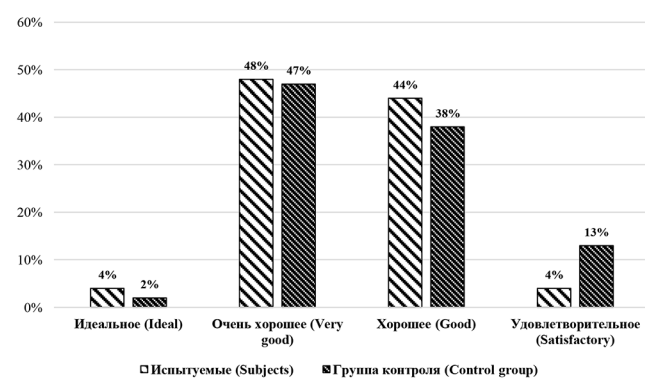
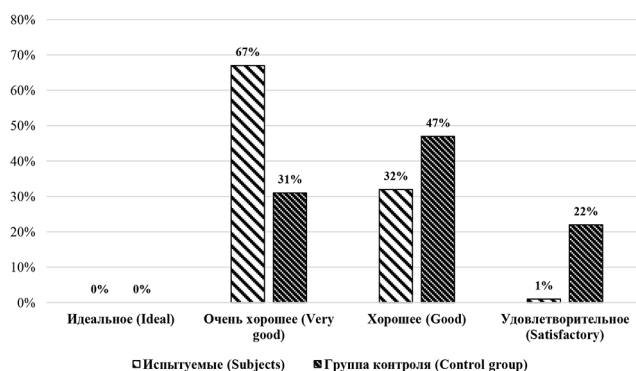


Рис. 1. Исходное состояние здоровья военнослужащих по методике В.П. Войтенко до начала исследования (n = 150)

По окончании похода военнослужащие из 1 группы повторно в течение 1 мес. принимали ИФН $\alpha$ -2b. При повторном опросе они оценили своё здоровье в среднем на 2 (1;4) балла, что также соответствует «очень хорошему». При этом «идеальное состояние здоровья», так же, как и «неудовлетворительное», «плохое» и «очень плохое», ни у кого не регистрировалось в обеих группах; «очень хорошее» наблюдалось у 67% (n = 50); «хорошее» — у 32% (n = 24); «удовлетворительное» — у 1% (n = 1). В контрольной группе снижалось количество респондентов с «очень хорошим» уровнем здоровья, но увеличивалось с «хорошим» и «удовлетворительным», по сравнению с исходными данными,  $p < 0,05$  (рис. 2).

Анализируя результаты опроса по методике Л.Х. Гаркави, мы составили «типовой портрет» военнослужащего до начала похода. В этот портрет вошли такие показатели, как тревожность, раздражительность, физическая и интеллектуальная утомляемость, угнетённость, а также работоспособность — как физическая, так и интеллектуаль-





**Рис. 2.** Распределение состояния здоровья по методике В.П. Войтенко после похода и повторного курса ИФН $\alpha$ -2b (n = 150)

ная, с точки зрения времени и скорости реакции. Кроме того, были оценены аппетит, сон, оптимизм и активность. До начала похода военнослужащие 1 группы и группы контроля беспокоились только о жизненно важных ситуациях. В случае обвинений и оскорблений испытывали лёгкое раздражение, не чувствуя угнетённости, и сохраняли хорошее настроение, ощущали в себе силы много и интенсивно работать, учиться без усталости. У них был отличный аппетит, удовлетворительный сон, высокий уровень оптимизма и активности. После похода и повторного курса ИФН $\alpha$ -2b (по 2 дозы в каждый носовой ход 2 раза в день, разовая доза — 2000 МЕ, суточная доза — 4000 МЕ) показатели 1 группы практически не изменились, за исключением того, что они стали более активными. Во 2 контрольной группе были отмечены значительные изменения, включая ухудшение качества сна, увеличение раздражительности, снижение активности и работоспособности,  $p < 0,05$ .

### Обсуждение

В условиях длительных походов военнослужащие ВМФ сталкиваются с различными вызовами для своего здоровья, что прямо и косвенно в значительной степени влияет на их самочувствие, работоспособность и боеготовность [8]. В первый месяц похода обычно они подвергаются своеобразной латентной иммунизации — «проэпидемичиванию», чаще всего инфекциями, передающимися воздушно-капельным или контактным путём [12]. После этого наступает период, когда заболеваемость снижается и остается на одном уровне или не регистрируется вовсе — наступает «эффект плато». Коллективный иммунитет к наиболее распространённым инфекциям сформирован, и вероятность повторного заражения стремится к нулю [9]. Однако в этот период усиливается влияние других факторов: необходимость выполнения боевых задач, нахождение длительное время в замкнутом

пространстве и в закрытом коллективе, монотонная повседневная деятельность и др. [12]. Все это также серьезно влияет на психоэмоциональное состояние здоровья экипажа в длительном походе.

Согласно данным нашего исследования, по результатам обработки опросников при повторном анкетировании по окончании похода у всех военнослужащих наблюдалась отрицательная динамика оцениваемых показателей. Снижалось количество респондентов с «очень хорошим» уровнем здоровья, согласно опроснику по В.П. Войтенко, отмечалось ухудшение качества сна, увеличение раздражительности, снижение активности и работоспособности при анкетировании по методике Л.Х. Гаркави.

В данной ситуации важную роль также играет физическое здоровье. На фоне стандартных методов неспецифической профилактики и лечения ОРВИ во 2 группе процент заболевших в первый месяц похода составил 71% по сравнению с 11% в 1 группе ( $p < 0,05$ ), участники которой принимали дополнительно курс интраназального ИФН $\alpha$ -2b ( $RR = 0,15$ , риск ОРВИ снижался на 85%, см. табл.). Средняя степень тяжести течения заболевания регистрировалась только во 2 группе — у 17% заболевших наблюдалось затяжное течение заболевания на фоне присоединения вторичной бактериальной флоры, и в итоге потребовалось дополнительное назначение антибактериальной терапии. Заболевшим участникам 1 группы профилактическая доза ИФН $\alpha$ -2b увеличивалась до лечебной, заболевание протекало в легкой форме, осложнений не наблюдалось, и средняя длительность заболевания составила в среднем  $3 \pm 1,1$  дней. В течение оставшегося периода наблюдения, вплоть до окончания похода, в 1 группе больше не было зафиксировано ни одного случая заболевания ОРВИ: ни первичного, ни повторного.

Согласно литературным источникам, среди военнослужащих в наземных войсках заболеваемость респираторными инфекциями в отдельных случаях также достигает 70% и более чем у 20% всех заболевших развиваются осложнения, им требуется квалифицированная медицинская помощь. При этом 10% из них не могут вернуться к выполнению боевых задач как минимум в течение 3 мес. [14].

После завершения похода и возвращения на берег заболеваемость ОРВИ среди военнослужащих вновь увеличивается, т.к. их иммунная система сталкивается с массивной микробной нагрузкой [4]. Во 2 группе ОРВИ были диагностированы у 72% человек ( $K = 2,57$ , заболеваемость в группе контроля была в 2,6 раза выше), в то время как в 1 группе на фоне и после повторного приема курса ИФН $\alpha$ -2b лишь 28% военнослужащих перенесли ОРВИ в легкой форме.



Таким образом, помимо стандартных методов неспецифической профилактики ОРВИ (соблюдение правил личной гигиены, приверженность к правильному питанию, здоровому образу жизни, режиму труда и отдыха и т.д.), которые, несомненно, помогают предотвратить заболевания, особенно в закрытых коллективах во время длительных походов, по результатам нашего исследования вполне обоснованно использование дополнительных методов неспецифической медикаментозной профилактики, таких как интраназальный ИФН $\alpha$ -2b. Препарат показал свою эффективность не только в профилактических схемах, но и при лечении ОРВИ, что подтверждалось данными исследования о сокращении продолжительности заболеваний и отсутствии осложнений в группе испытуемых.

С учетом ежегодных сезонных подъемов уровня заболеваемости ОРВИ, в целом, существует необходимость в улучшении подходов к специфической и неспецифической профилактике респираторных инфекций в ВМФ, в увеличении уровня осведомленности военнослужащих о способах предотвращения и лечения инфекционных заболеваний, особенно в длительных походах [1, 10].

### Заключение

В нашем исследовании была продемонстрирована эффективность дополнительных мер неспецифической медикаментозной профилактики заболеваемости ОРВИ в замкнутых коллективах. Анализ эпидемиологических, клинических и психоэмоциональных данных показал, что применение ИФН $\alpha$ -2b может сократить риск заболеваний в первые недели после начала похода, снизить вероятность заражения в период адаптации и помочь военнослужащим быстрее восстановиться после возвращения в открытое окружение после окончания похода.

Необходимость постоянного эпидемиологического мониторинга и усовершенствования методов профилактики инфекционных заболеваний среди военнослужащих ВМФ — важный шаг на пути к созданию эффективной стратегии по поддержанию боеспособности армии, которая с учетом специфических факторов места несения военной службы и выполнения боевых задач может быть масштабирована для всех родов войск ВС РФ.

### Конфликт интересов

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

### Литература

1. Корнишина Е.В., Маева Д.А., Тихонова Н.К. Сравнительная оценка информированности и социального самочувствия военнослужащих и гражданского населения в период пандемии COVID-19 // Смоленский медицинский альманах. — 2021. — № 1. — С. 166 — 169
2. Вакцинопрофилактика лиц, подлежащих призыву и поступающих по контракту на военную службу: руководство для врачей / под ред. М.П. Костинова, В.В. Зверева, О.А. Свитич. — М.: Группа МДВ, 2024. — 128 с.
3. Костинов М.П., Шмитко А.Д., Полищук В.Б., Хромова Е.А. Современные представления о новом коронавирусе и заболевании, вызванном SARS-CoV-2 // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. — 2020. — Т. 9, № 2. — С. 10-18.
4. Мухачев И.С., Фельдблюм И.В., Столяров Д.А., Алыева М.Х. Эпидемиологические проявления заболеваемости болезнями органов дыхания военнослужащих Центрального военного округа // Пермский медицинский журнал. — 2021. — № 5. — С. 24-34.
5. Алимов А.В., Калмыков А.А., Мухачев И.С., Артебякин С.В., Мамонтов О.И., Слободенюк А.В., Вялых И.В., Маркарян А.Ю., Мальчиков И.А. Заболеваемость респираторными вирусными инфекциями в воинском коллективе // Военно-медицинский журнал. — 2019. — Т. 340, № 12. — С. 45-49.
6. Шульженко А.Е., Зуйкова И.Н., Щубелко Р.В. Проблемы лечения и профилактики рецидивирующих воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей: взгляд иммунолога // Терапевтический архив. — 2024. — Т. 96, № 11. — С. 1076-1082.
7. Acke S., Couvreur S., Bramer W.M., Schmickler M.N., De Schryver A., Haagsma J.A. Global infectious disease risks associated with occupational exposure among non-healthcare workers: a systematic review of the literature // Occupational and Environmental Medicine. — 2022. — Vol. 79, № 1. — P. 63-71.
8. Beardslee L.A., Casper E.T., Lawson B.D. Submarine medicine: an overview of the unique challenges, medical concerns, and gaps // Undersea and Hyperbaric Medicine. — 2021. — Vol. 48, № 3. — P. 263-278.
9. Bullen M., Heriot G.S., Jamrozik E. Herd immunity, vaccination and moral obligation // Journal of Medical Ethics. — 2023. — Vol. 49, № 9. — P. 636 — 641.
10. Brewster R.K., Chan K., Allen H., Sundermann A., Keane S., Boles C. Future directions of infection control and risk management on military vessels: a narrative review // Journal of Public Health and Emergency. — 2022. — Vol. 6. — P. 33.
11. Kasper M.R., Geibe J.R., Sears C.L., Riegodedios A.J., Luse T., Von Thun A. M., McGinnis M.B., Olson N., Houskamp D., Fenequito R., Burgess T.H., Armstrong A.W., DeLong G., Hawkins R.J., Gillingham B.L. An outbreak of COVID-19 on an aircraft carrier // The New England Journal of Medicine. — 2020. — Vol. 383, № 25. — P. 2417-2426.
12. Joob B., Wiwanitkit V. Concerns regarding infectious disease prevention: an issue for maritime management // Maritime Technology and Research. — 2023. — Vol. 5, № 2. — P. 262-682.
13. Manohar P., Loh B., Nachimuthu R., Hua X., Welburn S.C., Leptihn S. Secondary bacterial infections in patients with viral pneumonia // Frontiers in Medicine. — 2020. — Vol. 7. — P. 420.
14. Murray C.K., Yun H. C., Markelz A.E., Okulicz J.F., Vento T.J., Burgess T.H., Cardile A.P., Miller R.S. Operation United Assistance: infectious disease threats to deployed military personnel // Military Medicine. — 2015. — Vol. 180, № 6. — P. 626-651.
15. Perisetti A., Gajendran M., Mann R., Elhanafi S., Goyal H. COVID-19 extrapulmonary illness: special gastrointestinal and hepatic considerations // Disease-a-Month. — 2020. — Vol. 66, № 9. — P.101-104.

## References

1. Kornishina E.V., Maeva D.A., Tihonova N.K. Sravnitel'naya ocenka informirovannosti i social'nogo samochuvstviya voennoslužhashchih i grazhdanskogo naseleniya v period pandemii COVID-19 // Smolenskiy medicinskiy al'manah. — 2021. — № 1. — S. 166 — 169
2. Vakcinoprofilaktika lic, podlezhashchih prizyvu i postupayushchih po kontraktu na voennuyu sluzhbu: rukovodstvo dlya vrachej / pod red. M.P. Kostinova, V.V. Zvereva, O.A. Svitich. — M.: Gruppa MDV, 2024. — 128 s.
3. Kostinov M.P., SHmit'ko A.D., Polishchuk V.B., Hromova E.A. Sovremennye predstavleniya o novom koronaviruse i zabo-levanii, vyzvannom SARS-CoV-2 // Infekcionnye bolezni: no-vesti, mneniya, obuchenie. — 2020. — T. 9, № 2. — S. 10-18.
4. Muhachev I.S., Fel'dblyum I.V., Stolyarov D.A., Alyeva M.H. Epidemiologicheskie proyavleniya zaboлеваemosti bo-leznyami organov dyhaniya voennoslužhashchih Central'nogo voennogo okruga // Permskiy medicinskiy zhurnal. — 2021. — № 5. — S. 24-34.
5. Alimov A.V., Kalmykov A.A., Muhachev I.S., Artebyakin S.V., Mamontov O.I., Slobodenyuk A.V., Vyalyh I.V., Markaryan A.YU., Mal'chikov I.A. Zaboлеваemost' respiratornymi virusnymi infekciyami v voinskom kollektive // Voенно-medicinskiy zhurnal. — 2019. — T. 340, № 12. — S. 45-49.
6. SHul'zhenko A.E., Zujkova I.N., SHCHubelko R.V. Problemy lecheniya i profilaktiki recidiviruyushchih vospalitel'nyh zabolevaniy verhnih dyhatel'nyh putej: vzglyad immunologa // Terapevticheskij arhiv. — 2024. — T. 96, № 11. — S. 1076-1082.
7. Acke S., Couvreur S., Bramer W.M., Schmickler M.N., De Schryver A., Haagsma J.A. Global infectious disease risks associated with occupational exposure among non-healthcare workers: a systematic review of the literature // Occupational and Environmental Medicine. — 2022. — Vol. 79, № 1. — P. 63-71.
8. Beardslee L.A., Casper E.T., Lawson B.D. Submarine medicine: an overview of the unique challenges, medical concerns, and gaps // Undersea and Hyperbaric Medicine. — 2021. — Vol. 48, № 3. — P. 263-278.
9. Bullen M., Heriot G.S., Jamrozik E. Herd immunity, vaccination and moral obligation // Journal of Medical Ethics. — 2023. — Vol. 49, № 9. — P. 636 — 641.
10. Brewster R.K., Chan K., Allen H., Sundermann A., Keane S., Boles C. Future directions of infection control and risk management on military vessels: a narrative review // Journal of Public Health and Emergency. — 2022. — Vol. 6. — P. 33.
11. Kasper M.R., Geibe J.R., Sears C.L., Riegodedios A.J., Luse T., Von Thun A. M., McGinnis M.B., Olson N., Houskamp D., Fenequito R., Burgess T.H., Armstrong A.W., DeLong G., Hawkins R.J., Gillingham B.L. An outbreak of COVID-19 on an aircraft carrier // The New England Journal of Medicine. — 2020. — Vol. 383, № 25. — P. 2417-2426.
12. Joob B., Wiwanitkit V. Concerns regarding infectious disease prevention: an issue for maritime management // Maritime Technology and Research. — 2023. — Vol. 5, № 2. — P. 262-682.
13. Manohar P., Loh B., Nachimuthu R., Hua X., Welburn S.C., Leptihn S. Secondary bacterial infections in patients with viral pneumonia // Frontiers in Medicine. — 2020. — Vol. 7. — P. 420.
14. Murray C.K., Yun H. C., Markelz A.E., Okulicz J.F., Vento T.J., Burgess T.H., Cardile A.P., Miller R.S. Operation United Assistance: infectious disease threats to deployed military personnel // Military Medicine. — 2015. — Vol. 180, № 6. — P. 626-651.
15. Perisetti A., Gajendran M., Mann R., Elhanafi S., Goyal H. COVID-19 extrapulmonary illness: special gastrointestinal and hepatic considerations // Disease-a-Month. — 2020. — Vol. 66, № 9. — P.101-104.

## Авторский коллектив:

*Ли Юлия Александровна* — преподаватель военного учебного центра Тихоокеанского государственного медицинского университета, к.м.н.; тел.: 8(423)242-98-13, e-mail: julianochka160188@gmail.com.

*Дмитраченко Мария Николаевна* — ординатор 2-го года специальности 31.08.35 «Инфекционные болезни» Тихоокеанского государственного медицинского университета; тел.: 8(423)242-98-13, e-mail: mdmitrachenko@gmail.com

*Костинов Михаил Петрович* — заведующий лабораторией вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний Научно-исследовательского института вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова; заведующий кафедрой эпидемиологии и современных технологий вакцинации Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН; тел.: 8(495)917-41-49, e-mail: monolit.96@mail.ru

*Маркелова Елена Владимировна* — заведующий кафедрой нормальной и патологической физиологии Тихоокеанского государственного медицинского университета, д.м.н., профессор; тел.: 8(423)245-17-06, e-mail: markev2010@mail.ru

*Королев Игорь Борисович* — начальник военного учебного центра Тихоокеанского государственного медицинского университета, к.м.н.; тел.: 8(423)242-98-14, e-mail: korolev@tgmu.ru

*Лазарев Руслан Вячеславович* — дивизионный врач кораблей Тихоокеанского флота Министерства обороны Российской Федерации; тел.: 8(423)242-98-14, e-mail: NMSLazarev@yandex.ru

*Абросимов Александр Викторович* — начальник медицинской службы корабля Тихоокеанского флота Министерства обороны Российской Федерации; тел.: 8(423)242-98-14, e-mail: dinoz96@mail.ru



## НЕПОБЕДИМЫЙ КОКЛЮШ: КЛИНИКО–ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ КОКЛЮША У ДЕТЕЙ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ (ПО МАТЕРИАЛАМ РЕСПУБЛИКИ КОМИ)

М.Д. Безденежных<sup>1</sup>, С.К. Делков<sup>1</sup>, Т.В. Безуглая<sup>1,2</sup>, Н.Н. Кораблева<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Сыктывкарский государственный университет им. Питирима Сорокина, Сыктывкар, Россия

<sup>2</sup> Республиканская инфекционная больница Республики Коми, Сыктывкар, Россия

**Invincible pertussis: clinical and epidemiological features of pertussis in children at the present stage (based on materials from the Komi Republic)**

M.D. Bezdenzhnykh<sup>1</sup>, S.K. Delkov<sup>1</sup>, T.V. Bezuglaya<sup>1,2</sup>, N.N. Korableva<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Syktyvkar State University named after Pitirim Sorokin, Syktyvkar, Russia

<sup>2</sup> Republican Infectious Diseases Hospital, Republic of Komi, Syktyvkar, Russia

### Резюме

**Цель:** проанализировать клинико-эпидемиологические особенности течения коклюшной инфекции у детей различных возрастных групп с учётом вакцинального статуса. Работа направлена на повышение настороженности педиатров первичного звена, а также актуализацию подходов к профилактике и ревакцинации.

**Материалы и методы:** в работе приведены данные ретроспективного анализа архивной медицинской документации детей от 0 до 18 лет, госпитализированных Республиканскую инфекционную больницу г. Сыктывкара, с подтвержденным диагнозом «Коклюш» за 2019–2023 гг. Диагноз верифицировался с использованием бактериологического метода, серологического исследования и полимеразной цепной реакции.

**Математический анализ** полученных данных проводился с помощью пакета статистических программ BioStat версия 6 (Analyst Soft Inc, США) и программы Microsoft Excel 2.0. Для сравнения средних значений использован критерий Вилкоксона.

**Результаты:** за последние два десятилетия в Республике Коми отмечена устойчивая тенденция к росту заболеваемости коклюшем. Наибольшую эпидемиологическую уязвимость, максимальный уровень заболеваемости продемонстрировали дети первого года жизни. Выявлены возрастные пики заболеваемости среди вакцинированных детей (в возрасте до 1 года, 6–7 и 11–13 лет), что может быть связано с угасанием поствакцинального иммунитета и недостаточным охватом вакцинацией.

**Заключение:** эпидемиологическая реальность современного этапа — тенденция к росту заболеваемости коклюшем даже в странах с высоким уровнем охвата вакцинацией и современными методами диагностики.

В статье обосновывается необходимость вакцинации женщин против коклюша в период беременности для защиты детей в первые месяцы после рождения и актуализация регионального календаря профилактических прививок с ревакцинацией против коклюша в 6 и 14 лет.

**Ключевые слова:** коклюш, дети, заболеваемость, эпидемиологические характеристики, госпитализация.

### Abstract

**Objective:** to analyze the clinical and epidemiological features of the course of pertussis infection in children of various age groups taking into account vaccination status. The work is aimed at raising the vigilance of primary care pediatricians, as well as updating approaches to prevention and revaccination.

**Materials and Methods:** The work presents data of a retrospective analysis of archival medical documentation of children from 0 to 18 years old, hospitalized at the Republican Infectious Diseases Hospital of Syktyvkar, with a confirmed diagnosis of pertussis for the period 2019–23. The diagnosis was verified using a bacteriological method, serological study, and polymerase chain reaction.

**Mathematical analysis** of the obtained data was carried out using the BioStat version 6 statistical software package (Analyst Soft Inc, USA). For comparison of mean values, the Wilcoxon test was used.

**Results.** Over the past two decades in the Komi Republic, a stable trend of increasing pertussis incidence has been noted. The greatest epidemiological vulnerability, the highest level of incidence, was demonstrated by children in the first year of life. Age-related incidence peaks were identified among vaccinated children (at ages under 1 year, 6–7 and 11–13 years), which may be associated with waning post-vaccination immunity and insufficient vaccination coverage.

**Conclusion.** The epidemiological reality of the current stage is the trend toward an increase in pertussis incidence even in countries with high vaccination coverage and modern diagnostic methods. The importance of cocoon vaccination against pertussis during pregnancy is substantiated, and the updating of the regional immunization schedule with revaccination against pertussis at 6 and 14 years is actualized.

**Key words:** pertussis, children, incidence, epidemiological characteristics, hospitalization.

## Введение

«Непобедимость» коклюша — не фигура речи, на современном этапе это эпидемиологическая реальность: инфекция не исчезла ни в странах с высоким уровнем охвата вакцинацией, ни в тех регионах, где внедрены современные диагностические технологии. В Российской Федерации в 2023 г. было зарегистрировано 52 783 случая коклюша (показатель заболеваемости составил 35,98 на 100 тысяч населения, что в 16,4 раза выше уровня заболеваемости в 2022 г. (2,2 на 100 тыс. населения) [1]. Наблюдаемая в последние годы тенденция роста случаев коклюшной инфекции связана как с накоплением неиммунной прослойки населения, так и с улучшением выявления заболевших коклюшем, в том числе с легкими и средней тяжести формами заболевания, в связи с более широким применением молекулярного метода его диагностики (ПЦР-диагностики), которые ранее практически не выявлялись [1]. К тому же нельзя недооценивать факт постепенного угасания поствакцинального иммунитета, сформированного инаktivированными вакцинами, к подростковому и взрослому возрасту: в крупном сероэпидемиологическом исследовании, проведённом на территории России, было установлено, что наивысшие концентрации антител класса IgG к *Bordetella pertussis* наблюдаются у детей в возрасте до 5 лет, а к 6—9 годам их уровень существенно снижается [2]. Именно угасание поствакцинального иммунитета становится одной из причин увеличения заболеваемости коклюшем среди подростков и взрослых, что подтверждено данными, полученными в других исследованиях [3]. У детей старшего возраста и подростков коклюш часто остаётся нераспознанным, нередко протекает атипично, и единственным проявлением болезни может быть длительный кашель [4]. Это приводит к высокому риску распространения инфекции, в том числе в наиболее уязвимой группе — детей первого года жизни.

**Цель исследования** — проанализировать клинико-эпидемиологические особенности течения данной инфекции у детей различных возрастных групп и статус вакцинации для повышения настороженности педиатров первичного звена при обращении за медицинской помощью длительно кашляющих детей, актуализации путей профилактики коклюша.

## Задачи исследования

1. Изучить клинико-эпидемиологические особенности течения коклюшной инфекции у детей в разных возрастных группах.
2. Определить возрастные пики заболеваемости среди вакцинированных детей и возможные причины их формирования.

## Материалы и методы исследования

Проведен ретроспективный анализ архивной медицинской документации. В исследование включены 42 истории болезни пациентов, госпитализированных в Республиканскую инфекционную больницу (РИБ) Республики Коми (РК) с диагнозом «Коклюш» за 2019—2023 гг.

Критерии включения в исследование: возраст 0—18 лет (17 лет 11 месяцев 29 дней), подтвержденный клинически и лабораторно (выделение культуры возбудителя при бактериологическом исследовании или ДНК возбудителя при молекулярно-генетическом исследовании, а также выявление специфических антител при серологическом исследовании в иммуноферментном анализе) диагноз коклюшной инфекции. Пациенты разделены на 5 групп в зависимости от возраста: первая группа — от 0 до 365 дней (младенческий период), вторая группа — от 1 до 2 лет (период раннего детского возраста), третья группа — от 3 до 6 лет (дошкольный период), четвертая — от 7 до 14 лет (младший и старший школьный периоды), пятая — от 15 до 17 лет включительно (подростковый период).

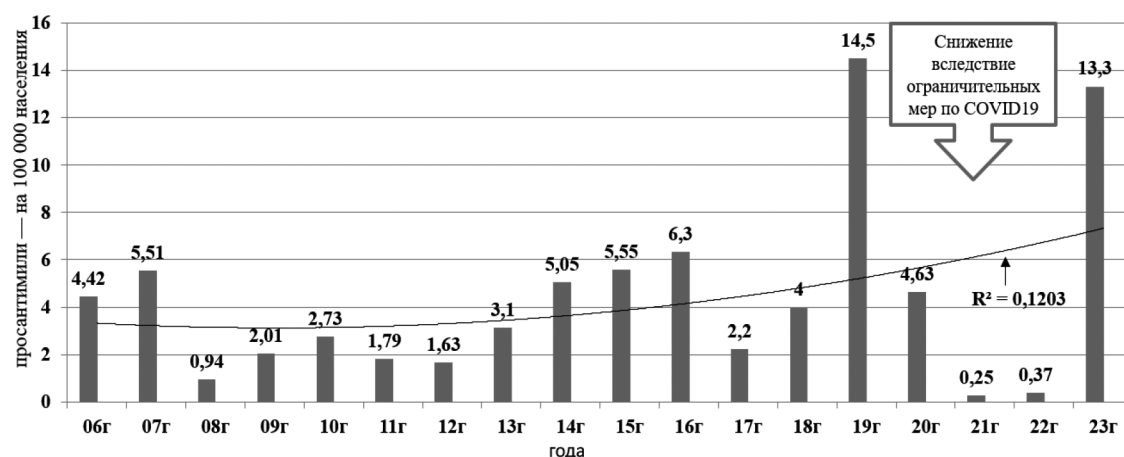
Анализируемые данные: анамнез заболевания (количество дней от начала заболевания до госпитализации, симптомы появления болезни и их динамика), эпидемиологический анамнез (наличие контакта, место контакта, статус вакцинации), данные клинического и лабораторно-инструментального обследования, коморбидность, проводимая терапия. Изучены данные заболеваемости коклюшем в Республике Коми за 2006—2023 гг. по форме № 2 годовых отчетов и Государственных докладов «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в РК в 2006—2024 гг.».

Математический анализ полученных данных проводился с помощью пакета статистических программ BioStat версия 6 (Analyst Soft Inc, США) и программы Microsoft Excel 2.0. При представлении результатов статистического анализа качественные признаки выражались в абсолютных числах и с указанием долей. В описательной статистике показатели представлены в виде медианы и первого и третьего квартилей Med [Q1;Q3]. Для сравнения средних значений использован критерий Вилкоксона. Критерием статистической значимости получаемых выводов мы считали общепринятую в медицине величину  $p < 0,05$ .

## Результаты исследования

Заболеваемость коклюшем в республике Коми за 18-летний период представлена на рисунке 1. Линия тренда (полиномиальная аппроксимация) указывает на незначительный общий рост заболеваемости ( $R^2 = 0,1203$ ).





**Рис. 1.** Заболеваемость коклюшем в Республике Коми в 2006 – 2023 гг. на 100 тысяч населения по данным формы № 2 государственных докладов «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в РК в 2007 – 2024 гг.» (COVID19 – острая респираторная инфекция, вызываемая коронавирусом SARS-CoV-2)

Средний уровень заболеваемости коклюшем по возрастным группам за последние 5 лет в Республике Коми представлен на рисунке 2.

Максимальный уровень заболеваемости отмечен в возрастной группе младенческого возраста. Во всех остальных возрастных периодах заболеваемость коклюшем в среднем в 2 раза ниже, более выраженный подъем зафиксирован в возрасте 7, а также 10 – 14 лет.

Рисунок 3 иллюстрирует уровень заболеваемости коклюшем по возрастам среди вакцинированного населения Республики Коми. Максимальный показатель зарегистрирован в возрасте 7 лет.

Особенности эпидемиологического анамнеза и характер оказания медицинской помощи представлены в таблице 1.

Клинические проявления течения коклюша в исследуемых группах продемонстрированы на рисунке 4. В клинической картине коклюша преобладали спазматический кашель и катаральный синдром, который проявлялся в виде насморка, слезотечения, гиперемии зева. Частота приступов кашля в течение суток: в группе 0 – 1 год – 9 [5,0;10,0], в группе 1 – 2 года – 6,5 [5;10,3], в группе 3 – 6 лет – 8 [5,8;11,3], в группе 7 – 14 лет – 5 [4,0;5,0], в группе 15 – 17 лет – 8 [5,5;9,0]. Длительность судорожных приступов кашля составила в группе 0 – 1 год – 10 [5,0;12,0] сут, в группе 1 – 2 года – 6 [5,3;8,5] сут, в группе 3 – 6 лет – 12 сут [7,0;17,0], в группе 7 – 14 лет – 13 сут [8,0;18,0], в группе 15 – 17 лет – 8 сут [5,0;11,0].

В отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) находился 1 (5,9%) пациент из группы



**Рис. 2.** Средняя заболеваемость коклюшем по Республике Коми за 5 лет (2019 – 2023 гг.) на 100 тысяч населения данного возраста

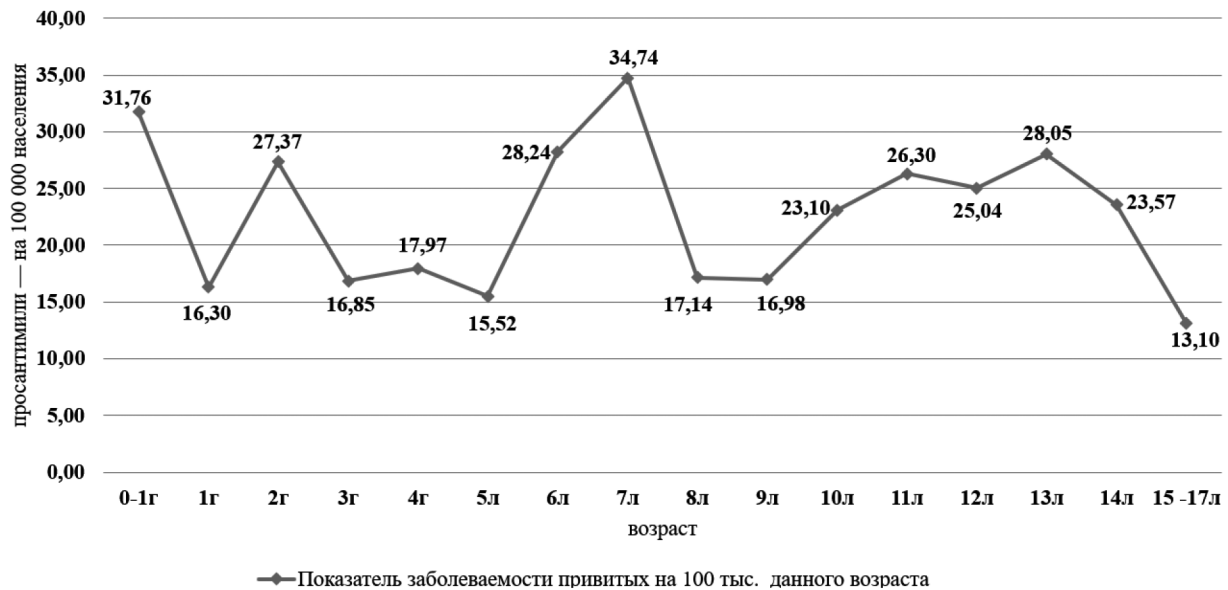


Рис. 3. Заболеваемость коклюшем у привитого населения в Республике Коми в 2006 – 2023 гг. на 100 тыс. населения данного возраста

Таблица 1

**Сравнительная характеристика течения и организации медицинской помощи пациентам с коклюшем в зависимости от возраста**

Оцениваемый признак		Группы пациентов в зависимости от возраста (годы)				
		0 – 1	1 – 5	3 – 6	7 – 14	15 – 17
Вакцинированы от коклюша, п/%	п/%	1 (5,8)	1 (20,0)	3 (42,8)	3 (50,0)	5 (71,4)
Наличие подтвержденного контакта с больным коклюшем, п/%	п/%	14 (82,4)	1 (20,0)	3 (42,8)	2 (33,3)	4 (57,1)
		Характер оказания медицинской помощи				
Госпитализированы по направлению из поликлиники, %	п/%	9 (52,9)	3 (60,0)	4 (57,2)	2 (33,3)	2 (28,6)
Госпитализированы путем самообращения, %	п/%	7 (17,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (33,3)	3 (42,8)
Госпитализированы бригадой Территориального центра медицины катастроф, %	п/%	5 (29,4)	2 (40,0)	3 (42,8)	2 (33,3)	2 (28,6)
Количество дней от начала заболевания до госпитализации Med [Q1;Q3]	в днях	9 [7,0;14,0]	10 [8,0;10,0]	18 [6,0;24,0]	19 [6,3;22,5]	16 [10,0;19,0]
Длительность госпитализации Med [Q1;Q3]	в днях	8,5 [7,0;12,3]	7,5 [6,5;8,3]	5 [4,5;6,5]	5,5 [3,5;6,8]	6 [6,0;8,5]

0 – 1 год с проявлениями дыхательной недостаточности, апноэ, получавший инвазивную респираторную поддержку.

Бактериологическое исследование было проведено в 100,0% случаев ( $n = 42$ ): результат был положительным у 30,9% ( $n = 13$ ) пациентов. У 35,7% ( $n = 15$ ) диагноз был подтвержден методом серологического анализа, у 33,0% ( $n = 14$ ) пациентов – методом полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Показатели общего анализа крови (уровень лейкоцитов и лимфоцитов) в динамике у пациен-

тов исследуемых групп суммированы в таблицах 2 и 3.

Медианные показатели уровня лейкоцитов превышали референсные значения в возрастных группах дошкольного и школьного возраста. Во всех возрастах в динамике отмечено снижение уровня лейкоцитов крови. Медианные значения относительного уровня лимфоцитов в динамике нарастали во всех исследуемых группах, а абсолютный уровень продемонстрировал рост у детей раннего и школьного возраста, при этом не пре-

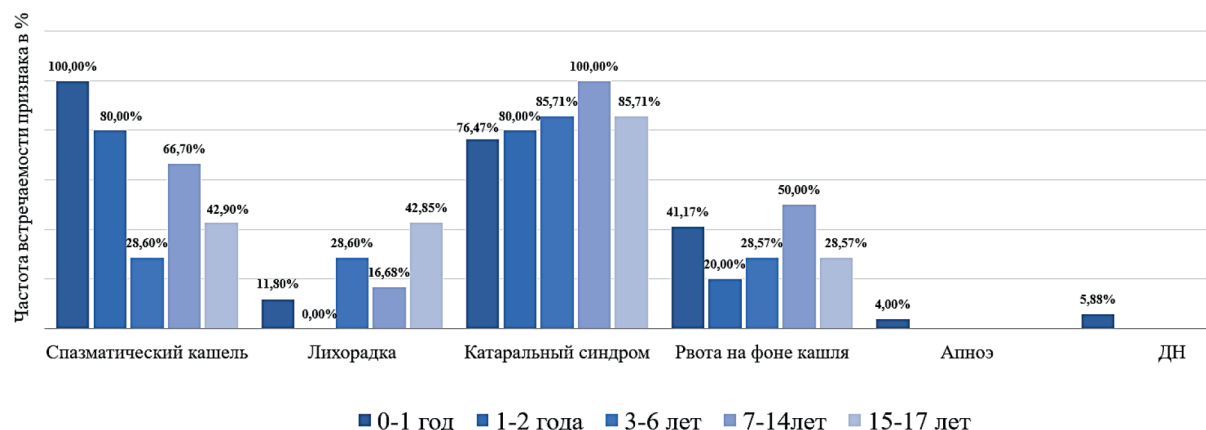


Рис. 4. Клинические проявления коклюша (% относительной величины встречаемости) в исследуемых группах (ДН — дыхательная недостаточность)

Таблица 2

**Уровень лейкоцитов (абсолютные значения,  $\times 10^9/\text{л}$ ) общего анализа крови пациентов исследуемых групп с коклюшной инфекцией (Median [Q1; Q3])**

Исследуемые группы	Уровень лейкоцитов при поступлении Med [Q1;Q3]	Уровень лейкоцитов при выписке Med [Q1;Q3]	p
0 – 1	11,4 [17,3;27,7]	9,9 [11,7;24,5]	0,003
1 – 2	17,2 [12,8;22,5]	15,6 [13,1;17,3]	0,03
3 – 6	12,7 [7,5;15,6]	10,6 [10,0;11,8]	0,01
7 – 14	13,2 [4,5;5,1]	6,9 [6,1;11,3]	0,125
15 – 17	8,8 [8,7;13,2]	7,2 [6,7;9,3]	0,02

Таблица 3

**Уровень лимфоцитов (абсолютные значения,  $\times 10^9/\text{л}$  и относительные значения, %) общего анализа крови пациентов исследуемых групп с коклюшной инфекцией (Median [Q1; Q3])**

Исследуемые группы	Уровень лимфоцитов при поступлении Med [Q1;Q3]		Уровень лимфоцитов при выписке Med [Q1;Q3]		p
	Абсолютное значение	Относительное значение	Абсолютное значение	Относительное значение	
0 – 1	4,6 [8,1;18,8]	68 [58,0;71,0]	4,4 [5,8;11,6]	69 [62,5;77,0]	0,01
1 – 2	7,1 [6,5;10,6]	50 [49,0;62,0]	9,5 [8,5;10,8]	62 [60,0;69,0]	0,06
3 – 6	5,0 [3,3;5,5]	45 [33,5;52,0]	4,8 [4,8;5,7]	50,5 [50,2;50,7]	0,6
7 – 14	4,1 [3,2;11,2]	40 [25,8;58,0]	4,5 [2,7;5,2]	60 [45,0;64,0]	0,02
15 – 17	2,8 [2,4;4,3]	27 [24,3;35,0]	2,8 [2,1;3,6]	37 [27,5;54,0]	0,375

высив референсных значений ни в одной группе пациентов.

Рентгенография легких в прямой проекции проведена всем пациентам (100,0%) с целью выявления и исключения осложнений. Патологические изменения в виде усиления бронхолегочного ри-

сунка, снижения пневматизации в различных отделах легких и инфильтративных изменений легких выявлены у 76,0% пациентов.

Антибактериальная терапия (старт — макролиды) была назначена всем пациентам раннего и подросткового возраста, в остальных возрастных

группах отмечена в среднем в  $85,3 \pm 2,5\%$ . Противокашлевые средства центрального действия назначались пациентам всех групп, преимущественно у детей раннего возраста (100,0%), в остальных группах в среднем в  $71,1 \pm 10,4\%$ . Ингаляционные глюкокортикостероиды применялись преимущественно у детей раннего возраста. Системные глюкокортикостероиды использованы у одного пациента, находившегося в условиях ОРИТ. У детей первых 3 лет жизни использовались препараты рекомбинантного интерферона альфа-2b.

### Обсуждение

За 18-летний период заболеваемость коклюшем в Республике Коми в целом имеет тенденцию к росту. Снижение в 2021–2022 гг. связано с введением ограничительных мер в связи с пандемией COVID-19. После отмены карантина и других противоэпидемических мер в 2023 г. зафиксирован подъем заболеваемости. Максимальный уровень заболеваемости отмечен в младенческом периоде, что согласуется с данными исследований, проведенных как в России [5, 6], так и за рубежом [7, 8]. Дети первого года жизни, в том числе новорожденные, по-прежнему остаются в группе риска возрастной группой, что связано с недостаточным уровнем иммунизации [5].

Среди привитых против коклюша отмечены 3 возрастных пика заболеваемости — первый год жизни, 6–7 и 11–13 лет. Пик в возрасте 6–7 лет, вероятно, связан с ослаблением поствакцинального иммунитета. Данный вывод подтверждается результатами российских исследований [1, 6, 10, 11], в которых обосновано, что вакцинация не исключает заболеваемости коклюшем и объясняется возможным снижением иммунитета с течением времени, а также несоблюдением полного курса вакцинации. Это диктует необходимость повышения охвата вакцинацией и введение ревакцинации детей позднего дошкольного возраста, особенно в условиях циркуляции возбудителя в популяции [6, 10, 11].

Результаты нашего исследования показали значимые различия в эпидемиологических характеристиках и анамнезе заболевания у детей разных возрастных групп. Дети первого года жизни демонстрируют наибольшую уязвимость к заболеванию [5]. Уровень охвата вакцинацией в данной группе равен 5,8%, что объясняется неполным курсом вакцинации и подтверждается данными других исследователей [5, 10, 12]. У младенцев и детей раннего возраста отмечена высокая частота контакта в семье, однако ретроспективный анализ данных ограничил идентификацию источника заражения. Данные других исследований подтверждают инфицирование возбудителем коклюша детей данных возрастных групп от родителей или старших братьев и сестер [13, 14].

В половине случаев дети с подозрением на коклюш госпитализировались по направлению участковых педиатров, путем самообращения — дети старшей возрастной группы. Госпитализация бригадой территориального центра медицины катастроф (от 29,4% до 42,8%) значимо в возрастных группах не различалась. Преимущественно госпитализация была поздней — более чем через 7 сут с начала заболевания, это согласуется с данными исследования с подобным дизайном [15]. По данным Brosio F. et al. (2020), самый высокий уровень госпитализации демонстрируют дети первого года, и почти 20% госпитализаций приходится на возраст 5–14 лет [16]. Это согласуется с полученными нами данными — 50% госпитализированных составили дети первого года жизни. В нашем исследовании госпитализация в ОРИТ потребовалась 1 пациенту (младенческого возраста), что свидетельствует о более тяжелом течении болезни в данной возрастной группе вследствие морфофункциональной незрелости дыхательной системы [17].

Классическими проявлениями коклюша являются спазматический кашель и катаральный синдром [18, 19]. Подобные результаты получены и в нашем исследовании. Катаральный синдром преобладал у детей старшей возрастной группы, которая показала меньший процент спазматического кашля. Возможно, в связи с вакцинацией и зрелостью дыхательной системы коклюш у подростков и взрослых чаще протекает атипично [20].

Диагностический подход был многокомпонентным: бактериологическое исследование проводилось абсолютно всем пациентам, однако положительный результат выявлен лишь в 30,9% случаев, что согласуется с данными других авторов о снижении диагностической ценности данного метода при позднем обращении и начале терапии [12]. Более высокой информативностью отличались серологический метод (35,7%) и ПЦР (33,0%). Чтобы повысить общую выявляемость заболевания, необходимо использование нескольких методов диагностики [21, 22]. Анализ динамики общего анализа крови показал повышение медианных значений лейкоцитов в группах дошкольного и школьного возраста, при этом во всех возрастных группах отмечено снижение значений в динамике, что отражает эффект от проводимой терапии [13]. Рост относительного и абсолютного уровня лимфоцитов указывает на типичный для коклюшной инфекции лимфоцитоз, что отмечают и другие авторы [9, 13]. Данные рентгенографического исследования подтверждают высокую частоту поражения лёгких у детей с коклюшем, особенно в младшей возрастной группе, у подростков и детей старшего возраста рентгенологические изменения, как правило, менее выражены [23]. Медикаментозная терапия коклюша в исследуемых группах в целом не раз-



личалась и соответствовала рекомендациям профессиональных сообществ [18, 23, 24]. Применение интерферонов при коклюше обусловлено необходимостью усиления противовирусной защиты и снижения риска осложнений в катаральный период. Ингаляционные глюкокортикостероиды уменьшают воспалительный отёк и гиперреактивность дыхательных путей, что способствует снижению выраженности кашлевых приступов и профилактике обструктивных осложнений.

### Заключение

За последние два десятилетия в Республике Коми отмечена тенденция к росту заболеваемости коклюшем. Наибольшую эпидемиологическую восприимчивость демонстрируют дети первого года жизни, преимущественно непривитые или не завершившие курс вакцинации. Дети первого года жизни переносят заболевание тяжелее, с развитием осложнений и более длительной госпитализацией. Уязвимость данной возрастной группы доказывает необходимость вакцинации против коклюша на пренатальном этапе для защиты детей в первые месяцы после рождения. Атипичная клиника коклюша у детей старшей возрастной группы диктует необходимость настороженности участковой службы в плане обследования длительно кашляющих детей на коклюш. Считаю необходимым актуализацию регионального календаря профилактических прививок с ревакцинацией против коклюша в 6 и 14 лет.

### Литература

1. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2023 году» [Электронный ресурс] / Роспотребнадзор. — М., 2023. — Режим доступа: [https://www.rosпотребнадзор.ru/documents/details.php?ELEMENT\\_ID=27779](https://www.rosпотребнадзор.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=27779) (дата обращения: 30.05.2025)
2. Зайцев, Е.М. Гуморальный противококлюшный иммунитет и распространённость коклюша в популяции / Е.М. Зайцев [и др.] // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. — 2009. — Т. 86, № 1. — С. 56–58.
3. Таточенко, В.К. Коклюш — недоуправляемая инфекция / В.К. Таточенко // Вопросы современной педиатрии. — 2014. — Т. 13, № 2. — С. 78–82. doi:10.15690/vsp.v13i2.975
4. Ren J., Huang Z., Tian J., Li Z., Shen S., Yan H., Wang N., Hu J., Ma X., Ma Z., Liu J., Lu Y., Sun X. Evaluation of Pre-School Pertussis Booster Vaccination in Shanghai, China: A Cost-Effectiveness Analysis // *Vaccine*. — 2024. — Vol. 42, No. 21. — Article 126162. — DOI: 10.1016/j.vaccine.2024.126162.
5. Бобровицкая, А.И. Клинико-эпидемиологические особенности коклюша у детей в условиях неполного охвата вакцинацией / А.И. Бобровицкая [и др.] // АИ. — 2015. — № 1. — С. 61–66.
6. Паньков, А.С. Клинико-эпидемиологические особенности коклюша у детей, не получивших вакцинацию / А.С. Паньков, Н.Б. Денисюк, О.В. Кайкова // Актуальная инфектология. — 2015. — № 4 (9). — С. 110.
7. Wang Y., et al. Global, regional, and national epidemiology of pertussis in children from 1990 to 2021 // *Vaccine*. — 2025. — Vol. 61. — P. 127378. — DOI: 10.1016/j.vaccine.2025.127378.
8. Leontari K., Lianou A., Tsantes A.G., Filippatos F., Iliodromiti Z., Boutsikou T., Paliatsou S., Chaldoupis A.E., Ioannou P., Mpakosi A., Iacovidou N., Sokou R. Pertussis in Early Infancy: Diagnostic Challenges, Disease Burden, and Public Health Implications amidst the 2024 Resurgence, with Emphasis on Maternal Vaccination Strategies // *Vaccines* (Basel). — 2025. — Vol. 13, No. 3. — Article 276. — DOI: 10.3390/vaccines13030276.
9. Богвилене, Я.А. Коклюш у детей: клинико-эпидемиологические особенности, возможности вакцинопрофилактики / Я.А. Богвилене [и др.] // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. — 2021. — Т. 20, № 6. — С. 56–62.
10. Тимофеева, Т.В. Особенности поствакцинального иммунитета к коклюшу у детского населения г. Липецка, новые возможности управления инфекцией / Т.В. Тимофеева, Э.Г. Гоогер, Н.М. Фатина // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. — 2019. — Т. 18, № 3. — С. 60–64.
11. Субботина, К.А. Эпидемиологическое обоснование к изменению стратегии и тактики специфической профилактики коклюша в современных условиях / К.А. Субботина [и др.] // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. — 2019. — Т. 18, № 2. — С. 27–33.
12. Stein-Zamir C., Lempert I., Shoob H., Abramson N., Edri A. Pertussis outbreak mainly in unvaccinated young children in ultra-orthodox Jewish groups, Jerusalem, Israel 2023 // *Eurosurveillance*. — 2023. — Vol. 28, No. 38. — Article 2300474. — DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2023.28.38.2300474.
13. Никольская, М.В. Клинико-эпидемиологические особенности коклюша у госпитализированных детей / М.В. Никольская [и др.] // Вестник Пензенского государственного университета. — 2019. — № 4(28). — С. 61–64.
14. Fry N.K., Campbell H., Amirthalingam G. JMM Profile: Bordetella pertussis and whooping cough (pertussis): still a significant cause of infant morbidity and mortality, but vaccine-preventable // *Journal of Medical Microbiology*. — 2021. — Vol. 70, No. 10. — Article 001442. — DOI: 10.1099/jmm.0.001442.
15. Попова, О.П. Клиническая характеристика коклюша у детей разного возраста в период эпидемического подъема заболеваемости в Москве / О.П. Попова, Л.Н. Мазанкова, С.В. Бунин // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2021. — Т. 26, № 2. — С. 76–81. — DOI: 10.17816/EID40366.
16. Brosio F., Kuhdari P., Cocchio S., Stefanati A., Baldo V., Gabutti G. Impact of Pertussis on the Italian Population: Analysis of Hospital Discharge Records in the Period 2001–2014 // *International Journal of Infectious Diseases*. — 2020. — Vol. 91. — P. 143–148. — DOI: 10.1016/j.ijid.2019.10.027.
17. Mohamed T.J., Fong S.M., Nadarajaw T., Choo C.M., Yussuff N.K.N., Nachiappan J.P., Chan K.C., Koh M.T., Amran F., Hashim R., Jabar K.A., Teh C.S.J., Macina D., Ibrahim H.M. Burden of Pertussis among Young Infants in Malaysia: A Hospital-Based Surveillance Study // *Vaccine*. — 2022. — Vol. 40, No. 35. — P. 5241–5247. — DOI: 10.1016/j.vaccine.2022.07.019.
18. Маслянинова, А.Е. Клинико-эпидемиологические аспекты коклюша у детей / А.Е. Маслянинова [и др.] // Международный научно-исследовательский журнал. — 2024. — № 7 (145). — С. 25. doi:10.60797/IRJ.2024.145.169
19. Mi Y.M., Deng J.K., Zhang T., Cao Q., Wang C.Q., Ye S., Chen Y.H., He H.Q., Wu B.B., Liu Y., Zeng M., Li W., Wu F., Xu H.M., Zhao S.Y., Liu G., Hua W., Xu D., Bai G.N., Yang Y., Huang L.S., Chen Y.P., Yao K.H., Shao Z.J., Hua C.Z. Expert Consensus for Pertussis in Children: New Concepts in Diagnosis and Treatment // *World Journal of Pediatrics*. — 2024. — Vol. 20, No. 12. — P. 1209–1222. — DOI: 10.1007/s12519-024-00848-5.
20. Mengyang G., Yahong H., Qinghong M., Wei S., Kaihu Y. Resurgence and Atypical Patterns of Pertussis in China

// Journal of Infection. — 2024. — Vol. 88, No. 4. — Article 106140. — DOI: 10.1016/j.jinf.2024.106140.

21. Каплина Т.А. Проблемы клинико-лабораторной диагностики коклюша у детей / Т.А. Каплина [и др.] // Педиатр. — 2010. — Vol. 1, No 2. — P. 55–60.

22. Hu Y., Shi W., Meng Q., Yuan L., Gao W., Wang L., Yao K. Detection of *Bordetella* spp. in Children with Pertussis-Like Illness from 2018 to 2024 in China // Journal of Infection. — 2024. — Vol. 89, No. 3. — Article 106222. — DOI: 10.1016/j.jinf.2024.106222.

23. Информационное письмо ФМБА России «О необходимости улучшения диагностики и совершенствования вакцинопрофилактики коклюша», 2025 [Электронный ресурс] / ФМБА России. — М., 2025. — Режим доступа: <http://niidi.ru/dotAsset/a71462fd-3fb9-4b02-b492-6c26aa1d18a4.docx> (дата обращения: 30.05.2025).

24. Бабаченко, И.В. Коклюш у детей / И.В. Бабаченко [и др.]. — М.: Комментарий, 2014. — 176 с.

## References

1. State Report "On the State of Sanitary and Epidemiological Well-Being of the Population in the Russian Federation in 2023" [Electronic Resource] / Rospotrebnadzor. — Moscow, 2023. — Access mode: [https://www.rospotrebnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT\\_ID=27779](https://www.rospotrebnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=27779) (accessed: 30.05.2025).

2. Zaitsev E.M., Mazurova I.K., Krasnoproshina L.I., Astakhova T.I., Zakharova N.S. Humoral Anti-Pertussis Immunity and the Prevalence of Pertussis in the Population // Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology. — 2009. — Vol. 86, No 1. — P. 56–58.

3. Tatochenko V.K. Pertussis — an Uncontrollable Infection // Issues of Modern Pediatrics. — 2014. — Vol. 13, No 2. — P. 78–82. doi:10.15690/vsp.v13i2.975

4. Ren J., Huang Z., Tian J., Li Z., Shen S., Yan H., Wang N., Hu J., Ma X., Ma Z., Liu J., Lu Y., Sun X. Evaluation of Pre-School Pertussis Booster Vaccination in Shanghai, China: A Cost-Effectiveness Analysis // Vaccine. — 2024. — Vol. 42, No. 21. — Article 126162. — DOI: 10.1016/j.vaccine.2024.126162.

5. Bobrovitskaya A.I., Golubova T.F., Belomeria T.A., Akulshina N.V., Zakharova L.A., Zayats V.Yu. Clinical and Epidemiological Features of Pertussis in Children under Conditions of Incomplete Vaccination Coverage // AI. — 2015. — No. 1. — P. 61–66.

6. Pankov A.S., Denisjuk N.B., Kaikova O.V. Clinical and Epidemiological Features of Pertussis in Children Who Did Not Receive Vaccination // Current Infectiology. — 2015. — No. 4 (9). — P. 110.

7. Wang Y., et al. Global, regional, and national epidemiology of pertussis in children from 1990 to 2021 // Vaccine. — 2025. — Vol. 61. — P. 127378. — DOI: 10.1016/j.vaccine.2025.127378.

8. Leontari K., Lianou A., Tsantes A.G., Filippatos F., Iliodromiti Z., Boutsikou T., Paliatsou S., Chaldoupis A.E., Ioannou P., Mprakosi A., Iacovidou N., Sokou R. Pertussis in Early Infancy: Diagnostic Challenges, Disease Burden, and Public Health Implications amidst the 2024 Resurgence, with Emphasis on Maternal Vaccination Strategies // Vaccines (Basel). — 2025. — Vol. 13, No. 3. — Article 276. — DOI: 10.3390/vaccines13030276.

9. Bogvilene Ya.A., Martynova G.P., Evreimova S.V., Komarova B.L., Karasev A.V. Pertussis in Children: Clinical and Epidemiological Features, Possibilities of Vaccine Prophylaxis // Epidemiology and Vaccine Prophylaxis. — 2021. — Vol. 20, No 6. — P. 56–62.

10. Timofeeva T.V., Googe E.G., Fatina N.M. Features of Post-Vaccination Immunity to Pertussis in the Child Population

of Lipetsk, New Possibilities for Infection Control // Epidemiology and Vaccine Prophylaxis. — 2019. — Vol. 18, No 3. — P. 60–64.

11. Subbotina K.A., Feldblyum I.V., Kochergina E.A., Lehtina N.A. Epidemiological Justification for Changing the Strategy and Tactics of Specific Pertussis Prophylaxis in Modern Conditions // Epidemiology and Vaccine Prophylaxis. — 2019. — Vol. 18, No 2. — P. 27–33.

12. Stein-Zamir C., Lempert I., Shoob H., Abramson N., Edri A. Pertussis outbreak mainly in unvaccinated young children in ultra-orthodox Jewish groups, Jerusalem, Israel 2023 // Eurosurveillance. — 2023. — Vol. 28, No. 38. — Article 2300474. — DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2023.28.38.2300474.

13. Nikolskaya M.V., Kurmaeva D.Yu., Soldatkina A.E., Timofeev D.M. Clinical and Epidemiological Features of Pertussis in Hospitalized Children // Bulletin of Penza State University. — 2019. — No. 4 (28). — P. 61–64.

14. Fry N.K., Campbell H., Amirthalingam G. JMM Profile: *Bordetella pertussis* and whooping cough (pertussis): still a significant cause of infant morbidity and mortality, but vaccine-preventable // Journal of Medical Microbiology. — 2021. — Vol. 70, No. 10. — Article 001442. — DOI: 10.1099/jmm.0.001442.

15. Popova O.P., Mazankova L.N., Bunin S.V. Clinical characteristics of pertussis in children of different ages during the epidemic rise of morbidity in Moscow. Epidemiology and Infectious Diseases. 2021;26(2):76-81. DOI: 10.17816/EID40366.

16. Brosio F., Kuhdari P., Cocchio S., Stefanati A., Baldo V., Gabutti G. Impact of Pertussis on the Italian Population: Analysis of Hospital Discharge Records in the Period 2001–2014 // International Journal of Infectious Diseases. — 2020. — Vol. 91. — P. 143–148. — DOI: 10.1016/j.ijid.2019.10.027.

17. Mohamed T.J., Fong S.M., Nadarajaw T., Choo C.M., Yusoff N.K.N., Nachiappan J.P., Chan K.C., Koh M.T., Amran F., Hashim R., Jabar K.A., Teh C.S.J., Macina D., Ibrahim H.M. Burden of Pertussis among Young Infants in Malaysia: A Hospital-Based Surveillance Study // Vaccine. — 2022. — Vol. 40, No. 35. — P. 5241–5247. — DOI: 10.1016/j.vaccine.2022.07.019.

18. Maslyaninova A.E., Akhmedova N.Yu., Kulikov S.V., Jimbeev S.A., Baranov B.M., Litvinov V.A., Aubekirov A.R., Arakelyan R.S. Clinical and Epidemiological Aspects of Pertussis in Children // International Scientific Research Journal. — 2024. — No. 7 (145). — P. 25. doi:10.60797/IRJ.2024.145.169

19. Mi Y.M., Deng J.K., Zhang T., Cao Q., Wang C.Q., Ye S., Chen Y.H., He H.Q., Wu B.B., Liu Y., Zeng M., Li W., Wu F., Xu H.M., Zhao S.Y., Liu G., Hua W., Xu D., Bai G.N., Yang Y., Huang L.S., Chen Y.P., Yao K.H., Shao Z.J., Hua C.Z. Expert Consensus for Pertussis in Children: New Concepts in Diagnosis and Treatment // World Journal of Pediatrics. — 2024. — Vol. 20, No. 12. — P. 1209–1222. — DOI: 10.1007/s12519-024-00848-5.

20. Mengyang G., Yahong H., Qinghong M., Wei S., Kaihu Y. Resurgence and Atypical Patterns of Pertussis in China // Journal of Infection. — 2024. — Vol. 88, No. 4. — Article 106140. — DOI: 10.1016/j.jinf.2024.106140.

21. Kaplina T.A., Timchenko V.N., Tseneva G.Ya., Ivanova R.A., Kurova N.N., Khovayko E.K., Yrv N., Tikhonova M.V. Problems of Clinical and Laboratory Diagnosis of Pertussis in Children // Pediatr. — 2010. — Vol. 1, No 2. — P. 55–60.

22. Hu Y., Shi W., Meng Q., Yuan L., Gao W., Wang L., Yao K. Detection of *Bordetella* spp. in Children with Pertussis-Like Illness from 2018 to 2024 in China // Journal of Infection. — 2024. — Vol. 89, No. 3. — Article 106222. — DOI: 10.1016/j.jinf.2024.106222.

23. Information Letter of FMBA of Russia "On the Need to Improve Diagnosis and Enhance Vaccine Prophylaxis of Pertus-

sis", 2025 [Electronic Resource] / FMBA of Russia. — Moscow, 2025. — Access mode: <http://niidi.ru/dotAsset/a71462fd-3fb9-4b02-b492-6c26aa1d18a4.docx> (accessed: 30.05.2025).

24. Babachenko I.V., Kharit S.M., Kurova N.N., Tseneva G.Ya. Pertussis in Children. — Moscow: Kommentariy, 2014. — 176 p.

---

*Авторский коллектив:*

*Безденежных Мария Дмитриевна* — студентка 6 курса медицинского института Сыктывкарского государственного университета им. Питирима Сорокина; тел.: 8(8212)390-309, e-mail: bezdenezhnykh.masha1@gmail.com

*Делков Савелий Константинович* — студент 6 курса медицинского института Сыктывкарского государственного университета им. Питирима Сорокина; тел.: 8(8212)390-309, e-mail: savelydelkov@yandex.ru.

*Безуглая Татьяна Владимировна* — старший преподаватель кафедры педиатрии медицинского института Сыктывкарского государственного университета им. Питирима Сорокина, заместитель главного врача по лечебной работе Республиканской инфекционной больницы Республики Коми, главный внештатный специалист по инфекционным заболеваниям у детей Министерства здравоохранения Республики Коми, заслуженный врач РФ; тел.: 8(8212)71-00-02, e-mail: doctanja@rambler.ru

*Кораблева Наталья Николаевна* — заведующий кафедрой педиатрии медицинского института Сыктывкарского государственного университета им. Питирима Сорокина, д.м.н., доцент, главный внештатный специалист по медицинскому и фармацевтическому образованию Министерства здравоохранения Республики Коми; тел.: 8(8212)390-309, 8(8212)390-302, e-mail: kemcard@yandex.ru



## АССОЦИАЦИЯ ПОЛИМОРФИЗМА RS 9939609 ГЕНА FTO С РАЗВИТИЕМ ОЖИРЕНИЯ И САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С

А.А. Коклюшкина, М.С. Бохонов, И.Г. Ситников

Ярославский государственный медицинский университет, Ярославль, Россия

**Association of rs 9939609 polymorphism of the FTO gene with the development of obesity and type 2 diabetes mellitus in patients with chronic hepatitis C**

A.A. Koklyushkina, M.S. Bokhonov, I.G. Sitnikov  
Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia

### Резюме

В настоящее время актуальной проблемой клинической медицины является коморбидное течение заболеваний. Их профилактика и лечение обозначены Всемирной организацией здравоохранения как первоочередной проект XXI в. Коморбидность среди пациентов с HCV-инфекцией представляет особый интерес. Частота встречаемости её составляет около 63 %, и одна из причин развития коморбидной патологии — генетическая.

Цель: выявить роль полиморфизма гена rs9939609 FTO в развитии ожирения и сахарного диабета 2 типа у больных хроническим гепатитом С.

Материалы и методы: в исследовании принял участие 201 больной. В ходе работы больные разделены на 2 группы: основная — 101 больной хроническим гепатитом С, ожирением (ИМТ  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>) и сахарным диабетом 2 типа; группа сравнения — 100 пациентов с хроническим гепатитом С без ожирения (ИМТ  $< 30$  кг/м<sup>2</sup>) и сахарного диабета 2 типа. Диагностика хронической HCV-инфекции основывалась на выявлении специфических маркеров. Был проведен генетический анализ ДНК больных, проживающих в Ярославле. Геномную ДНК выделяли из венозной крови. Полиморфизм гена FTO (A23525T) тестировали с помощью ПЦР в режиме реального времени на приборе «iCycler iQ5» (BioRad) с комплектом реагентов «SNP-экспресс-РВ».

Результаты: при анализе распределения частот аллелей и генотипов гена FTO у больных основной группы и в группе сравнения были обнаружены статистически достоверные различия. Выявлено, что носительство аллеля Т, генотипов ТТ и АТ гена FTO больше у лиц с хроническим гепатитом С и сахарным диабетом 2 типа, ожирением (RR=1,06; 1,19; 0,05 соответственно,  $p < 0,05$ ). Носительство генотипов ТТ гена FTO достоверно ассоциировано с развитием сахарного диабета 2 типа у лиц с хроническим гепатитом С (RR=3,1;  $p < 0,05$ ).

Заключение: таким образом, в исследовании у больных хроническим гепатитом С выявлена ассоциация полиморфизма rs9939609 гена FTO с ожирением и сахарным диабетом 2 типа. Согласно полученным результатам, установлена связь с гомозиготным ТТ и гетерозиготным АТ генотипом в развитии сопутствующей коморбидной патологии.

**Ключевые слова:** хронический гепатит С, коморбидная патология, ожирение, сахарный диабет 2 типа, ген FTO.

### Abstract

Currently, an urgent problem in clinical medicine is the comorbid course of diseases. Their prevention and treatment are designated by WHO as a priority project of the 21st century. Comorbidity among patients with HCV infection is of particular interest. Its frequency is about 63 % and one of the reasons for the development of comorbid pathology is genetic.

**Objective** To identify the role of rs9939609 FTO gene polymorphism in the development of obesity and type 2 diabetes mellitus in patients with chronic hepatitis C.

**Materials and methods.** 201 patients participated in the study. During the study, the patients were divided into two groups: the main group consisted of 101 patients with chronic hepatitis C, obesity (BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>), and type 2 diabetes; the comparison group consisted of 100 patients with chronic hepatitis C without obesity (BMI  $< 30$  kg/m<sup>2</sup>) and type 2 diabetes. The diagnosis of chronic HCV infection was based on the identification of specific markers. A genetic analysis of the DNA of patients living in Yaroslavl was carried out. Genomic DNA was isolated from venous blood. The polymorphism of the FTO (A23525T) gene was tested using real-time PCR on an iCycler iQ5 (BioRad) device with a set of SNP-express-RV reagents.

**Results.** When analyzing the frequency distribution of alleles and genotypes of the FTO gene in patients with chronic hepatitis C and in the comparison group (patients with HCV without MS), statistically significant differences were found. It has been found that the carriage of the T allele, TT and AT genotypes of the FTO gene is more common in individuals with chronic hepatitis C and type 2 diabetes mellitus, and obesity (RR=1.06; 1.19; 0.05, respectively,  $p < 0.05$ ). Carriage of TT genotypes of the FTO gene is significantly associated with the development of type 2 diabetes mellitus in individuals with chronic hepatitis C (RR=3.1;  $p < 0.05$ ).

**Conclusion.** Thus, a study in patients with chronic hepatitis C revealed an association of the rs9939609 polymorphism of the FTO gene with obesity and type 2 diabetes mellitus. According to the results obtained, a link has been established with homozygous TT and heterozygous AT genotype in the development of concomitant comorbid pathology.

**Key words:** chronic hepatitis C, comorbid pathology, obesity, type 2 diabetes mellitus, FTO gene.



## Введение

В настоящее время актуальной проблемой клинической медицины является коморбидное течение заболеваний. Их профилактика и лечение обозначены Всемирной организацией здравоохранения как первоочередной проект XXI в., который направлен на повышение качества жизни больных [1]. Хронический гепатит С (ХГС) относится к неуправляемым инфекциям, и достигнуть элиминации вируса возможно только благодаря современным высокоэффективным противовирусным средствам. На сегодняшний день эффективность препаратов прямого противовирусного действия превышает 95%. Однако не всем пациентам удается достигнуть устойчивого вирусологического ответа, причиной этого может быть выраженная стадия фиброза печени, а также наличие сопутствующей патологии [2–4].

Коморбидность среди пациентов с HCV-инфекцией представляет особый интерес. Частота встречаемости её составляет около 63%, а при продвинутых стадиях фиброза печени (ФП) достигает 85% [5–7]. Особое внимание уделяется сахарному диабету 2 типа (СД2), так как он чаще фиксируется у больных с хроническим гепатитом С, по сравнению с неинфицированными пациентами [8]. Кроме того, у больных при отсутствии цирроза печени регистрируется инсулинорезистентность и развитие метаболического синдрома (МС), особенно у пациентов с 3а генотипом HCV-вируса [9]. Поэтому распространенность коморбидных состояний и их влияние на течение и долгосрочные исходы ХГС требуют дальнейшего изучения.

По данным Баранова В.С. (2012), имеется ряд причин развития коморбидной патологии: генетическая предрасположенность, сходные эпигенетические нарушения и патогенетические механизмы нескольких заболеваний [10].

В связи с этим большой интерес представляет идентификация генов-кандидатов, способствующих развитию данных состояний. Так, показана выраженная ассоциация полиморфизма rs9939609 гена FTO с нарушением как липидного, так и углеводного обмена [11–13]. Участие этого гена в патогенезе накопления жировой массы до конца не изучено, но его полиморфизмы тесно связаны с риском развития избыточной массы тела и ожирения [14].

Коморбидные заболевания, такие как ожирение и сахарный диабет 2 типа, обнаруженные у пациентов с гепатитом С, не только способствуют прогрессированию фиброза, но также влияют на способность репликации вируса [15].

**Цель исследования** – определить роль полиморфизма гена rs9939609 FTO в развитии ожирения и сахарного диабета 2 типа у больных ХГС.

**Задача исследования** – оценить связь генотипов rs9939609 FTO с развитием ожирения и сахарного диабета 2 типа у больных хроническим гепатитом С.

## Материалы и методы исследования

Под наблюдением находился 201 больной. Критерии включения: пациенты женского и мужского пола в возрасте 18–60 лет; подтвержденный ХГС; наличие сахарного диабета 2 типа либо прием гипогликемических средств в анамнезе, подписанное письменное информированное согласие на участие в исследовании. Критерии исключения: лица моложе 18 лет; беременность; отказ от участия в исследовании; коинфекция ВИЧ; прием АРВТ (ИП);

Диагностика хронической HCV-инфекции основывалась на выявлении специфических маркеров (РНК HCV методом ПЦР в течение 6 месяцев и более перед включением в исследование). Проведено исследование крови с определением общего холестерина (ОХ), липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), глюкозы.

Выполнен сбор анамнестических данных, проведена антропометрия (рост, вес, окружность талии, индекс массы тела (ИМТ)). Степень избытка массы тела устанавливалась в соответствии с рекомендациями ВОЗ – при помощи ИМТ, который рассчитывался по формуле: вес в килограммах (кг) / рост в метрах квадратных (м<sup>2</sup>). Интерпретация ИМТ (кг/м<sup>2</sup>): <25 – нормальный вес, ≥ 25 – <30 – избыточный вес (предожирение), ≥ 30 – <35 – ожирение I степени, ≥ 35 – <40 – ожирение II степени, ≥ 40 – ожирение III степени [16].

Анализ сопутствующей патологии базировался на предоставленной медицинской документации, данных клинико-лабораторного обследования.

Был проведен генетический анализ ДНК больных, проживающих в Ярославле. Геномную ДНК выделяли из венозной крови. Полиморфизм гена FTO A23525T тестировали с помощью ПЦР в режиме реального времени на приборе «iCycler iQ5» (BioRad) с комплектом реагентов «SNP-экспресс-РВ».

Обработка данных выполнена с помощью программ IBM SPSS Statistics (version 21) и Statistica (version 64). При анализе данных применяли следующие статистические методы: стандартные описательные статистики (среднее, стандартное отклонение при нормальном распределении и медиана, квартили при распределении, отличном от нормального). Для описания относительного риска развития заболевания рассчитывали отношение шансов (OR). Как отсутствие ассоциации

рассматривали  $OR = 1$ ; как положительную ассоциацию («предрасположенность») —  $OR > 1$ ; как отрицательную ассоциацию аллеля или генотипа с заболеванием (пониженный риск развития заболевания) —  $OR < 1$ .

### Результаты исследования

В исследование включены жители Ярославской области, преобладали мужчины ( $n = 120$ ; 59,7%). Средний возраст женщин и мужчин различался незначительно и составил для женщин  $44,4 \pm 8,7$  лет, для мужчин —  $45,7 \pm 8,3$  лет. Средний ИМТ —  $30,5 \pm 5,3$  кг/м<sup>2</sup>, 94 (46,7%) человека имели ожирение: 57 (28,3%) мужчин и 37 (18,4%) женщин.

В ходе исследования больные разделены на 2 группы: основная — 101 больной хроническим гепатитом С, с ожирением ( $ИМТ \geq 30$  кг/м<sup>2</sup>) и СД2; группа сравнения — 100 пациентов с ХГС без ожирения ( $ИМТ < 30$  кг/м<sup>2</sup>) и сахарного диабета 2 типа. По результатам исследования полиморфного маркера rs9939609 гена FTO у больных основной группы установлено, что 52,4% из них являются носителями мутантного аллеля А в гетерозиготном варианте и 7,1% — в гомозиготном варианте (АА). Гомозиготный генотип ТТ определялся у 40,5%. В контрольной группе частота гетерозиготного генотипа АТ составила 44%, а гомозиготного генотипа АА — 18% (рис. 1).

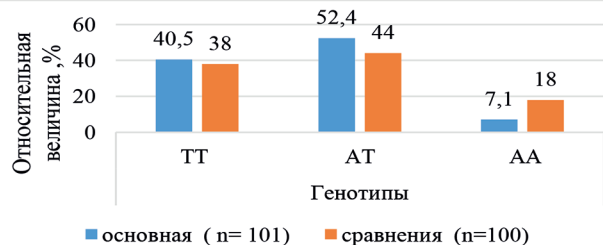


Рис. 1. Распределение генотипов (ТТ, АТ, АА) гена FTO у больных

При анализе распределения частот аллелей и генотипов гена FTO у больных ХГС были обнаружены статистически достоверные различия между

основной группой и группой сравнения (табл. 1). Выявлено, что носительство аллеля Т, генотипов ТТ и АТ гена FTO выше у лиц с хроническим гепатитом С и СД 2 типа, ожирением ( $RR = 1,06$ ; 1,19; 0,05 соответственно,  $p < 0,05$ ).

При исследовании антропометрических и биохимических показателей метаболического статуса у больных ХГС с различными полиморфными вариантами гена FTO были выявлены достоверные изменения окружности талии, ИМТ, глюкозы, ЛПВП, ЛПНП (табл. 2). У пациентов с генотипами ТТ и АТ показатели окружности талии и ИМТ выше, чем у лиц с генотипом АА. У больных с ТТ и АТ генотипами выявлена дислипидемия, уровень ЛПНП повышался, а ЛПВП снижался, однако в данном случае можно говорить лишь о наблюдаемой тенденции, поскольку выявленные различия не были статистически значимы  $p > 0,05$ . При сравнительном анализе в 2 группах: генотипы ТТ и АТ гена FTO ассоциированы с риском развития ожирения у лиц основной группы ( $p < 0,05$ ).

Одной из важных коморбидных патологий при хроническом гепатите С является сахарный диабет 2 типа. При проведении анализа медицинской документации и лабораторного исследования сахарный диабет 2 типа регистрировался у 94 (46,8%) больных (у 56 мужчин (27,8%) и у 8 (18,9%) женщин). Было установлено, что носительство АТ (65,7%) и ТТ (75,8%) генотипа достоверно ассоциировалось с СД 2 типа у больных с ХГС (рис. 2). Гомозиготный генотип АА (55,6%) чаще выявлялся у больных с ХГС без сахарного диабета 2 типа.

Таким образом, установлена ассоциация полиморфизма rs9939609 гена FTO с развитием ожирения и сахарного диабета 2 типа у больных с хроническим гепатитом С.

### Обсуждение

Ген FTO экспрессируется в дугообразном ядре гипоталамуса, который отвечает за чувство голода и насыщение. Наиболее известен и изучен полиморфизм гена FTO — rs9939609. В литературе подтверждают связь данного варианта полиморфизма

Таблица 1

Распределение частот генотипов и аллелей гена FTO (rs9939609)

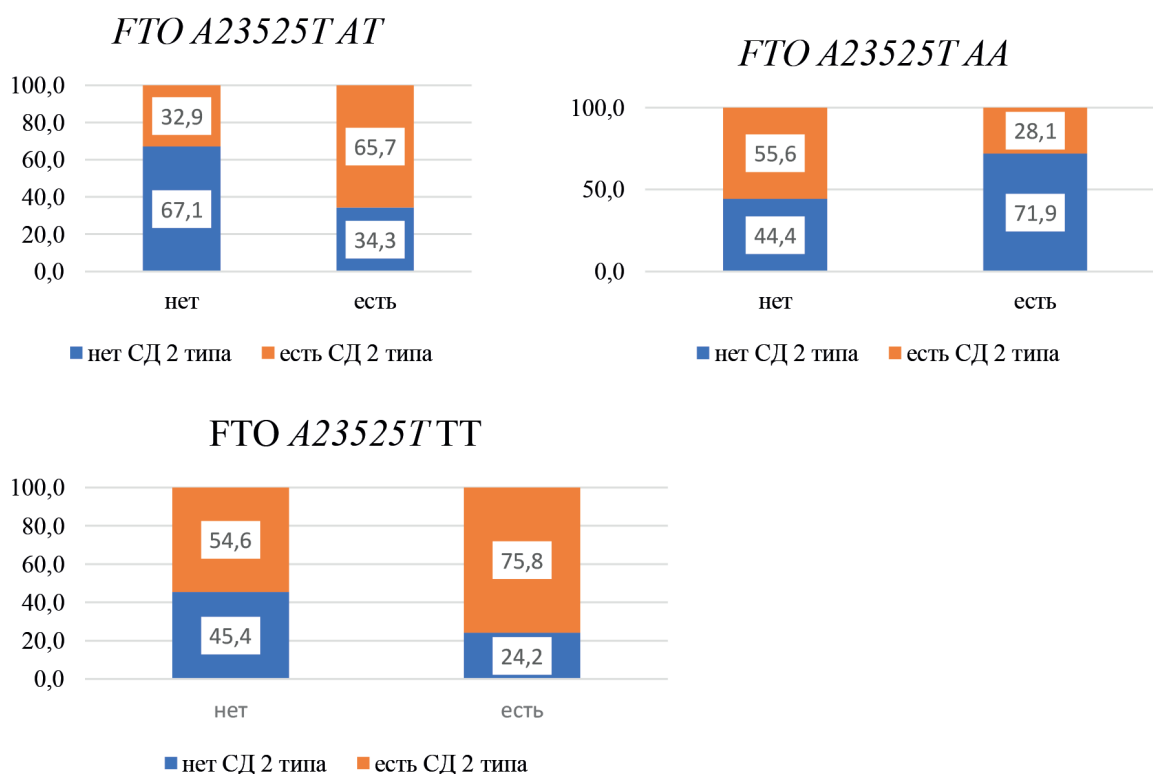
Полиморфизм	Генотип / аллели	Группы обследованных		Относительный риск носительства (генотипы)	Относительный риск носительства (аллели)	p
		основная (n = 101)	сравнения (n = 100)			
rs 9939609 FTO	ТТ	40,5	38	1,06		0,001
	АТ	52,4	44	1,19		<0,001
	АА	7,1	18	0,39		0,90
	А	75,5	24,4		Аллель Т/А (основная) = 1,22	0,05
	Т	92,5	7,4		Аллель Т/А (сравнения) = 0,30	0,012

Таблица 2

**Антропометрические и метаболические показатели у больных в зависимости от генотипа rs9939609 гена FTO (M±m)**

Показатель	Генотип					
	Основная группа (n = 101)			Группа сравнения (n = 100)		
	ТТ	АТ	АА	ТТ	АТ	АА
Окружность талии, см	106,2±1,6*	110,8±1,9*	100,7±2,2	75±1,2	92±1,3	87±1,9
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	35,5±0,8*	33,2±0,9*	30,3±0,7	32±0,6	28,6±0,5	29,6±0,3
Глюкоза (натощак), ммоль/л	5 ±1,3	6,7±1,2	5,4±1,1	7,2 ±2,3	5,3±1,2	4,2±1,5
ЛПВП, ммоль/л	0,8±0,5	0,9±0,5	1,5±0,8	0,7±0,5	1±0,5	1,1±0,9
ЛПНП, ммоль/л	3,4±0,6	4,2±0,8	3,3±1,6	4,5±0,8	3,9±0,8	3,6±1,6

\* p &lt; 0,05.



**Рис. 2.** Полиморфизма rs 9939609 гена FTO A23525T в зависимости от наличия или отсутствия СД 2 типа

с количеством жировой массы и риском развития ожирения. Frayling et al. выявили rs9939609 FTO у больных с сахарным диабетом 2 типа [17,18].

Лица с генотипом АА (16% населения) имеют более высокий риск развития ожирения, чем лица с гомозиготной по генотипу ТТ (37% населения). В российских научных исследованиях рассматривалась взаимосвязь генетического полиморфизма Т/А в гене FTO с предрасположенностью к ожирению. Результаты показали, что люди с гомозиготным генотипом АА в гене FTO демонстрируют повышенную вероятность развития избыточного

массы тела в 2,4 раза по сравнению с носителями гомозиготного (ТТ) и гетерозиготного (АТ) генотипов [19, 20].

Однако в ходе нашего исследования у больных ХГС преобладал гетерозиготный генотип АТ – (52,4%) и гомозиготный генотип ТТ (40,5%), которые достоверно ассоциированы с ожирением и сахарным диабетом 2 типа, что находит отражение в исследованиях Тхакушинова Р.А. и др. и Бояринова М.А. и др. [21, 22]. Выявленное отличие возможно из-за этнических и географических характеристик групп пациентов.

При сахарном диабете 2 типа и ХГС чаще встречались генотипы ТТ (75,8%) и АТ (65,7%), у больных с ХГС без СД 2 типа частота регистрации ниже (54,6% и 32,9% соответственно). При отсутствии СД 2 типа генотип АА выявлен у 55,6%, в отличие от больных с ХГС и сахарным диабетом 2 типа (28,1%).

### Заключение

Таким образом, у больных хроническим гепатитом С выявлена ассоциация полиморфизма rs9939609 гена FTO с компонентами метаболического синдрома: ожирение, сахарный диабет 2 типа. Согласно полученным результатам, установлена связь с гомозиготным (ТТ) и гетерозиготным (АТ) генотипом.

Информация о распределении частот аллелей и генотипов гена, ассоциированного с повышенным риском ожирения и сахарного диабета 2 типа, даёт возможность не только определить генетические особенности пациентов, но и разработать стратегии профилактики развития ожирения и СД2 у больных ХГС.

### Литература

1. Ширинский В.С., Ширинский И.В. Коморбидные заболевания актуальная проблема клинической медицины // СМЖ. 2014. №1. <https://cyberleninka.ru/article/n/komorbidnye-zabolevaniya-aktualnaya-problema-klinicheskoy-meditsiny> (дата обращения: 08.04.2025).
2. Эсауленко Е.В., Новак К.Е., Басина В.В., и др. Распространенность коморбидности при хроническом вирусном гепатите С. Мед. алфавит. 2021; 1:66-70 DOI:10.33667/2078-5631-2021-1-66-70
3. Карабак И.А., Лобзин Д.Ю., Карев В.Е. Клинические и иммуноморфологические предикторы неблагоприятного течения хронического гепатита С. Журнал инфектологии. 2020;12(2):79-87 doi.org/10.22625/2072-6732-2020-12-2-79-87
4. Бохонов М.С., Ситников И.Г., Коклюшкина А.А. Опыт противовирусной терапии пациентов с хроническим гепатитом С и метаболическим синдромом. Пациентоориентированная медицина и фармация. 2024; 2(3):50-56. Doi:10.37489/2949-1924-0058
5. Жданов К.В., Козлов К.В., Сукачев В.С., Захаренко С.М., Карякин С.С., Саулевич А.В., Лобзин Д.Ю. и др. Элиминация HCV-инфекции: История с продолжением/Журнал инфектологии. 2018; 10(4):6-13. doi.org/10.22625/2072-6732-2018-10-4-6-13
6. Лобзин Ю.В., Горячева Л.Г., Рогозина Н.В. Возможности и перспективы лечения хронического гепатита С у детей и взрослых (Обзор литературы). Медицина экстремальных ситуаций. 2015; 52 (2): 8 – 16.
7. Cooper, C., HCV-infected individuals have higher prevalence of comorbidity and multimorbidity: a retrospective cohort study. / C. Cooper, C. Galanakis, J. Donelle, et al. // BMC Infect Dis. — 2019. — 19:712. doi.org/10.1186/s12879-019-4315-6
8. Chen, Y., Different Hepatitis C Virus Infection Statuses Show a Significant Risk of Developing Type 2 Diabetes Mellitus: A Network Meta-Analysis. / Y.Chen, Ji. Shao, J. Jia, Y. Bao, Q. Zhu, J. Zhang, L. & Y. Shen. // Digestive Diseases and Sciences. — 2020. — 65(7), P.1940-1950. — URL: doi.org/10.1007/s10620-019-05918-7
9. Duseja A, Dhiman RK, Chawla Y, et al. Insulin resistance is common in patients with predominantly genotype 3 chronic hepatitis C. Dig Dis Sci. 2009;54(8):1778-1782. doi:10.1007/s10620-009-0844-y
10. Баранов В.С., Баранова Е.В. Геном человека, эпигенетика многофакторных болезней и персонифицированная медицина // Биосфера. — 2012. — Т. 4, № 1. — С. 76 – 85.
11. Mitchell, J. A., Church, T. S., Rankinen, T., et al/ (2010). FTO genotype and the weight loss benefits of moderate intensity exercise. Obesity (Silver Spring, Md.), 18(3), 641 – 643. doi.org/10.1038/oby.2009.311
12. Zimmermann E., Skogstrand K., Hougaard D.M. et al. Influences of the Common FTO rs9939609 Variant on Inflammatory Markers Throughout a Broad Range of Body Mass Index // PLoS One. 2011. Vol. 5. P. 5958. doi.org/10.1371/journal.pone.0015958
13. Бохонов М.С., Коклюшкина А.А., Ситников И.Г., Розина В.А. Частота выявления генетических детерминант формирования метаболического синдрома у больных хроническим гепатитом С // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2024. Т. 13, № 4. С. 13 – 18. DOI:10.33029/2305-3496-2024-13-4-13-18
14. Лапик И.А., Гаптарова К.М., Сорокина Е.Ю./Оценка эффективности диетотерапии больных ожирением на основе изучения полиморфизма RS9939609 гена FTO. Ожирение и метаболизм. 2017;14 (4):46-50. doi./10.14341/omet2017446-50
15. Chaudhari R., Fouda S., Sainu A., Pappachan J.M. Metabolic complications of hepatitis C virus infection. World J. Gastroenterol. 2021; 27(13): 1267-1282. DOI: 10.3748/wjg. v27. i13.1267
16. Obesity and Overweight. World Health Organization. Fact sheets. 2021 [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> (дата обращения: 08.04.2025).
17. Батулин А.К., Погожева А.В., Сорокина Е.Ю., Пескова Е.В. и др. Роль консультативно-диагностических центров «Здоровое питание» в диагностике и алиментарной профилактике неинфекционных заболеваний // Вопр. питания. 2014. № 2. С. 52 – 57. doi: 10.24411/0042-8833-2014-00061
18. Frayling TM, Timpson NJ, Weedon MN, et al. A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity. Science. 2007; 316(5826):889-894. doi:10.1126/science.1141634
19. Насибулина Э.С. Ассоциация полиморфизма гена fto с избыточной массой тела в российской популяции / Э.С. Насибулина, Р.Р. Шагимарданова, А.В. Борисова, И.И. Ахметов // Казанский медицинский журнал. — 2012 г. — том 93, №5. — С. 823-826.
20. Dina C., Meyre D., Gallina S. et al. Variation in FTO contributes to childhood obesity and severe adult obesity // Nat. Genet. — 2007. — Vol. 39. — P. 724-726.
21. Тхакушинов Р.А., Лысенков С.П., Корчажкина Н.Б. Некоторые метаболические и генетические критерии к обоснованию персонифицированного подхода при проведении распределительно-диетотерапии // Современные проблемы науки и образования. — 2018. — № 5 — С. 104-104. УДК 615.874.
22. Бояринова М.А., Ротарь О.П., Костарева А.А., Хромова Н.В., Васильева Е.Ю., Солнцев В.Н., Баранова Е.И., Конради А.О. Ассоциация rs9939609 полиморфизма гена FTO с метаболическим здоровьем у пациентов с ожирением в популяции жителей Санкт-Петербурга // Доктор.Ру. 2018. № 8 (152). С. 20 – 24. DOI: 10.31550/1727-2378-2018-152-8-20-24



## References

1. Shirinsky V.S., Shirinsky I.V. Comorbid diseases an actual problem of clinical medicine // CSF. 2014. No. 1. <https://cyberleninka.ru/article/n/komorbidnye-zabolevaniya-aktualnaya-problema-klinicheskoy-meditsiny> (date of reference: 04/08/2025).
2. Esaulenko E.V., Novak K.E., Basina V.V., and others. Prevalence of comorbidity in chronic viral hepatitis C. Medical alphabet. 2021; 1:66-70 [Esaulenko EV, Novak KE, Basina VV, et al. Prevalence of comorbidity in chronic HCV-infection. Medical alphabet. 2021;1:66-70 (in Russian)]. DOI:10.33667/2078-5631-2021-1-66-70
3. Karabak I.A., Lobzin D.Yu., Karev V.E. Clinical and immunomorphological predictors of the unfavorable course of chronic hepatitis C. Journal of Infectology. 2020;12(2):79-87. doi.org/10.22625/2072-6732-2020-12-2-79-87
4. Bokhonov M.S., Sitnikov I.G., Koklyushkina A.A. Experience of antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C and metabolic syndrome. Patient-oriented medicine and pharmacy. 2024;2(3):50-56. Doi.10.37489/2949-1924-0058
5. Zhdanov K.V., Kozlov K.V., Sukachev V.S., Zaharenko S.M., Karyakin S.S., Saulevich A.V., Lobzin D.Yu. et al. / Elimination of hcv-infection: a history with continuation. *Journal Infectology*. 2018;10(4):6-13. (In Russ.) doi.org/10.22625/2072-6732-2018-10-4-6-13
6. Lobzin Yu.V., Goryacheva L.G., Rogozina N.V. Possibilities and prospects of treatment of chronic hepatitis C in children and adults (Literature review). Medicine of extreme situations. 2015; 52 (2): 8 – 16.
7. Cooper, C., HCV-infected individuals have higher prevalence of comorbidity and multimorbidity: a retrospective cohort study. / C. Cooper, C. Galanakis, J. Donelle, et al. // BMC Infect Dis. — 2019. — 19:712. doi.org/10.1186/s12879-019-4315-6
8. Chen, Y., Different Hepatitis C Virus Infection Statuses Show a Significant Risk of Developing Type 2 Diabetes Mellitus: A Network Meta-Analysis. / Y.Chen, Ji. Shao, J. Jia, Y. Bao, Q. Zhu, J. Zhang, L. & Y. Shen. // Digestive Diseases and Sciences. — 2020. — 65(7), P.1940-1950. — URL: doi.org/10.1007/s10620-019-05918-7
9. Duseja A, Dhiman RK, Chawla Y, et al. Insulin resistance is common in patients with predominantly genotype 3 chronic hepatitis C. Dig Dis Sci. 2009;54(8):1778-1782. doi:10.1007/s10620-009-0844-y
10. Baranov V.S., Baranova E.V. The human genome, epigenetics of multifactorial diseases and personalized medicine // Biosphere. — 2012. — Vol. 4, No. 1. — pp. 76-85.
11. Mitchell, J. A., Church, T. S., Rankinen, T., et al/ (2010). FTO genotype and the weight loss benefits of moderate intensity exercise. Obesity (Silver Spring, Md.), 18(3), 641 – 643. doi.org/10.1038/oby.2009.311
12. Zimmermann E., Skogstrand K., Hougaard D.M. et al. Influences of the Common FTO rs9939609 Variant on Inflammatory Markers Throughout a Broad Range of Body Mass Index // PLoS One. 2011. Vol. 5. P. 5958. doi.org/10.1371/journal.pone.0015958
13. Bokhonov M.S., Koklyushkina A.A., Sitnikov I.G., Rozina V.L. Frequency of detection of genetic determinants of metabolic syndrome formation in patients with chronic hepatitis C // Infectious diseases: news, opinions, education. 2024. Vol. 13, No. 4. pp. 13-18. DOI:10.33029/2305-3496-2024-13-4-13-18
14. Lapi I.A., Gapparova K.M., Sorokina E.Yu./Evaluation of the effectiveness of diet therapy in obese patients based on the study of polymorphism RS9939609 of the FTO gene. Obesity and metabolism. 2017;14 (4):46-50. doi./10.14341/omet2017446-50
15. Chaudhari R., Fouda S., Sainu A., Pappachan J.M. Metabolic complications of hepatitis C virus infection. World J. Gastroenterol. 2021; 27(13): 1267-1282. DOI: 10.3748/wjg. v27. i13.1267
16. Obesity and Overweight. World Health Organization. Fact sheets. 2021 [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> (дата обращения: 08.04.2025).
17. Baturin A.K., Pogozheva A.V., Sorokina E.Yu., Peskova E.V. and others. The role of the Healthy Nutrition advisory and diagnostic centers in the diagnosis and nutritional prevention of noncommunicable diseases // Nutrition issues. 2014. No. 2. pp. 52-57. doi: 10.24411/0042-8833-2014-00061
18. Frayling TM, Timpson NJ, Weedon MN, et al. A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity. Science. 2007; 316(5826):889-894. doi:10.1126/science.1141634
19. Nasibulina E.S. Association of fto gene polymorphism with overweight in the Russian population / E.S. Nasibulina, P.P. Shagimardanova, A.V. Borisova, I.I. Akhmetov // Kazan Medical Journal. — 2012 — vol. 93, No. 5. — pp. 823-826.
20. Dina S., Meyre D., Gallina S. et al. Variation in FAT contributes to childhood obesity and severe adult obesity // Nat. Genet. — 2007. Vol. 39. pp. 724-726.
21. Tkhakushinov R.A., Lysenkov S.P., Korchazhkina N.B. Some metabolic and genetic criteria for substantiating a personalized approach in the implementation of nutritional and nutritional therapy // Modern problems of science and education. — 2018. — No. 5 — pp. 104-104. UDC 615.874.
22. Boyarinova M.A., Rotar O.P., Kostareva A.A., Khromova N.V., Vasilyeva E.Yu., Solntsev V.N., Baranova E.I., Konradi A.O. Association of rs9939609 polymorphism of the FTO gene with metabolic health in obese patients in the population of residents of St. Petersburg // <url>. 2018. No. 8 (152). pp. 20-24. DOI: 10.31550/1727-2378-2018-152-8-20-24

## Авторский коллектив:

Коклюшкина Анастасия Ангреевна — ассистент кафедры инфекционных болезней, эпидемиологии и детских инфекций Ярославского государственного медицинского университета; тел.: 8-915-972-07-63, e-mail: nastya.koklyushkina.93@mail.ru

Бохонов Максим Сергеевич — доцент кафедры инфекционных болезней, эпидемиологии и детских инфекций Ярославского государственного медицинского университета, к.м.н.; тел.: + 7-909-276-87-97, e-mail: MSBohanov@mail.ru

Ситников Иван Германович — заведующий кафедрой инфекционных болезней, эпидемиологии и детских инфекций Ярославского государственного медицинского университета, д.м.н., профессор; тел.: + 7-905-638-00-30, e-mail: sitnikov@ysmu.ru



## ПРОГНОЗИРОВАНИЕ НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ИСХОДА СЕПСИСА У ДЕТЕЙ

Е.Н. Сергиенко<sup>1</sup>, О.Н. Романова<sup>1</sup>, О.В. Красько<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Республика Беларусь

<sup>2</sup>Объединенный институт проблем информатики Национальной академии наук Беларуси, Минск, Республика Беларусь

### Prediction of unfavorable outcome of sepsis in children

E.N. Sergienko<sup>1</sup>, O.N. Romanova<sup>1</sup>, O.V. Krasko<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

<sup>2</sup>Joint Institute of Informatics Problems of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Republic of Belarus

### Резюме

Сепсис продолжает оставаться серьезной проблемой, приводящей к высокой заболеваемости и смертности у детей. Для успешного противодействия сепсису первостепенное значение имеют раннее выявление и назначение терапии. Комплексное лечение сепсиса, основанное на внедрении протоколов, использовании имеющихся ресурсов и передовых технологий, является ключом к снижению уровня смертности.

Цель: поиск предикторов неблагоприятного течения сепсиса у детей с последующим созданием модели прогнозирования.

Материалы и методы: нами был проведен анализ 178 случаев сепсиса с септическим шоком у детей с оценкой гематологических, биохимических показателей и выраженности полиорганной недостаточности (по шкалам Prism, Pelod-2, pSofa и Phoenix) с целью выявления значимых показателей, коррелирующих с развитием неблагоприятного исхода.

Результаты: составлены модели, включающие показатели, которые коррелировали с летальным исходом сепсиса, и на основании оценки параметров производительности моделей была выбрана наилучшая, в последующем разработана номограмма для определения вероятности наступления неблагоприятного (летального) исхода у пациентов детского возраста с сепсисом.

**Ключевые слова:** сепсис, прогноз, неблагоприятный исход, показатели, дети.

### Abstract

Sepsis remains a serious problem leading to high morbidity and mortality in children. Early detection and treatment are of primary importance for successful treatment of sepsis. Comprehensive treatment of sepsis based on the implementation of protocols, use of available resources and advanced technologies is the key to reducing mortality.

The aim of our study was to find predictors of unfavorable course of sepsis in children with subsequent creation of a prediction model.

Materials and methods: we analyzed 178 cases of sepsis with septic shock in children with an assessment of hematological, biochemical parameters and the severity of multiple organ failure (according to the Prism, Pelod-2, pSofa and Phoenix scales) in order to identify significant indicators that correlate with the development of an unfavorable outcome.

Results: models were compiled that included indicators that correlated with the lethal outcome of sepsis and, based on the assessment of the performance parameters of the models, the best one was selected, subsequently a nomogram was developed to determine the probability of an unfavorable (lethal) outcome in pediatric patients with sepsis.

**Key words:** sepsis, prognosis, unfavorable outcome, indicators, children.

### Введение

Сепсис представляет серьезную медицинскую проблему во всем мире [1]. Несмотря на применение мощных антибиотиков и современных технологий интенсивной терапии, сепсис и септический шок остаются ведущими причинами летальности в отделениях реанимации. По последним оценкам, ежегодно в мире сепсисом страдают 49 млн человек, из которых 11 млн не выживают [1, 2]. Несмотря на ощутимый прогресс в понимании патогенетических механизмов сепсиса, частота септиче-

ских осложнений остается высокой, варьируя, по данным различных авторов, от 9 до 35%, а летальность может достигать 50–80% [3–7].

Оптимизация диагностики и прогнозирования сепсиса у детей на ранних этапах его развития способна повысить эффективность терапии и выживаемость пациентов. Большое количество работ, посвященных прогнозированию исходов сепсиса, фокусируется на определении концентрации таких биомаркеров, как фактор некроза опухолей, провоспалительные и противовоспалительные ци-

токины, С-реактивный белок, прокальцитонин и пресепсин, которые при сепсисе закономерно повышаются [8–10].

**Цель исследования** — поиск предикторов неблагоприятного течения сепсиса у детей с последующим созданием модели прогнозирования, которая основана на данных, доступных на стационарном этапе оказания медицинской помощи, обладает высокой точностью и обеспечивает быстрое получение результата.

### Материалы и методы исследования

Для оценки органной дисфункции всем пациентам с сепсисом были рассчитаны баллы по шкалам pSOFA, PELOD-2, Phoenix, PRISM. Проводился комплексный анализ биохимических показателей крови, общего анализа крови, прокальцитонина, лактата и коагулограммы. Были вычислены информативность, пороговые значения и диагностические коэффициенты вышеуказанных клинико-лабораторных показателей. Для достижения поставленной цели было проанализировано 323 карты стационарных пациентов, которые находились на лечении по поводу сепсиса в Городской детской инфекционной клинической больнице г. Минска с 2009 по 2023 г. Известно, что септический шок (СШ) является фактором риска неблагоприятного исхода при сепсисе. Поэтому для выявления предикторов летального исхода были отобраны только случаи сепсиса с развитием СШ ( $n = 178$ ) и сформированы 2 группы пациентов с сепсисом и СШ: с благоприятным исходом и с неблагоприятным (летальным) исходом (129 и 49 пациентов соответственно).

Статистический анализ. Количественные показатели исследования представлены медианой и квартилями в виде Me (Q25–Q75). Качественные показатели представлены частотами и процентами в группе. В исследовании использовались критерии, свободные от распределения, не требующие проверки предположений о распределении данных. Сравнение количественных показателей в группах проводилось с помощью критерия Манна–Уитни. Для анализа таблиц сопряженности использовался критерий хи-квадрат, в случае нарушения предположений, лежащих в основе критерия хи-квадрат, использовался точный критерий Фишера.

Для выявления информативности количественных показателей для прогноза летального исхода при сепсисе использовался ROC-анализ. Показатели считались прогностически значимыми, если площадь под ROC-кривой и 95% интервал лежали выше значения 0,5. Для выявления силы и направления связей между шкалами Prism, Pelod-2, pSofa и Phoenix использовался корреляционный анализ с расчетом коэффициента корреляции Спирмена.

При построении моделей рассматривались следующие параметры производительности модели: площадь под кривой AUC (чем больше, тем лучше), индекс Нагелькерке R2 (псевдо-R2) (чем больше, тем лучше), критерий Акаике (AIC) (чем меньше, тем лучше). Далее все модели прошли внутреннюю валидацию и был проведен расчет скорректированных показателей. По результатам расчетов построена номограмма для выбранной модели.

При проверке статистических гипотез вероятность ошибки первого рода  $\alpha$  была принята равной 0,05. Все расчеты проводились в статистическом пакете R, версия 4.4 с использованием библиотеки rms.

### Результаты исследования и обсуждение

Результаты сравнительного анализа в группах пациентов представлены в таблице 1. Пациенты с неблагоприятным исходом имели более выраженные проявления органной недостаточности. В группе пациентов с летальным исходом значимо чаще ( $p < 0,05$ ) отмечались нарушения функций со стороны почек (85,7% против 57,4%), печени (77,6% против 44,2%), надпочечников (26,5% против 6,2%), центральной нервной системы (53,1% против 33,3%), системы свертывания крови (85,7% против 52,7%), желудочно-кишечного тракта (93,9% против 62,8%) и эндокринной системы (22,4% против 6,2%). Кроме того, в группе с неблагоприятным исходом были зафиксированы более высокие медианы баллов по шкалам оценки органной недостаточности: Pelod – 11 (10–14) против 8 (6–10), pSofa – 13 (10–18) против 10 (7–12), Phoenix – 10 (8–12) против 6 (4–8), Prism – 15 (9–21) против 9 (5–15),  $p < 0,001$ .

В таблице 2 продемонстрированы результаты сравнительного анализа лабораторных показателей. Выявлены значимые различия между группами по следующим показателям: лейкоциты, нейтрофилы, тромбоциты, СОЭ, АСТ, АДГ, КК-МВ, лактат, СРБ, АЧТВ и фибриноген А.

Статистический анализ показал, что наибольшую прогностическую ценность в отношении риска неблагоприятного исхода у детей с сепсисом имеют сумма органных недостаточностей (ОН), лактат, СРБ, фибриноген А, а также шкалы Prism, Pelod-2 и pSofa Phoenix ( $p < 0,001$ ). Информативность этих показателей оценивалась с помощью ROC-анализа (табл. 3).

До создания моделей прогнозирования неблагоприятных исходов у пациентов с сепсисом была проанализирована корреляция между шкалами Prism, Pelod-2, pSofa и Phoenix (табл. 4). Для оценки степени соответствия между этими шкалами использовался коэффициент ранговой корреляции Спирмена.

Таблица 1

**Характеристика пациентов с сепсисом и СШ в группах  
с благоприятным и неблагоприятным исходом**

Признак	Благоприятный исход, n = 129	Неблагоприятный исход, n = 49	p
Пол, абс./%:			
мальчики	76 (58,9)	22 (44,9)	>0,05
девочки	53 (41,1)	27 (55,1)	>0,05
Возраст пациентов, мес., Me (Q25 – Q75)	28 (7 – 60)	16 (5 – 69)	>0,05
Сумма ОН, Me, (Q25-Q75), в том числе со стороны, дыхательной системы, абс./%	5 (4 – 7)	7 (6 – 8)	<0,001
сердечно-сосудистой системы, абс./%	117 (90,7)	49 (100)	>0,05
печени, абс./%	112 (86,8)	48 (98)	>0,05
почек, абс./%	57 (44,2)	38 (77,6)	<0,001
эндокринной системы, абс./%	74 (57,4)	42 (85,7)	0,001
системы свертывания крови, абс./%	8 (6,2)	11 (22,4)	<0,05
желудочно-кишечного тракта, абс./%	68 (52,7)	42 (85,7)	<0,001
центральной нервной системы, абс./%	81 (62,8)	46 (93,9)	<0,001
надпочечников, абс./%	43 (33,3)	26 (53,1)	<0,05
наличие анемии и/или тромбоцитопении, абс./%	8 (6,2)	13 (26,5)	<0,001
Оценка по шкале ком Глазго (балл), Me (Q25 – Q75)	120 (93)	4 (81,6)	>0,05
Оценка по шкале Pelod (балл), Me (Q25 – Q75)	13 (8 – 15)	11 (5 – 13)	<0,001
Оценка по шкале pSofa (балл), Me (Q25 – Q75)	8 (6 – 10)	11 (10 – 14)	<0,001
Оценка по шкале Phoenix (балл), Me (Q25 – Q75)	10 (7 – 12)	13 (10 – 18)	<0,001
Оценка по шкале Prism (балл), Me (Q25 – Q75)	6 (4 – 8)	10 (8 – 12)	<0,001
Оценка по шкале Prism (балл), Me (Q25 – Q75), исхода по шкале Prism	9 (5 – 15)	15 (9 – 21)	<0,001

Таблица 2

**Значения лабораторных показателей в группах пациентов с благоприятным и неблагоприятным  
исходом, n/Me (Q25–Q75)**

Признак	Благоприятный исход, n = 129	Неблагоприятный исход, n = 49	p
Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л	10,5 (5,3 – 18,7)	6,7 (3 – 15,1)	<0,05
Гемоглобин, г/л	107 (94 – 118)	111 (90 – 128)	>0,05
Эритроциты, 10 <sup>12</sup> /л	4,1 (3,4 – 4,4)	4 (3,1 – 4,7)	>0,05
Нейтрофилы, 10 <sup>9</sup> /л	4,9 (2,2 – 8,9)	2,3 (0,8 – 8,7)	<0,05
Лимфоциты, 10 <sup>9</sup> /л	2 (1,2 – 3,5)	1,7 (1,0 – 2,7)	>0,05
Тромбоциты, 10 <sup>9</sup> /л	179 (89 – 258)	122 (46 – 225)	<0,05
СОЭ, мм/ч	14 (6 – 33,5)	7 (3 – 24)	<0,05
Лактат, ммоль/л	3 (2,1 – 5,1)	5,8 (3,8 – 7,1)	<0,001
Белок, г/л	51,1 (45,5 – 57,2)	52,1 (43 – 58,8)	>0,05
Мочевина, ммоль/л	5,7 (3,7 – 8,7)	5,7 (3,2 – 8,5)	>0,05
Креатинин, мкмоль/л	50 (40 – 79)	54 (38 – 73)	>0,05
Билирубин, мкмоль/л	10,3 (7,8 – 17,9)	9,6 (6,2 – 18,9)	>0,05
АЛТ, Е/л	28,5 (18 – 53,2)	35 (20 – 89)	>0,05
АСТ, Е/л	45,5 (32,9 – 84,8)	77,5 (45 – 188)	<0,05
ЛДГ, Е/л	548 (412 – 735)	761 (451 – 1277)	<0,05
КФК, Е/л	94 (46 – 229)	152 (88 – 320)	>0,05



Окончание таблицы 2

Признак	Благоприятный исход, n = 129	Неблагоприятный исход, n = 49	p
КК-МВ, Е/л	28,4 (21,5 – 44,2)	52,4 (28,5 – 81,9)	0,001
СРБ, мг/л	131 (84 – 191)	56 (26 – 132)	<0,001
ПКТ, нг/мл	21,6 (9,3 – 63,4)	30,4 (6,2 – 71)	>0,05
АЧТВ, с	37,2 (31,4 – 48,9)	44 (36,4 – 83,8)	<0,05
Фибриноген А, г/л	4,4 (2,8 – 7,1)	2,7 (1,7 – 4,5)	<0,001
МНО	1,5 (1,2 – 2)	1,6 (1,4 – 2,2)	>0,05
Д-димеры, мг/л	1397 (708 – 2809)	1942 (584 – 8016)	>0,05
ПТИ	0,69 (0,54 – 0,82)	0,61 (0,45 – 0,73)	>0,05

Таблица 3

### Результаты оценки информативности основных показателей с помощью ROC-анализа

Показатель	AUC (95% ДИ AUC)
Шкала Prism, балл	0,70 (0,61 – 0,79)
Шкала Pelod, балл	0,77 (0,69 – 0,85)
Шкала pSofa, балл	0,72 (0,63 – 0,81)
Шкала Phoenix, балл	0,80 (0,71 – 0,88)
Лактат, mmol/l	0,72 (0,63 – 0,82)
СРБ, мг/л	0,69 (0,60 – 0,78)
Фибриноген А, г/л	0,69 (0,59 – 0,78)

Выявленная статистически значимая взаимосвязь между шкалами (Prism, Pelod-2, pSofa, Phoenix) указывает на коллинеарность предикторов, что делает одновременное включение этих шкал в одну модель нецелесообразным.

Для анализа были протестированы 4 варианта моделей, каждая из которых включала сумму ОН, уровень лактата, СРБ, фибриноген А и одну из следующих шкал: Prism, Pelod-2, pSofa и Phoenix. В финальных версиях ни одной из моделей уровень фибриногена и лактата не оказали статистически значимого влияния на прогнозируемый исход, поэтому эти показатели были исключены из моделей. Для определения оптимальной модели из 4 финальных, разработанных с применением различных шкал оценки органной недостаточности, был проведен сравнительный анализ их производительности. В последующем была проведена внутренняя валидация моделей методом bootstrap, рассчитанная на 1000 повторений. Результаты приведены в таблице 5.

Модель, основанная на шкале Phoenix, продемонстрировала наилучшие результаты по всем критериям. На ее основе была создана номограмма для прогнозирования вероятности летального исхода у пациентов с сепсисом (рис.).

Таблица 4

### Корреляция шкал Prism, Pelod-2, pSofa, Phoenix по Спирмену

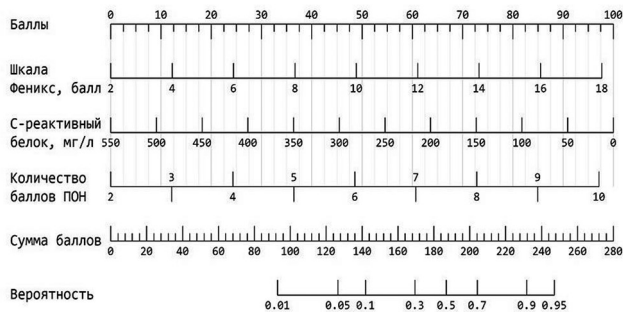
Показатель	Pelod-2	pSofa	Phoenix
Prism	0,52	0,53	0,51
Pelod-2		0,65	0,93
pSofa			0,73

Таблица 5

### Результаты оценки производительности и внутренней валидации моделей

Показатель	Модель Prism		Модель Pelod-2		Модель pSofa		Модель Phoenix	
	$\beta$	p	$\beta$	p	$\beta$	p	$\beta$	p
Сумма ОН	0,706	<0,001	0,693	<0,001	0,713	<0,001	0,643	0,002
СРБ, мг/л	-0,008	0,012	-0,008	0,009	-0,008	0,008	-0,008	0,009
Фибриноген А, г/л	-0,059	0,435	-0,035	0,655	-0,054	0,490	-0,026	0,731

Показатель	Модель Prism		Модель Pelod-2		Модель pSofa		Модель Phoenix	
	β	p	β	p	β	p	β	p
Лактат, ммоль/л	0,081	0,081	0,014	0,898	0,093	0,306	-0,006	0,951
Prism	0,051	0,142	—	—	—	—	—	—
Pelod-2	—	—	0,166	0,068	—	—	—	—
pSofa	—	—	—	—	0,065	0,282	—	—
Phoenix	—	—	—	—	—	—	0,250	0,018
AIC	138,96		131,73		136,74		125,96	
Псевдо-R2	0,437		0,482		0,451		0,516	
AUC	0,846		0,863		0,854		0,876	
Внутренняя валидация								
Скорректированный псевдо-R2	0,417		0,458		0,415		0,486	
Скорректиро-ванный AUC	0,84		0,854		0,841		0,865	



**Рис.** Номограмма для определения баллов и прогнозирования вероятности неблагоприятного течения сепсиса у детей

Таким образом, разработанная номограмма для определения баллов и прогнозирования вероятности неблагоприятного течения сепсиса у детей основана на комплексном (клинико-лабораторном) подходе оценки с учетом современных представлений в отношении педиатрического сепсиса, что актуализирует использование в прогнозе шкалы Феникс. Определение необходимых показателей для прогнозирования доступно в выполнении, а разработанная номограмма расширяет возможности при ведении пациентов с сепсисом.

В настоящее время использование прогностических моделей является важной составляющей и признанным во всем мире направлением при сепсисе. Существуют разные системы оценки тяжести и прогнозирования течения сепсиса у детей. В одном из исследований авторами был проведен анализ данных литературы, в которых представлены прогностические модели для определения вероятности неблагоприятного исхода сепсиса у детей [10]. В анализ вошло 28 моделей прогнозирования: авторами были обобщены их характеристики, результаты анализа и эффективности применения моделей. Были представлены показатели, которые имели наибольшую прогностическую ценность

в ряде исследований. Так, PELOD-2 и pSOFA показали хорошую прогностическую способность, что в сочетании с С-реактивным белком (в частности, шкалы PELOD-2) еще больше улучшает результативность прогноза. Из лабораторных маркеров наилучшей информативностью обладали ПКТ, лактат, тромбомодулин, естественные киллеры и альбумин [10]. В нашей работе ни ПКТ, ни лактат не показали значимого влияния на прогнозируемый исход. Однако это не означает противоречивость наших результатов, так как разработка модели определялась выборкой пациентов с сепсисом. Именно комплексный подход при прогнозировании является необходимой и важной составляющей, что было учтено нами при разработке модели и номограммы.

Хоть понятие «Сепсис» и имеет универсальное определение, однако манифестирует по-разному и имеет различные риски исхода в зависимости от возраста, этиологии, наличия фонового заболевания, иммунологических особенностей организма и т.д. При этом, несмотря на то, что предстоит еще много работы по валидации, существующие прогностические модели могут помочь врачам в лечении детей с сепсисом. Модели прогнозирования летального исхода являются важными и ценными инструментами для оценки качества медицинской помощи, оказываемой детям в критическом состоянии.

### Заключение

Разработанная нами номограмма, интегрирующая клинико-лабораторные данные и современные представления о педиатрическом сепсисе (включая шкалу Феникс), обеспечивает комплексную оценку прогноза и вероятности неблагоприятных исходов. Ее простота и актуальность позволяют на ранних стадиях выявлять уязвимых пациентов и обоснованно применять современные

терапевтические стратегии. На сегодняшний день во всем мире специалистами различного профиля проводится работа по поиску идеального маркера для диагностики сепсиса, предикторов прогрессирования септического процесса, что, безусловно, может повлиять на последствия и прогнозы. Большое количество исследований основывается на комплексном подходе в отношении сепсиса, что мы и попытались сделать в нашей работе.

#### Литература

1. Tan B, Wong JJ, Sultana R, Koh JC, Jit M, Mok YH, et al. Global case-fatality rates in pediatric severe sepsis and septic shock: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Pediatr.* 2019;173(4):352–362. doi: 10.1001/jamapediatrics.2018.4839.
2. Weiss SL, Peters MJ, Alhazzani W, Agus MSD, Flori HR, Inwald DP, et al. Surviving sepsis campaign international guidelines for the management of septic shock and sepsis-associated organ dysfunction in children. *Pediatr Crit Care Med.* 2020;21(2):e52–e106. doi: 10.1097/PCC.0000000000002198.
3. Morin L, Hall M, de Souza D, Guoping L, et al. Pediatric sepsis definition taskforce. The current and future state of pediatric sepsis definitions: an international survey. *Pediatrics.* 2022;149(6):e2021052565. doi: 10.1542/peds.2021-052565.
4. Menon K, Schlapbach LJ, Akech S, Argent A, Chioto K, Jobayer M, et al. Pediatric sepsis definition-a systematic review protocol by the pediatric sepsis definition taskforce. *Crit Care Explor.* 2020;2(6):e0123. doi: 10.1097/CCE.0000000000000123.
5. Miranda M, Nadel S. Pediatric Sepsis: a Summary of Current Definitions and Management Recommendations. *Curr Pediatr Rep.* 2023;11(2):29–39. doi: 10.1007/s40124-023-00286-3.
6. de Souza DC, Machado FR. Epidemiology of pediatric septic shock. *J Pediatr Intensive Care.* 2019; 8:3–10. doi: 10.1055/s-0038-1676634.
7. Zhou LB, Chen J, DU XC, Wu SY, Bai ZJ, Lyu HT. Value of three scoring systems in evaluating the prognosis of children with severe sepsis. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi.* 2019;21(9):898–903. Chinese. doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2019.09.011.
8. Wu Q, Nie J, Wu F, Zou X, Chen F. Prognostic value of high-sensitivity C-reactive protein, procalcitonin, and pancreatic stone protein in pediatric sepsis. *Med Sci Monit.* 2017; 23:1533–9. doi: 10.12659/MSM.900856.
9. Khattab AA, Dawood AAER, Saleh NY. Value of thrombomodulin as a marker for sepsis in critically ill children. *Indian J Pediatr.* 2021; 88:864–71. doi: 10.1007/s12098-020-03564-w.
10. Yuniar I, Hafifah CN, Adilla SF et al. Prognostic factors and models to predict pediatric sepsis mortality: A scoping review. *Front Pediatr.* 2022; 10:1022110. doi: 10.3389/fped.2022.1022110.

#### Авторский коллектив:

*Сергиенко Екатерина Николаевна* — доцент кафедры детских инфекционных болезней с курсом повышения квалификации и переподготовки Белорусского государственного медицинского университета, к.м.н., доцент; тел.: +375-17-365-55-40, e-mail: Serhiyenka@yandex.com

*Романова Оксана Николаевна* — заведующий кафедры детских инфекционных болезней с курсом повышения квалификации и переподготовки Белорусского государственного медицинского университета, д.м.н.; тел.: +375-17-365-55-40, e-mail: romox@tut.by

*Красько Ольга Владимировна* — ведущий научный сотрудник лаборатории биоинформатики Объединенного института проблем информатики Национальной академии наук Беларуси, к.т.н., доцент; тел.: +375-29-707-88-03, e-mail: olga.krasko.ok@gmail.com



## ГЕМОСТАЗ У ПАЦИЕНТОВ С ГРИППОМ

Э.И. Насырова<sup>1</sup>, Х.С. Хаертынов<sup>1</sup>, В.А. Анохин<sup>1</sup>, Г.Ф. Мингазова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Казанский государственный медицинский университет, Казань, Россия

<sup>2</sup> Республиканская клиническая инфекционная больница им. профессора А.Ф. Агафонова, Казань, Россия

### Hemostasis in patients with influenza

E.I. Nasyrova<sup>1</sup>, Kh.S. Khaertynov<sup>1</sup>, V.A. Anokhin<sup>1</sup>, G.F. Mingazova<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Kazan State Medical University, Kazan, Russia

<sup>2</sup> Republican Clinical Infectious Diseases Hospital named after professor A.F. Agafonov, Kazan, Russia

### Резюме

Грипп — наиболее актуальная острая респираторная вирусная инфекция, что обуславливается высокой заболеваемостью, развитием тяжелых форм заболевания и осложнений. Хронические сердечно-сосудистые заболевания сопровождаются дисфункцией эндотелия и являются факторами риска развития тяжелых форм гриппа и неблагоприятного прогноза. Учитывая значимую роль нарушений в системе гемостаза в развитии сердечно-сосудистой патологии при тяжелых формах инфекционных заболеваний, представляется актуальным изучение состояния гемостаза при гриппе.

Цель: оценка состояния гемостаза у взрослых пациентов с осложненными и неосложненными формами гриппа.

Материалы и методы: проведен анализ историй болезни 64 пациентов с гриппом в возрасте от 19 до 90 лет, находившихся на стационарном лечении в Республиканской клинической инфекционной больнице им. профессора А.Ф. Агафонова в период с 1.12.2023 по 1.03.2024. Медиана возраста пациентов составила 65 лет. У 61 пациента (95%) был диагностирован грипп А, в большинстве случаев (50 человек) обусловленный вирусом гриппа А/Н1N1, в 11 — вирусом гриппа А/Н3N2. У 3 пациентов (5%) был диагностирован грипп В. У 32 больных (50%) грипп осложнился пневмонией, диагноз которой был установлен по результатам проведенной компьютерной томографии органов грудной клетки. Хронические сердечно-сосудистые заболевания регистрировались у 45 пациентов (70%). Оценка системы гемостаза проводилась по количеству в крови тромбоцитов, уровню D-димера, значениям протромбинового времени, протромбинового индекса, МНО и АЧТВ.

Результаты: было установлено, что острый период гриппа сопровождается повышением в крови уровня D-димера, значения которого статистически значимо отличались от показателя группы контроля. Медиана D-димера у пациентов с гриппом была в 4,9 раза выше, чем в контрольной группе ( $p=0,000$ ). Уровень D-димера у пациентов, имевших в анамнезе сердечно-сосудистые заболевания, был в 2,5 раза выше по сравнению с больными без указанной патологии ( $p=0,02$ ). У больных гриппом, осложненной пневмонией, медиана D-димера была в 3,8 раза выше по сравнению с пациентами без пневмонии ( $p=0,0009$ ). Среди умерших пациентов медиана

### Abstract

Influenza remains the most significant acute respiratory viral infection due to its high incidence rate, potential for severe disease progression, and complications. Chronic cardiovascular diseases, which are associated with endothelial dysfunction, represent risk factors for severe influenza outcomes and poor prognosis. Given the important role of hemostatic disorders in the development of cardiovascular pathology during severe infectious diseases, studying hemostasis in influenza appears highly relevant.

Research Objective: To evaluate hemostatic parameters in adult patients with complicated and uncomplicated influenza.

Materials and Methods. We analyzed medical records of 64 influenza patients aged 19 to 90 years hospitalized at the Professor A.F. Agafonov Republican Clinical Infectious Diseases Hospital (GAUZ "RKIB") between December 1, 2023, and March 1, 2024. The median patient age was 65 years. Influenza A was diagnosed in 61 patients (95%), predominantly caused by A/H1N1 (50 cases) and A/H3N2 (11 cases). Three patients (5%) had influenza B. Pneumonia, confirmed by chest CT, complicated influenza in 32 patients (50%). Chronic cardiovascular diseases were present in 45 patients (70%). Hemostasis was assessed through platelet count, D-dimer level, prothrombin time (PT), prothrombin index (PTI), INR, and aPTT.

Results. The acute phase of influenza was associated with elevated D-dimer levels, which were significantly higher than in the control group ( $p=0.000$ ). The median D-dimer in influenza patients was 4.9 times higher than controls. Patients with pre-existing cardiovascular disease had 2.5-fold higher D-dimer levels compared to those without ( $p=0.02$ ). Influenza patients with pneumonia showed 3.8-fold higher median D-dimer levels versus those without pneumonia ( $p=0.0009$ ). Non-survivors had 2.8-fold higher admission D-dimer levels than survivors ( $p=0.003$ ). A D-dimer level  $>3000$  ng/mL in influenza-associated pneumonia correlated with high mortality risk ( $p<0.05$ ).

Conclusion. Patients with influenza complicated by pneumonia exhibit elevated D-dimer levels, creating a prothrombotic state that predisposes to thrombotic complications.



Д-димера при госпитализации была в 2,8 раза выше по сравнению с выжившими ( $p=0,003$ ). Уровень Д-димера выше 3000 нг/мл у пациентов с гриппом, осложненным пневмонией, ассоциировался с высоким риском летального исхода ( $p<0,05$ ).

**Заключение:** у пациентов с гриппом, осложненным пневмонией, отмечается повышение в крови уровня Д-димера, что создает условия для развития тромботических осложнений.

**Ключевые слова:** грипп, пневмония, гемостаз, Д-димер.

## Введение

Среди острых респираторных вирусных инфекций наибольшую актуальность представляет грипп, что обусловливается высокой заболеваемостью, развитием тяжелых форм заболевания и осложнений [1, 2]. Хорошо известно, что вирус гриппа может индуцировать поражение не только клеток эпителия респираторного тракта, но и клеток эндотелия сосудов, кардиомиоцитов [3]. Тропность вирусов гриппа к эндотелиальным клеткам и кардиомиоцитам обуславливает риск развития сердечно-сосудистых осложнений [3–6]. Известно, что сезонные подъемы заболеваемости гриппом сопровождаются увеличением частоты возникновения инфаркта миокарда, инсульта [7], а также других сердечно-сосудистых осложнений — миокардита, нарушений ритма сердца, обострений хронической сердечной недостаточности [8, 9]. В период пандемии гриппа А 2009/2010 гг. осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы регистрировались у 4,9% госпитализированных пациентов с гриппом и у 46% больных, находившихся в отделениях реанимации и интенсивной терапии [10]. Значимая роль в развитии сердечно-сосудистых событий при гриппе отводится нарушениям в системе гемостаза, развитию которых способствуют активация тромбоцитов, чрезмерный воспалительный ответ и эндотелиальная дисфункция [11]. С другой стороны, хронические сердечно-сосудистые заболевания и сахарный диабет также сопровождаются дисфункцией эндотелия и являются факторами риска развития тяжелых форм гриппа [12]. Традиционно вирус-индуцированное повреждение эндотелиальных клеток при гриппе ассоциируется с развитием тромбоцитопении и геморрагического синдрома, проявляющегося в виде носовых кровотечений, геморрагической сыпи на коже и слизистых оболочках и синдромом диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) [3, 11]. В то же время развивающаяся при тяжелых и осложненных формах гриппа гипервоспалительная реакция, а также активация тромбоцитов и эндотелиальная дисфункция могут стать причиной увеличения прокоагулянтного по-

тенциала крови и тромбообразования [11]. В исследовании, проведенном Stals M.A.M. et al., было показано, что частота формирования тромбов при гриппе составляет 11% [13]. Учитывая значимую роль эндотелиальной дисфункции и нарушений в системе гемостаза в развитии сердечно-сосудистой патологии при тяжелых формах инфекционных заболеваниях, представляется актуальным изучение состояния гемостаза при гриппе.

**Цель исследования** — оценка состояния гемостаза у взрослых пациентов с осложненными и неосложненными формами гриппа.

## Материалы и методы исследования

Проведен анализ историй болезни 64 пациентов с гриппом в возрасте от 19 до 90 лет, находившихся на стационарном лечении в Республиканской клинической инфекционной больнице им. профессора А.Ф. Агафонова (РКИБ) в период с 1.12.2023 по 1.03.2024. Медиана возраста пациентов составила 65 лет. Диагноз грипп был выставлен на основании клиничко-anamnestических данных, подтвержден детекцией в смывах из носоглотки РНК вирусов гриппа А и В. У 61 пациента (95%) был диагностирован грипп А, в большинстве случаев (50 человек) обусловленный вирусом гриппа А/Н1N1, в 11 — вирусом гриппа А/Н3N2. У 3 пациентов (5%) был диагностирован грипп В. В 38 случаях (59%) была диагностирована среднетяжелая форма заболевания, в 26 (41%) — тяжелая. У 32 больных (50%) грипп осложнился пневмонией, диагноз которой был установлен по результатам проведенной компьютерной томографии органов грудной клетки. Все пациенты в стационаре получали противовирусную (осельтамивир), антибактериальную и инфузионную терапию. 6 больных находились на искусственной вентиляции легких. Коморбидные состояния отмечались у 57 (89%) пациентов: наиболее часто — гипертоническая болезнь (54,6%), фибрилляция предсердий (15,6%) и сахарный диабет (19%), реже — гипотиреоз, интерстициальное заболевание легких, бронхоэктатическая болезнь и рак молочной железы. Хронические сердечно-сосудистые заболевания регистрировались

у 45 пациентов (70%). Подробная характеристика пациентов представлена в таблице 1. Тромбоцитопения (менее  $150 \times 10^9/\text{л}$ ) выявлена у 11 пациентов (17%), из них в 6 случаях — тяжелая тромбоцитопения (менее  $50 \times 10^9/\text{л}$ ). Повышение уровня Д-димера в крови выше 440 нг/мл отмечалось у 46 больных (72%). У 6 пациентов с пневмонией наступил летальный исход.

Оценка системы гемостаза проводилась по количеству в крови тромбоцитов, показателю уровня Д-димера, значениям протромбинового времени, протромбинового индекса, международного нормализованного отношения (МНО) и активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ). Анализ изучаемых параметров проводился в день госпитализации. Оценка уровня в крови Д-димера осуществлялась при госпитализации и перед исходом заболевания.

Статистический анализ полученных результатов проводился с использованием статистической программы Statistica for Windows 6,1 (Statsoft, Tulsa, OK, USA). Для определения статистически значимых различий между сравниваемыми группами использовали критерий Манна — Уитни. Для сравнения категориальных данных был применен критерий  $\chi^2$  Пирсона. Для оценки связи 2 признаков ( $r$ ) использовали непараметрический метод корреляционного анализа Спирмена. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Используя таблицы сопряженности, рассчитывали отношение шансов (OR), чувствительность (Se); специфичность (Sp); прогностическую ценность положительного результата теста (PV+); прогностическую

ценность отрицательного результата теста (PV-); показатели отношения правдоподобия (LR) для положительного и отрицательного результатов; относительный риск.

### Результаты исследования

Было установлено, что острый период гриппа сопровождается снижением в периферической крови количества тромбоцитов и повышением уровня Д-димера, значения которого статистически значимо отличались от показателя группы контроля. При этом медиана Д-димера у пациентов с гриппом была в 4,9 раза выше, чем в контрольной группе (табл. 2).

Далее нами был проведен корреляционный анализ между уровнем СРБ и показателями системы гемостаза. Была установлена заметная корреляционная связь между значениями СРБ и Д-димера в крови ( $r=0,52$ ;  $p=0,000$ ). Корреляции между уровнем СРБ и другими показателями гемостаза не выявлено.

Учитывая значительное количество пациентов с различными сердечно-сосудистыми заболеваниями (70%), возможное их влияние на развитие эндотелиальной дисфункции, был проведен сравнительный анализ показателей гемостаза с учетом сопутствующей патологии. Различия в показателях системы гемостаза были выявлены только со стороны одного показателя — Д-димера, уровень которого у пациентов, имевших в анамнезе сердечно-сосудистые заболевания, был в 2,5 раза выше по сравнению с больными без указанной патологии ( $p=0,02$ ) (табл. 3). При этом медиана

Таблица 1

Клинико-лабораторная характеристика пациентов с гриппом

Параметр	Пациенты с гриппом (n = 64)	Контрольная группа (n = 20)	Значимость
Возраст (лет), Ме [МКР]	65 [55,5 – 76,5]	63 [59,5 – 68,5]	0,8
Пол женский, абс. (%)	31 (48)	12 (60)	$\chi^2=0,8$ ; $p=0,3$
День госпитализации, Ме [МКР]	3 [3 – 6]	—	
Пневмония, абс. (%)	32 (50)	—	
Сопутствующие заболевания, абс. (%):	57 (89)	17 (85)	
— гипертоническая болезнь	35 (54,6)	8 (40)	$\chi^2=1,31$ ; $p=0,25$
— фибрилляция предсердий	10 (15,6)	—	
— ожирение	3 (4,6)	1 (5)	$\chi^2=0,0$ ; $p=0,95$
— гипотиреоз	8 (12,5)	1 (5)	$\chi^2=0,89$ ; $p=0,34$
— сахарный диабет	12 (19)	3 (15)	$\chi^2=0,14$ ; $p=0,7$
— рак молочной железы	2 (3,1)	—	
— бронхоэктатическая болезнь	1 (1,5)	—	
— интерстициальное заболевание легких	1 (1,5)	—	
Лейкоциты (абс.), $\times 10^9/\text{л}$ , Ме [МКР]	6,7 [4,9 – 8,05]	5,4 [4,3 – 6,55]	0,05
Нейтрофилы (абс.), $\times 10^9/\text{л}$ , Ме [МКР]	4,95 [3,15 – 6,5]	2,6 [1,95 – 3,55]	0,000
С-реактивный белок (абс.), $\times 10^9/\text{л}$ , Ме [МКР]	61,15 [13 – 104,65]	2 [2 – 2]	$p=0,000$

$\chi^2$  — хи-квадрат,  $p$  — уровень статистической значимости.

Таблица 2

## Показатели гемостаза у пациентов с гриппом при госпитализации (Ме, МКР)

Параметры	Пациенты с гриппом (n = 64)	Контрольная группа (n = 20)	p
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	185,5 [158,5 – 228,5]	240,5 [214,5 – 263]	0,0003
Протромбиновое время, с	11,4 [10,8 – 12,8]	10,85 [10,5 – 13,1]	0,3
ПТИ, %	96,5 [85,3 – 101,9]	101,4 [83,6 – 104,3]	0,3
МНО, ЕД	1,045 [0,9 – 1,1]	0,98 [0,9 – 1,08]	0,04
АЧТВ, с	26,9 [24,9 – 30,1]	27,9 [23,7 – 32,5]	0,8
Д-димер, нг/мл	861,55 [351,5 – 2208]	174 [106,3 – 256]	0,000

ПТИ – протромбиновый индекс, АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время, p – уровень статистической значимости.

Таблица 3

## Показатели гемостаза у пациентов с гриппом и сердечно-сосудистыми заболеваниями (Ме, МКР)

Параметры	Пациенты с гриппом (n = 64)		p
	имевшие сердечно-сосудистые заболевания (n = 45)	не имевшие сердечно-сосудистую патологию (n = 19)	
Возраст	69 [65 – 82]	43 [34 – 58]	0,000
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	183 [158 – 231]	188 [159 – 211]	0,8
Протромбиновое время, с	11,5 [10,9 – 13,3]	11,3 [10,5 – 11,7]	0,1
ПТИ, %	96,1 [82,4 – 100,9]	97,3 [94 – 104,8]	0,1
МНО, ЕД	1,05 [0,99 – 1,19]	1,03 [0,98 – 1,09]	0,5
АЧТВ, с	26,7 [24,8 – 30,4]	27,4 [25,3 – 29,7]	0,9
Д-димер, нг/мл	1116 [442 – 2907]	442 [280 – 1313]	0,02

Обозначения те же, что и в таблице 2.

возраста пациентов с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями была статистически значимо выше, чем у больных без коморбидной патологии ( $p = 0,000$ ).

Как известно, с возрастом отмечается повышение уровня Д-димера в крови. Из-за сравнительно небольшой выборки пациентов определение уровня Д-димера в различных возрастных группах нами не проводилось.

Ровно у половины пациентов (32 человека) грипп осложнился пневмонией. Было установлено, что

у больных гриппом, осложненным пневмонией, уровень Д-димера был в 3,8 раза выше по сравнению с пациентами без пневмонии ( $p = 0,0009$ ) (табл. 4).

Учитывая статистически значимое повышение уровня Д-димера в крови у пациентов с гриппом в остром периоде заболевания, особенно в случаях развития пневмонии, проведен анализ данного показателя среди выживших и умерших пациентов, у которых грипп осложнился развитием пневмонии. Характеристика выживших и умерших пациентов представлена в таблице 5.

Таблица 4

## Показатели гемостаза у пациентов с гриппом без пневмонии и с пневмонией (Ме, МКР)

Параметры	Грипп, осложненный пневмонией (n = 32)	Грипп без пневмонии (n = 32)	p
Возраст	66 [61,5 – 79,5]	59 [52 – 74,5]	0,1
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	193,5 [158 – 249]	178 [158,5 – 203,5]	0,1
Протромбиновое время, с	11,45 [10,8 – 13,1]	11,2 [10,8 – 12,4]	0,6
ПТИ, %	96,1 [84 – 101,9]	98,2 [88 – 101,9]	0,6
МНО, ЕД	1,05 [0,99 – 1,2]	1,02 [0,98 – 1,13]	0,5
АЧТВ, с	28,1 [25,3 – 30,1]	25,8 [24,4 – 30,3]	0,5
Д-димер, нг/мл	1768,5 [712 – 3358,5]	467,5 [306 – 937]	0,0009

Обозначения те же, что и в таблицах 2, 3.

Таблица 5

## Характеристика выживших и умерших пациентов с гриппом

Параметр	Выжившие пациенты с гриппом, осложнившимся пневмонией (n = 26)	Умершие пациенты (n = 6)	Значимость
Возраст (лет), Ме [МКР]	66 [57 – 76]	79,5 [65 – 85]	p = 0,15
Пол женский, абс. (%)	15 (58)	4 (66)	$\chi^2 = 0,16$ ; p = 1,0
День госпитализации, Ме [МКР]	2 [3 – 6]	4 [3 – 5]	p = 0,59
Сопутствующие заболевания, абс. (%):	25 (96)	6 (100)	$\chi^2 = 1,36$ ; p = 0,34
– гипертоническая болезнь	15 (57)	4 (66)	$\chi^2 = 0,16$ ; p = 1,0
– фибрилляция предсердий	8 (30)	2 (33)	$\chi^2 = 0,01$ ; p = 1,0
– ожирение	1 (3)	–	
– гипотиреоз	5 (19)	–	
– сахарный диабет	2 (7)	2 (33)	$\chi^2 = 2,93$ p = 0,15
– рак молочной железы	1 (3)	–	
– интерстициальное заболевание легких	1 (3)	–	

Обозначения те же, что и в таблице 1.

Статистически значимых различий в возрасте пациентов, частоте наиболее распространенных коморбидных заболеваний (гипертоническая болезнь, фибрилляция предсердий) между выжившими и умершими пациентами выявлено не было.

Было установлено, что медиана Д-димера в группе умерших пациентов при госпитализации была в 2,8 раза выше по сравнению с выжившими (p = 0,003) (табл. 6). Перед исходом заболевания в группе умерших пациентов уровень Д-димера заметно возрастал по сравнению с показателями при госпитализации, медиана его была выше по сравнению с выжившими в 4,9 раза.

Далее проведена оценка операционных характеристик диагностического теста «Д-димер» в оценке риска летального исхода при госпитализации. Данные представлены в таблице 7.

Как видно из данных таблицы 7, уровень Д-димера выше 3000 нг/мл у пациентов с гриппом, осложненным пневмонией, ассоциируется с высоким риском летального исхода (p < 0,05). При этом положительный результат теста на Д-димер был максимально правдоподобен (LR+ = 2,5), что позволяет рассматривать его как достаточно надежный.

## Обсуждение

Еще в 1930-е гг. было установлено, что во время сезонов гриппа отмечается увеличение смертности от сердечно-сосудистых заболеваний [14]. Последующие исследования показали, что сезонные подъемы заболеваемости гриппом сопровождаются увеличением частоты развития инфаркта миокарда (ИМ), инсультов и венозно-тромбоэмболи-

Таблица 6

## Показатели Д-димера (нг/мл) в крови у выживших и умерших пациентов с гриппом, осложненным пневмонией (Ме, МКР)

Период заболевания	Выжившие (n = 26)	Умершие (n = 6)	p
При госпитализации	1404 [472 – 2907]	4041 [2318 – 4584]	0,01
Перед исходом заболевания	1156 [437 – 2656]	5655 [4716 – 10632]	0,01

Таблица 7

## Уровень Д-димера и риск летальности при гриппе, осложненном пневмонией, при госпитализации

Д-димер	Se	Sp	PPV	NPV	LR+	LR-	OR 95% ДИ	p
Порог отсечения (> 3000 нг/мл)	66	84	0,33	0,13	2,5	0,7	11 [1,4 – 81,6]	<0,05

OR — отношение шансов, PPV — прогностическое значение положительного результата теста, NPV — прогностическое значение отрицательного результата теста, Se — чувствительность теста, Sp — специфичность теста, LR+ — отношение правдоподобия положительного результата теста, LR- — отношение правдоподобия отрицательного результата теста, p — уровень статистической значимости.



ческих осложнений (ВТЭО) [7, 15], причем высокий риск развития ИМ отмечается в течение первых 7 дней заболевания [7]. Частота развития ИМ и инсультов при гриппе составляет 12,7% и 13,4% соответственно [7], ВТЭО — 9,37% [15]. Другие регистрируемые сердечно-сосудистые осложнения гриппа — миокардит, нарушения ритма сердца (фибрилляции предсердий, желудочков, атрио-вентрикулярные блокады) [15–18]. Основные причины развития сердечно-сосудистых событий включают: тропность вирусов гриппа к эндотелиальным клеткам [4, 5, 15], кардиомиоцитам, проводящей системе сердца (клетки Пуркинье) [6], избыточную воспалительную реакцию организма и эндотелиальную дисфункцию, способствующие увеличению протромботического потенциала [11].

Как известно, ключевая роль в системе гемостаза отводится тромбоцитам, активация которых сопровождается привлечением в зону повреждения эндотелия клеток врожденного иммунитета (моноцитов, нейтрофилов), синтезом различных провоспалительных цитокинов и повышенной экспрессией тканевого фактора, индуцирующего процесс свертывания крови по внешнему пути [11]. При этом чрезмерно выраженная воспалительная реакция организма является ключевым фактором, способствующим развитию эндотелиальной дисфункции и тромбообразования [19]. В математической модели по оценке риска развития сердечно-сосудистых событий при гриппе, предложенной McCarthy Z. et al., показана связь между воспалительной реакцией и свертыванием крови [20]. Было установлено, что пороговый уровень фактора некроза опухоли альфа (ФНО-альфа), необходимый для инициации экспрессии ТФ, составляет 27,36 пг/мл [20].

В исследовании Z.F. Wang et al. было показано, что тяжелые формы гриппа сопровождаются повышением в крови уровня Д-димера, значения которого коррелировали с индексом гипоксемии [21]. В проведенном нами исследовании было установлено, что острый период гриппа характеризуется нарушениями в системе гемостаза, проявляющимися снижением в крови количества тромбоцитов у 17% пациентов и повышением уровня Д-димера в 72% случаев. Тромбоцитопения при гриппе ассоциируется с тяжелыми формами заболевания, выраженное снижение числа тромбоцитов в крови может сопровождаться развитием геморрагического синдрома в виде кровоизлияний в кожу, легкие, кишечник, другие органы [11]. В нашем исследовании тяжелая тромбоцитопения (менее  $50 \times 10^9/\text{л}$ ) отмечалась в 6 случаях, однако клинических проявлений геморрагического синдрома выявлено не было. Основная причина снижения количества тромбоцитов в крови при гриппе — поглощение их макрофагами и гепатоцитами, проис-

ходящее вследствие удаления сиалогликанов с поверхности тромбоцитов нейроминидазами вируса гриппа после интранализации [22].

Как уже было отмечено, нарушения в коагулограмме у больных гриппом проявлялись повышением уровня Д-димера, причем наиболее высокие значения Д-димера отмечались у пациентов с гриппом, осложнившимся пневмонией, у которых медиана данного показателя была в 3,8 раза выше по сравнению с больными без пневмонии. Значимую роль в развитии нарушений в системе гемостаза и повышении уровня Д-димера в крови играет воспалительная реакция, с которой ассоциируется развитие эндотелиальной дисфункции и тромбообразование [11, 19]. Наши результаты подтверждают этот вывод: у пациентов с гриппом выявлена прямая корреляционная связь между уровнем в крови С-реактивного белка и Д-димера. Как известно, повышение значений Д-димера в крови — предиктор развития тромботических состояний [23]. Д-димер является продуктом деградации фибрина, определение которого в крови в клинической практике традиционно используется для диагностики тромботических состояний — тромбозов глубоких вен, тромбоэмболии легочной артерии и синдрома ДВС [21]. В период пандемии COVID-19 у пациентов с COVID-19 отмечалось значительное повышение в крови этого маркера [24], высокие значения которого ассоциировались с тяжестью заболевания и плохим прогнозом [25]. Возможно ли по аналогии с COVID-19 использовать Д-димер в качестве предиктора неблагоприятного прогноза при гриппе? Учитывая схожесть патофизиологических процессов при гриппе и COVID-19, тропность возбудителей обеих вирусных инфекций к эндотелиальным клеткам с развитием эндотелиальной дисфункции и тромботических осложнений [13], ответ будет утвердительным. В проведенном нами исследовании наиболее высокие значения Д-димера регистрировались именно среди умерших пациентов (медиана при госпитализации была в 2,8 раза выше по сравнению с выжившими пациентами). При этом вероятность летального исхода (OR), оцененная нами при госпитализации, была в 11 раз выше при уровне Д-димера более 3000 нг/мл. Перед исходом заболевания уровень Д-димера еще более возрастал, медиана его превышала аналогичный показатель среди выживших пациентов уже в 4,9 раза! В ретроспективном исследовании, проведенном Bai Y. et al. было показано, что Д-димер является независимым фактором риска смертности от пневмонии, вызванной гриппом А у госпитализированных пациентов, а определение в крови Д-димера с ферритином может повысить прогностическую ценность шкал PSI (от англ. — *pneumonia severity index*), CURB-65 (от англ. — *confusion, crea, respiratory rate, blood*)

и *PIRO-CAP* (от англ. — *predisposition, infection, response, organ dysfunction — community-acquired pneumonia*), традиционно используемых для определения прогноза у пациентов с внебольничной пневмонией [26].

Значимая роль в развитии эндотелиальной дисфункции и тромботических осложнений отводится хронической сердечно-сосудистой патологии — гипертонической болезни, атеросклерозу, сахарному диабету, нарушениям ритма сердца [27]. Факторами риска развития тромбозов у пациентов с гриппом являются ожирение [14] и мужской пол [28]. В нашем исследовании количество мужчин и женщин в группе больных гриппом было примерно равным, при этом у 89% пациентов регистрировались различные сопутствующие заболевания, большинство из которых составили болезни системы кровообращения. При этом сердечно-сосудистые заболевания регистрировались преимущественно у лиц пожилого возраста. Уровень Д-димера у пациентов с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией был в 2,5 раза выше по сравнению с больными без указанной патологии, что указывает на необходимость учета коморбидной патологии у пациентов с гриппом и рассмотрения вопроса о проведении им антикоагулянтной и антиагрегантной терапии. В исследовании Qiu X. et al. было показано, что использование аспирина и статинов снижает риск тромбозов у пациентов с тяжелыми формами гриппа [14]. И последнее. Как известно, с возрастом уровень Д-димера в крови увеличивается [29]. В исследовании Harper P.L. et al. было показано, что медиана Д-димера в возрасте от 40 до 60 лет составляет 387 нг/мл, а у лиц возрастной группы 60–80 лет — 854 нг/мл [29]. Вследствие сравнительно небольшой выборки пациентов определение уровня Д-димера в различных возрастных группах нами не проводилось. Это будет целью наших дальнейших исследований.

### Заключение

Проведенные нами исследования показали, что у пациентов с гриппом, осложненным пневмонией, отмечается повышение в крови уровня Д-димера, что создает условия для развития тромботических осложнений. Наиболее высокие значения Д-димера регистрировались среди умерших пациентов. Уровень Д-димера выше 3000 нг/мл у пациентов с гриппом, осложненным пневмонией, ассоциировался с летальным исходом.

*Работа выполнена за счет гранта Академии наук Республики Татарстан, предоставленного молодым ученым и молодежным научным коллективам на проведение научных исследований в наиболее перспективных и значимых для развития Республики Татарстан областях в 2024 г.*

### Литература

1. Lemaitre M., Carrat F. Comparative age distribution of influenza morbidity and mortality during seasonal influenza epidemics and the 2009 H1N1 pandemic // *BMC infectious diseases*. — 2010. — Т. 10. — С. 1-5. URL: <http://doi.org/10.1016/j.jcrc.2011.05.016>.
2. Troeger C. E. et al. Mortality, morbidity, and hospitalisations due to influenza lower respiratory tract infections, 2017: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 // *The Lancet respiratory medicine*. — 2019. — Т. 7. — №. 1. — С. 69-89. URL: [http://doi.org/10.1016/S2213-2600\(18\)30496-X](http://doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30496-X).
3. Марченко В. А., Жилинская И. Н. Активация и дисфункция эндотелия кровеносных сосудов при инфекции, вызванной вирусами гриппа типа А (*Alphainfluenzavirus influenzae*) // *Вопросы вирусологии*. — 2024. — Т. 69. — №. 6. — С. 465-478. URL: <http://doi.org/10.36233/0507-4088-264>.
4. Armstrong S. M., Darwish I., Lee W. L. Endothelial activation and dysfunction in the pathogenesis of influenza A virus infection // *Virulence*. — 2013. — Т. 4. — №. 6. — С. 537-542. URL: <http://doi.org/10.4161/viru.25779>.
5. Short K. R., Kuiken T., Van Riel D. Role of endothelial cells in the pathogenesis of influenza in humans // *The Journal of Infectious Diseases*. — 2019. — Т. 220. — №. 11. — С. 1859-1860. URL: <http://doi.org/10.1093/infdis/jiz349>.
6. Filgueiras-Rama D. et al. Human influenza A virus causes myocardial and cardiac-specific conduction system infections associated with early inflammation and premature death // *Cardiovascular research*. — 2021. — Т. 117. — №. 3. — С. 876-889. URL: <http://doi.org/10.1093/cvr/cvaa117>.
7. Warren-Gash C. et al. Laboratory-confirmed respiratory infections as triggers for acute myocardial infarction and stroke: a self-controlled case series analysis of national linked datasets from Scotland // *European Respiratory Journal*. — 2018. — Т. 51. — №. 3. URL: <http://doi.org/10.1183/13993003.01794-2017>.
8. Ишмурзин Г.П. и др. Осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы при респираторных вирусных инфекциях // *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. — 2022. — Т. 37. — №. 4. — С. 31-37. URL: <http://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-4-31-37>.
9. Kwong J. C. et al. Acute myocardial infarction after laboratory-confirmed influenza infection // *New England Journal of Medicine*. — 2018. — Т. 378. — №. 4. — С. 345-353. URL: <http://doi.org/10.1056/NEJMoa1702090>.
10. Chacko B. et al. Cardiac manifestations in patients with pandemic (H1N1) 2009 virus infection needing intensive care // *Journal of critical care*. — 2012. — Т. 27. — №. 1. — С. 106.e1-106.e6. URL: <http://doi.org/10.1016/j.jcrc.2011.05.016>.
11. Schrottmaier W. C. et al. Platelets in viral infections — brave soldiers or Trojan horses // *Frontiers in Immunology*. — 2022. — Т. 13. — С. 856713. URL: <http://doi.org/10.3389/fimmu.2022.856713>.
12. Chow E. J., Doyle J. D., Uyeki T. M. Influenza virus-related critical illness: prevention, diagnosis, treatment // *Critical Care*. — 2019. — Т. 23. — С. 1-11. URL: <http://doi.org/10.1186/s13054-019-2491-9>.
13. Stals M. A. M. et al. Risk of thrombotic complications in influenza versus COVID-19 hospitalized patients // *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis*. — 2021. — Т. 5. — №. 3. — С. 412-420. URL: <http://doi.org/10.1002/rth2.12496>.
14. Collins S. D. Excess mortality from causes other than influenza and pneumonia during influenza epidemics // *Public Health Reports (1896-1970)*. — 1932. — С. 2159-2179.
15. Qiu X. et al. Thrombosis in Critically Ill Influenza Patients: Incidence and Risk Factors // *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. — 2024. — Т. 30. — С. 10760296241278615. URL: <http://doi.org/10.1177/10760296241278615>.

16. Chang T. Y. et al. The association between influenza infection, vaccination, and atrial fibrillation: A nationwide case-control study //Heart rhythm. — 2016. — Т. 13. — №. 6. — С. 1189-1194. URL: <http://doi.org/10.1016/j.hrthm.2016.01.026>.

17. Ukimura A. et al. A national survey on myocarditis associated with the 2009 influenza A (H1N1) pandemic in Japan //Circulation Journal. — 2010. — Т. 74. — №. 10. — С. 2193-2199. URL: <http://doi.org/10.1253/circj.cj-10-0452>.

18. Ergle K., Gooden J. Y., Ahmed M. M. High-grade atrioventricular block associated with acute influenza //Texas Heart Institute Journal. — 2020. — Т. 47. — №. 3. — С. 220-223. URL: <http://doi.org/10.14503/THIJ-18-6658>.

19. Fodor A. et al. Endothelial Dysfunction, Inflammation, and Oxidative Stress in COVID-19—Mechanisms and Therapeutic Targets //Oxidative medicine and cellular longevity. — 2021. — Т. 2021. — №. 1. — С. 8671713.

20. McCarthy Z. et al. Modelling the linkage between influenza infection and cardiovascular events via thrombosis //Scientific reports. — 2020. — Т. 10. — №. 1. — С. 14264. URL: <http://doi.org/10.1038/s41598-020-70753-0>.

21. Wang Z. F. et al. Serum D-dimer changes and prognostic implication in 2009 novel influenza A (H1N1) //Thrombosis research. — 2011. — Т. 127. — №. 3. — С. 198-201. URL: <http://doi.org/10.1016/j.thromres.2010.11.032>.

22. Jansen A. J. G. et al. Influenza-induced thrombocytopenia is dependent on the subtype and sialoglycan receptor and increases with virus pathogenicity //Blood advances. — 2020. — Т. 4. — №. 13. — С. 2967-2978. URL: <http://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020001640>.

23. Li Y. et al. Clinical significance of plasma D-dimer in COVID-19 mortality //Frontiers in Medicine. — 2021. — Т. 8. — С. 638097. URL: <http://doi.org/10.3389/fmed.2021.638097>.

24. Goshua G. et al. Endotheliopathy in COVID-19-associated coagulopathy: evidence from a single-centre, cross-sectional study //The Lancet Haematology. — 2020. — Т. 7. — №. 8. — С. e575-e582. URL: [http://doi.org/10.1016/S2352-3026\(20\)30216-7](http://doi.org/10.1016/S2352-3026(20)30216-7).

25. Fenyves B. G. et al. Plasma P-selectin is an early marker of thromboembolism in COVID-19 //American journal of hematology. — 2021. — Т. 96. — №. 12. — С. 468-471. URL: <http://doi.org/10.1002/ajh.26372>.

26. Bai Y., Guo Y., Gu L. Additional risk factors improve mortality prediction for patients hospitalized with influenza pneumonia: a retrospective, single-center case—control study //BMC Pulmonary Medicine. — 2023. — Т. 23. — №. 1. — С. 19. URL: <http://doi.org/10.1186/s12890-022-02283-6>.

27. Yamaoka-Tojo M. Vascular endothelial glycocalyx damage in COVID-19 //International journal of molecular sciences. — 2020. — Т. 21. — №. 24. — С. 9712. URL: <http://doi.org/10.3390/ijms21249712>.

28. Rubino R. et al. Thromboembolic events in patients with influenza: a scoping review //Viruses. — 2022. — Т. 14. — №. 12. — С. 2817. URL: <http://doi.org/10.3390/v14122817>.

29. Harper P. L. et al. D-dimer concentration increases with age reducing the clinical value of the D-dimer assay in the elderly //Intern Med J. — 2007. — Т. 37. — №. 9. — С. 607-13. URL: <http://doi.org/10.1111/j.1445-5994.2007.01388.x>

## References

1. Lemaitre M., Carrat F. Comparative age distribution of influenza morbidity and mortality during seasonal influenza epidemics and the 2009 H1N1 pandemic //BMC infectious diseases. — 2010. — Т. 10. — С. 1-5. URL: <http://doi.org/10.1016/j.jcirc.2011.05.016>.

2. Troeger C. E. et al. Mortality, morbidity, and hospitalisations due to influenza lower respiratory tract infections, 2017: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 //The Lancet respiratory medicine. — 2019. — Т. 7. — №. 1. — С. 69-89. URL: [http://doi.org/10.1016/S2213-2600\(18\)30496-X](http://doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30496-X).

3. Marchenko V.A., Zhilinskaya I.N. Endothelial activation and dysfunction caused by influenza A virus (Alphainfluenzavirus in-

fluenzae). Problems of Virology (Voprosy Virusologii). 2024; 69(6): 465—478 (in Russian). URL: <http://doi.org/10.36233/0507-4088-264>.

4. Armstrong S. M., Darwish I., Lee W. L. Endothelial activation and dysfunction in the pathogenesis of influenza A virus infection //Virulence. — 2013. — Т. 4. — №. 6. — С. 537-542. URL: <http://doi.org/10.4161/viru.25779>.

5. Short K. R., Kuiken T., Van Riel D. Role of endothelial cells in the pathogenesis of influenza in humans //The Journal of Infectious Diseases. — 2019. — Т. 220. — №. 11. — С. 1859-1860. URL: <http://doi.org/10.1093/infdis/jiz349>.

6. Filgueiras-Rama D. et al. Human influenza A virus causes myocardial and cardiac-specific conduction system infections associated with early inflammation and premature death //Cardiovascular research. — 2021. — Т. 117. — №. 3. — С. 876-889. URL: <http://doi.org/10.1093/cvr/cvaa117>.

7. Warren-Gash C. et al. Laboratory-confirmed respiratory infections as triggers for acute myocardial infarction and stroke: a self-controlled case series analysis of national linked datasets from Scotland //European Respiratory Journal. — 2018. — Т. 51. — №. 3. URL: <http://doi.org/10.1183/13993003.01794-2017>.

8. Ishmurzin G.P., Serebryakova O.A., Syuzev K.N., Dolganova D.A., Gainullina A.Kh. Cardiovascular complications of respiratory viral infections. The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine. 2022;37(4):31—37 (in Russian). URL: <http://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-4-31-37>.

9. Kwong J. C. et al. Acute myocardial infarction after laboratory-confirmed influenza infection //New England Journal of Medicine. — 2018. — Т. 378. — №. 4. — С. 345-353. URL: <http://doi.org/10.1056/NEJMoa1702090>.

10. Chacko B. et al. Cardiac manifestations in patients with pandemic (H1N1) 2009 virus infection needing intensive care //Journal of critical care. — 2012. — Т. 27. — №. 1. — С. 106. e1-106. e6. URL: <http://doi.org/10.1016/j.jcrc.2011.05.016>.

11. Schrottmaier W. C. et al. Platelets in viral infections—brave soldiers or Trojan horses //Frontiers in Immunology. — 2022. — Т. 13. — С. 856713. URL: <http://doi.org/10.3389/fimmu.2022.856713>.

12. Chow E. J., Doyle J. D., Uyeki T. M. Influenza virus-related critical illness: prevention, diagnosis, treatment //Critical Care. — 2019. — Т. 23. — С. 1-11. URL: <http://doi.org/10.1186/s13054-019-2491-9>.

13. Stals M. A. M. et al. Risk of thrombotic complications in influenza versus COVID-19 hospitalized patients //Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis. — 2021. — Т. 5. — №. 3. — С. 412-420. URL: <http://doi.org/10.1002/rth.212496>.

14. Collins S. D. Excess mortality from causes other than influenza and pneumonia during influenza epidemics //Public Health Reports (1896-1970). — 1932. — С. 2159-2179.

15. Qiu X. et al. Thrombosis in Critically Ill Influenza Patients: Incidence and Risk Factors //Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis. — 2024. — Т. 30. — С. 10760296241278615. URL: <http://doi.org/10.1177/10760296241278615>.

16. Chang T. Y. et al. The association between influenza infection, vaccination, and atrial fibrillation: A nationwide case-control study //Heart rhythm. — 2016. — Т. 13. — №. 6. — С. 1189-1194. URL: <http://doi.org/10.1016/j.hrthm.2016.01.026>.

17. Ukimura A. et al. A national survey on myocarditis associated with the 2009 influenza A (H1N1) pandemic in Japan //Circulation Journal. — 2010. — Т. 74. — №. 10. — С. 2193-2199. URL: <http://doi.org/10.1253/circj.cj-10-0452>.

18. Ergle K., Gooden J. Y., Ahmed M. M. High-grade atrioventricular block associated with acute influenza //Texas Heart Institute Journal. — 2020. — Т. 47. — №. 3. — С. 220-223. URL: <http://doi.org/10.14503/THIJ-18-6658>.

19. Fodor A. et al. Endothelial Dysfunction, Inflammation, and Oxidative Stress in COVID-19—Mechanisms and Therapeutic Targets //Oxidative medicine and cellular longevity. — 2021. — Т. 2021. — №. 1. — С. 8671713.

20. McCarthy Z. et al. Modelling the linkage between influenza infection and cardiovascular events via thrombosis //Scientific reports. — 2020. — Т. 10. — №. 1. — С. 14264. URL: <http://doi.org/10.1038/s41598-020-70753-0>.

21. Wang Z. F. et al. Serum D-dimer changes and prognostic implication in 2009 novel influenza A (H1N1) //Thrombosis research. — 2011. — Т. 127. — №. 3. — С. 198-201. URL: <http://doi.org/10.1016/j.thromres.2010.11.032>.
22. Jansen A. J. G. et al. Influenza-induced thrombocytopenia is dependent on the subtype and sialoglycan receptor and increases with virus pathogenicity //Blood advances. — 2020. — Т. 4. — №. 13. — С. 2967-2978. URL: <http://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020001640>
23. Li Y. et al. Clinical significance of plasma D-dimer in COVID-19 mortality //Frontiers in Medicine. — 2021. — Т. 8. — С. 638097. URL: <http://doi.org/10.3389/fmed.2021.638097>.
24. Goshua G. et al. Endotheliopathy in COVID-19-associated coagulopathy: evidence from a single-centre, cross-sectional study //The Lancet Haematology. — 2020. — Т. 7. — №. 8. — С. e575-e582. URL: [http://doi.org/10.1016/S2352-3026\(20\)30216-7](http://doi.org/10.1016/S2352-3026(20)30216-7).
25. Fenyves B. G. et al. Plasma P-selectin is an early marker of thromboembolism in COVID-19 //American journal of hematology. — 2021. — Т. 96. — №. 12. — С. 468-471. URL: <http://doi.org/10.1002/ajh.26372>.
26. Bai Y., Guo Y., Gu L. Additional risk factors improve mortality prediction for patients hospitalized with influenza pneumonia: a retrospective, single-center case—control study //BMC Pulmonary Medicine. — 2023. — Т. 23. — №. 1. — С. 19. URL: <http://doi.org/10.1186/s12890-022-02283-6>.
27. Yamaoka-Tojo M. Vascular endothelial glycocalyx damage in COVID-19 //International journal of molecular sciences. — 2020. — Т. 21. — №. 24. — С. 9712. URL: <http://doi.org/10.3390/ijms21249712>.
28. Rubino R. et al. Thromboembolic events in patients with influenza: a scoping review //Viruses. — 2022. — Т. 14. — №. 12. — С. 2817. URL: <http://doi.org/10.3390/v14122817>.
29. Harper P. L. et al. D-dimer concentration increases with age reducing the clinical value of the D-dimer assay in the elderly //Intern Med J. — 2007. — Т. 37. — №. 9. — С. 607-13. URL: <http://doi.org/10.1111/j.1445-5994.2007.01388.x>

---

*Авторский коллектив:*

*Насырова Эльмира Ильдаровна* — аспирант кафедры детских инфекций Казанского государственного медицинского университета; тел.: +7-953-497-67-98, e-mail: [luxan7@mail.ru](mailto:luxan7@mail.ru)

*Хаертынов Халит Саубанович* — доцент кафедры детских инфекций Казанского государственного медицинского университета, д.м.н.; тел.: +7-903-342-96-27, e-mail: [khalit65@yandex.ru](mailto:khalit65@yandex.ru)

*Анохин Владимир Алексеевич* — заведующий кафедрой детских инфекций Казанского государственного медицинского университета, д.м.н., профессор; тел.: +7-903-306-33-70, e-mail: [anokhin56@mail.ru](mailto:anokhin56@mail.ru)

*Мингазова Гюзаль Фoaтовна* — заведующая отделением № 12 Республиканской клинической инфекционной больницы им. профессора А.Ф. Агафонова; тел.: +7-917-293-21-11, e-mail: [guzelsaleeva68@mail.ru](mailto:guzelsaleeva68@mail.ru)





## ГЕНОТИПИЧЕСКОЕ РАЗНООБРАЗИЕ ВИЧ-1 И ВИРУСА ГЕПАТИТА С СРЕДИ ЛИЦ С ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННОЙ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ В УЗБЕКИСТАНЕ

Э.И. Мусабаяев<sup>1</sup>, Е.И. Казакова<sup>1</sup>, Н.С. Ибадуллаева<sup>1</sup>, Т.-М.К. Юлдашев<sup>2</sup>, В.Ш. Рахимова<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Научно-исследовательский институт вирусологии Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра эпидемиологии, микробиологии, инфекционных и паразитарных заболеваний, Ташкент, Узбекистан

<sup>2</sup> Республиканский центр по борьбе со СПИД, Ташкент, Узбекистан

<sup>3</sup> Центр профессионального развития медицинских работников, Ташкент, Узбекистан

### Genotypic diversity of HIV-1 and hepatitis C virus among persons with newly diagnosed HIV infection in Uzbekistan

E.I. Musabaev<sup>1</sup>, E.I. Kazakova<sup>1</sup>, N.S. Ibadullaeva<sup>1</sup>, T.-M.K. Yuldashev<sup>2</sup>, V.Sh. Rakhimova<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Research Institute of Virology of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Epidemiology, Microbiology, Infectious and Parasitic Diseases, Tashkent, Uzbekistan

<sup>2</sup> Republican AIDS Center, Tashkent, Uzbekistan, Tashkent, Uzbekistan

<sup>3</sup> Center for Professional Development of Medical Workers, Tashkent, Uzbekistan

### Резюме

**Цель:** изучить молекулярно-генетические особенности коинфекции ВИЧ-1 и вируса гепатита С у антиретровирусно-наивных пациентов с оценкой распределения генотипов обоих вирусов.

**Материалы и методы:** всего было проанализировано 288 образцов плазмы крови, собранных в 2024 г. на базе Республиканского центра по борьбе со СПИД из всех регионов Узбекистана.

**Результаты:** полученные данные исследования продемонстрировали высокую распространенность активной репликации вируса гепатита С среди пациентов с впервые выявленной ВИЧ-инфекцией, не получающих антиретровирусную терапию. Установлено генетическое разнообразие как среди штаммов ВИЧ-1 (выявлены субтипы A6 и CRF\_02AG), так и среди генотипов вируса гепатита С (доминирование генотипов 3a и 1b), что отражает особенности эпидемического процесса в регионе.

**Заключение:** результаты исследования подчеркивают необходимость рутинного молекулярного тестирования и генотипирования обоих вирусов до начала антиретровирусной терапии для своевременной диагностики, выбора оптимальной терапии и проведения эффективного эпидемиологического надзора.

**Ключевые слова:** ВИЧ, вирус гепатита С, коинфекция, ПЦР-диагностика, антиретровирусная терапия, генотипирование.

### Abstract

**Objective:** To study the molecular genetic features of HIV-1 and HCV coinfection in antiretroviral-naïve patients, assessing the distribution of genotypes of both viruses.

**Materials and methods:** a total of 288 blood plasma samples collected in 2024 at the Republican AIDS Center from all regions of Uzbekistan were analyzed.

**Results:** the obtained study data demonstrated a high prevalence of active replication of the hepatitis C virus among patients with newly diagnosed HIV infection who are not receiving antiretroviral therapy. Genetic diversity was established both among HIV-1 strains (subtypes A6 and CRF\_02AG were identified) and among HCV genotypes (dominance of genotypes 3a and 1b), which reflects the characteristics of the epidemic process in the region.

**Conclusion:** The results of the study highlight the need for routine molecular testing and genotyping of both viruses before starting ART for timely diagnosis, selection of optimal therapy and effective epidemiological surveillance.

**Key words:** HIV, hepatitis C virus, coinfection, PCR diagnostics, antiretroviral therapy, genotyping.

### Введение

Коинфекция вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) и вируса гепатита С (ВГС) представляет собой актуальную проблему для здравоохранения, особенно среди групп риска, подверженных заражению парентерально передающимися ин-

фекциями. По данным международных исследований, распространённость ВГС среди ВИЧ-инфицированных колеблется в пределах от 10% до 30% [1]. Наличие ко-инфекции существенно усложняет ведение пациентов, поскольку оба вируса негативно влияют на иммунную систему, усиливая патогенное действие друг друга. В частности,

коинфекция ВИЧ и ВГС способствует ускоренному прогрессированию фиброза печени, развитию цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы [2]. В связи с этим скрининг на ВГС должен являться обязательным компонентом первичной оценки состояния пациента перед началом антиретровирусной терапии (АРВТ) [3].

Для достоверного выявления активной вирусной репликации применяются молекулярные методы, такие как ОТ-ПЦР, обеспечивающие высокую чувствительность и специфичность диагностики. Особый интерес представляют пациенты, не получающие АРВТ, поскольку отсутствие лечения позволяет объективно оценить исходную вирусную нагрузку и исключить влияние терапии на показатели ко-инфекции. В дополнение генотипирование ВИЧ и ВГС у наивных пациентов позволяет получить дополнительную информацию о циркулирующих штаммах и путях передачи инфекции.

Диагностика пациентов, не начавших АРВТ, представляет особую ценность, поскольку отражает истинную эпидемиологическую ситуацию, не искажённую воздействием антиретровирусных препаратов [4]. Такой подход позволяет выявлять скрытые случаи ко-инфекции, определять активную вирусную репликацию и своевременно скорректировать лечебную тактику.

**Цель исследования** — изучить молекулярно-генетические особенности коинфекции ВИЧ-1 и ВГС у антиретровирусно-наивных пациентов, с оценкой распределения генотипов обоих вирусов.

#### Материалы и методы исследования

В исследование были включены остаточные образцы плазмы крови от 288 пациентов, у которых ВИЧ-инфекция была впервые диагностирована в 2024 г. На момент включения в исследование ни один из пациентов не получал АРВТ. Образцы были собраны на базе Республиканского центра по борьбе со СПИД из всех регионов Узбекистана. Выделение РНК проводилось с использованием набора «РИБО-преп» (АмплиСенс, Россия). Для детекции РНК вируса гепатита С применялась тест-система «АмплиСенс® HCV-FL» с использованием амплификатора BIOER (Корея). Генотипирование ВГС осуществлялось с помощью набора «АмплиСенс® HCV-генотип-FL» методом ПЦР в реальном времени с гибридационно-флуоресцентной регистрацией. Генотипирование ВИЧ-1 проводилось методом прямого секвенирования фрагментов генов протеазы и обратной транскриптазы с использованием коммерческого набора HIV-resist-seq (АмплиСенс, Россия) на генетическом анализаторе ABI 3500 (Applied Biosystems, США). Биоинформатический анализ проводился

при помощи следующего программного обеспечения — Деона (для сборки консенсуса), REGA subtyping tool (для определения генотипа ВИЧ-1), Geno2Pheno (для определения генотипа ВГС). Эпидемиологические и клинические параметры (возраст, пол, путь передачи, вирусная нагрузка и уровень CD4+) анализировались с применением стандартных биостатистических подходов.

#### Результаты исследования

С целью определения распространённости коинфекции вируса гепатита С среди лиц с впервые выявленной ВИЧ-инфекцией был проведён молекулярно-генетический анализ отобранных образцов. В рамках проведённого исследования был осуществлён скрининг 288 образцов плазмы крови, отобранных у ВИЧ-наивных пациентов. Активная репликация HCV была выявлена у 18 человек, что составило 6,25% от общей выборки.

Для оценки значимости данного показателя была проведена сравнительная оценка с данными по общей популяции Узбекистана. Согласно официальным данным за 2019 г., уровень выявления РНК ВГС в общей популяции составлял 1,9% [5], что указывает на как минимум трёхкратное превышение распространённости HCV-инфекции среди лиц с впервые диагностированной ВИЧ-инфекцией по сравнению с общей популяцией. Данная разница подчёркивает важность обязательного тестирования на ВГС у данной категории пациентов. Для косвенной оценки вирусной нагрузки среди положительных образцов были проанализированы пороговые циклы (Ct) амплификации в ПЦР. Ct-значения варьировали от 18,55 до 28,4, что свидетельствует о наличии умеренной и высокой вирусной нагрузки.

Следующим этапом исследования стало генотипирование ВИЧ-1 у пациентов с ко-инфекцией. Генотипирование ВИЧ-1 было успешно выполнено у 10 из 18 пациентов с ко-инфекцией. У 5 (50%) пациентов была выявлена циркулирующая рекомбинантная форма CRF\_02AG, которая широко распространена в странах Центральной Азии. У остальных 5 пациентов был определён субтип А6 — доминирующий вариант ВИЧ-1 на территории Восточной Европы и стран СНГ. Таким образом, полученные данные отражают типичную для региона генетическую структуру циркулирующих штаммов ВИЧ-1, с преобладанием субтипа А6 и рекомбинантной формы CRF\_02AG. У 8 пациентов типирование ВИЧ не удалось провести из-за низкой концентрации РНК или технических ограничений, возникших в процессе секвенирования.

Генотипирование ВГС методом ПЦР выявило значительное разнообразие циркулирующих субтипов вируса. Наиболее часто встречался ге-

нотип 3a — у 6 (33,3%) пациентов, что согласуется с международными данными о повышенной распространённости данного субтипа среди групп высокого риска, включая лиц с ВИЧ-инфекцией и внутривенных потребителей наркотиков. Генотип 1b, считающийся доминирующим в общей популяции Узбекистана, был выявлен у 5 (27,8%) пациентов. Генотип 1a определён у 3 (16,7%) человек, аналогичное число пациентов имели генотип 2. В одном случае не удалось однозначно идентифицировать субтип вируса, что, вероятно, связано с низкой концентрацией РНК или наличием редкого генетического варианта (рис.).

Клинико-демографическая характеристика обследованных пациентов представлена следующим образом: из 18 пациентов с ко-инфекцией ВИЧ/ВГС большинство составляли мужчины — 14 (77,8%), а меньшую часть женщины — 4 (22,2%). Средний возраст пациентов составил 41,4 года (диапазон от 18 до 55 лет). Основным предполагаемым путем передачи ВИЧ-инфекции являлся гетеросексуальный, который отмечался в 16 случаях. 1 случай был связан с парентеральным путем передачи у мужчины 18 лет с 3a генотипом ВГС, при этом результаты генотипирования ВИЧ для этого пациента получить не удалось. Также 1 случае путь передачи установить не удалось для мужчины 44 лет с неопределённым генотипом ВГС и субтипом ВИЧ А6.

Помимо демографических данных, значительный интерес представляют лабораторные показатели, которые отражают состояние иммунной системы и активность вируса у пациентов. Показатели вирусной нагрузки и уровня CD4+ лимфоцитов варьировали в широком диапазоне. Вирусная нагрузка ВИЧ-1 колебалась от 6636 до 5 978 538 ко-

пий/мл, что свидетельствует о существенных различиях в стадии инфекции на момент постановки диагноза. Уровень CD4+ клеток находился в диапазоне от 199 до 675 кл/мкл, что соответствует как начальному иммунодефициту, так и более благоприятным иммунологическим статусам. Это подчеркивает гетерогенность клинических проявлений на раннем этапе выявления ВИЧ-инфекции и потенциальную роль ко-инфекции ВГС в модуляции иммунного ответа.

### Обсуждение

Полученные результаты подчёркивают актуальность проблемы коинфекции ВИЧ и ВГС среди антиретровирусно-наивных пациентов в Узбекистане. Выявление активной репликации ВГС у 6,25% лиц с впервые диагностированной ВИЧ-инфекцией значительно превышает показатель в общей популяции (1,9% по данным за 2019 г.) [5], что свидетельствует о повышенной уязвимости данной группы и подчеркивает необходимость обязательного скрининга на ВГС при первичной постановке диагноза ВИЧ.

Молекулярно-генетический анализ позволил охарактеризовать структуру циркулирующих генотипов. Среди выявленных субтипов ВИЧ-1 доминировали рекомбинантная форма CRF\_02AG и субтип А6, каждый из которых был обнаружен в 5 случаях. Такое генетическое разнообразие ВИЧ отражает характерную эпидемиологическую ситуацию в регионе, обусловленную, возможно, миграционными потоками и путями передачи инфекции. Циркуляция рекомбинантной формы CRF\_02AG и субтипа А6 соответствует структуре генотипического пейзажа стран Центральной

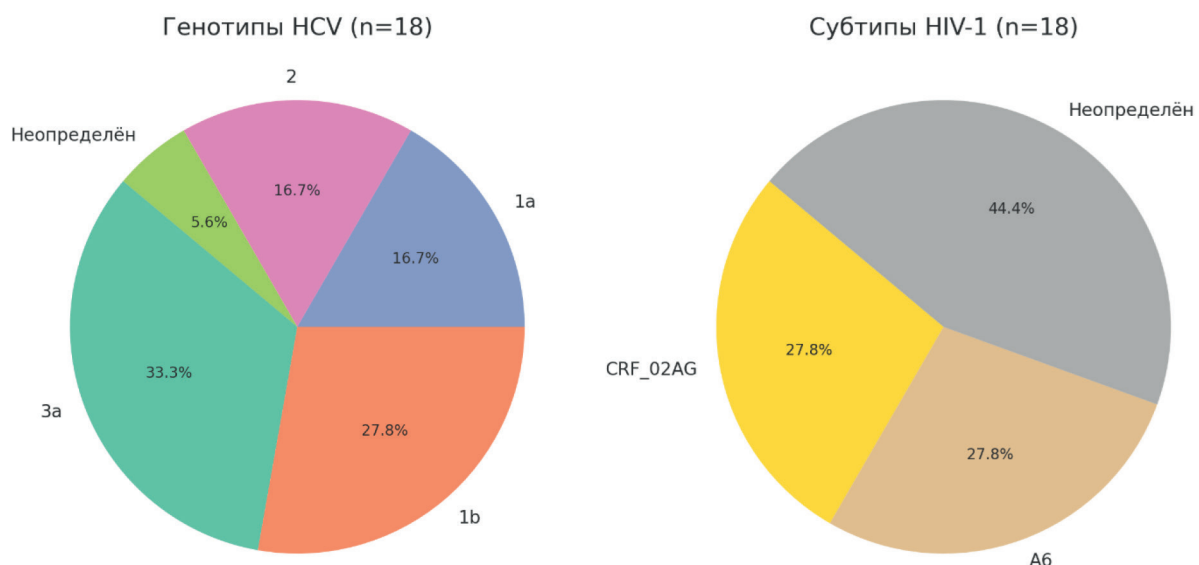


Рис. Распределение генотипов у пациентов с коинфекцией ВИЧ/ВГС

Азии и подтверждает данные, полученные в предыдущих региональных исследованиях [6, 7].

Анализ генотипов ВГС также выявил значительное генетическое разнообразие. Наиболее часто определялся генотип 3a (33,3%), за которым следовал генотип 1b (27,8%), что отличает исследуемую популяцию от общей популяции Узбекистана, где, согласно литературным данным, традиционно преобладает генотип 1b [8, 9]. Выявление генотипов 3a и 1a чаще ассоциируется с передачей инфекции в группах высокого риска, в частности, среди лиц, употребляющих инъекционные наркотики, а также среди пациентов, инфицированных ВИЧ. Такие особенности генотипического распределения подчеркивают важность интеграции данных молекулярного эпиднадзора в клиническую практику, особенно в контексте своевременного назначения противовирусной терапии и прогнозирования её эффективности.

Клинико-демографическая характеристика пациентов указывает на преимущественное поражение мужчин среднего возраста, с преобладанием гетеросексуального пути передачи. Эти данные могут соответствовать текущим тенденциям распространения ВИЧ в Центральной Азии, где предположительно сохраняется значительная доля скрытых и недооценённых факторов передачи. Широкий диапазон вирусной нагрузки и уровня CD4+ лимфоцитов у пациентов с ко-инфекцией свидетельствует о различных стадиях заболевания, что подчеркивает гетерогенность популяции на момент выявления и указывает на необходимость раннего диагностирования коинфекции.

Особое значение имеет проведение молекулярного тестирования у пациентов, не получающих АРВТ. Такой подход позволяет более точно оценить исходную вирусную нагрузку и распространённые генотипы вирусов без влияния терапии, что особенно важно для эпидемиологического мониторинга.

Таким образом, результаты настоящего исследования подчеркивают необходимость рутинного тестирования на ВГС у всех пациентов с впервые выявленным ВИЧ-инфицированием, включая проведение генотипирования обоих вирусов. Интеграция молекулярно-генетических данных в клиническую практику может существенно повысить эффективность терапии и улучшить эпидемиологический контроль ко-инфекций в регионе.

### Заключение

Проведённый молекулярно-генетический анализ подтвердил наличие активной репликации вируса гепатита С у значимой доли ВИЧ-наивных пациентов в Узбекистане. Разнообразие выявленных генотипов ВГС и ВИЧ подчеркивает необходимость внедрения рутинного скрининга и генотипирования при обследовании пациентов до начала АРВТ. Такой подход позволит не только

своевременно выявлять ко-инфекцию, но и разрабатывать эффективные схемы терапии с учётом вирусологических особенностей.

### Литература

1. Platt L, Easterbrook P, Gower E, McDonald B, Sabin K, McGowan C, Yanny I, Razavi H, Vickerman P. Prevalence and burden of HCV co-infection in people living with HIV: a global systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2016 Jul;16(7):797-808. doi: 10.1016/S1473-3099(15)00485-5. Epub 2016 Feb 25. PMID: 26922272.
2. Lin W, Weinberg EM, Chung RT. Pathogenesis of accelerated fibrosis in HIV/HCV co-infection. *J Infect Dis.* 2013 Mar;207 Suppl 1(Suppl 1):S13-8. doi: 10.1093/infdis/jis926. PMID: 23390300; PMCID: PMC3611768.
3. Wyles DL, Sulkowski MS, Dieterich D. Management of Hepatitis C/HIV Coinfection in the Era of Highly Effective Hepatitis C Virus Direct-Acting Antiviral Therapy. *Clin Infect Dis.* 2016 Jul 15;63 Suppl 1(Suppl 1):S3-S11. doi: 10.1093/cid/ciw219. PMID: 27363438; PMCID: PMC4928450.
4. Consolidated Guidelines on HIV Prevention, Testing, Treatment, Service Delivery and Monitoring: Recommendations for a Public Health Approach Geneva: World Health Organization; 2021 Jul. ISBN-13: 978-92-4-003159-3 ISBN-13: 978-92-4-003160-9.
5. Dunn R, Musabaev E, Razavi H, Sadirova S, Bakieva S, Razavi-Shearer K, Brigida K, Kamili S, Averhoff F, Nasrullah M. Progress Toward Hepatitis B and Hepatitis C Elimination Using a Catalytic Funding Model — Tashkent, Uzbekistan, December 6, 2019–March 15, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020 Aug 28;69(34):1161-1165. doi: 10.15585/mmwr.mm6934a3. PMID: 32853186; PMCID: PMC7451973.
6. Mamatkulov A, Kazakova E, Ibadullaeva N, Joldasova E, Bayjanov A, Musabaev E, Kan N, Mustafaeva D, Lebedev A, Bobkova M, Kazennova E, Zohrabyan L. Prevalence of Antiretroviral Drug Resistance Mutations Among Pretreatment and Antiretroviral Therapy-Failure HIV Patients in Uzbekistan. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2021 Jan;37(1):38-43. doi: 10.1089/AID.2020.0096. Epub 2020 Oct 8. PMID: 32873061.
7. Лаповок, И.А. Молекулярно-эпидемиологический анализ генетических вариантов ВИЧ-1, циркулировавших в странах Восточной Европы и Центральной Азии в 2010 – 2019 гг. / И.А. Лаповок [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2022. — №3. — С.31-40. <https://dx.doi.org/10.18565/epidem.2022.12.3.31-40>.
8. Botheju WSP, Zghyer F, Mahmud S, Terlikbayeva A, El-Bassel N, Abu-Raddad LJ. The epidemiology of hepatitis C virus in Central Asia: Systematic review, meta-analyses, and meta-regression analyses. *Sci Rep.* 2019 Feb 14;9(1):2090. doi: 10.1038/s41598-019-38853-8. PMID: 30765844; PMCID: PMC6376025.
9. Kurbanov F, Tanaka Y, Sugauchi F, Kato H, Ruzibakiev R, Zalyalieva M, Yunusova Z, Mizokami M. Hepatitis C virus molecular epidemiology in Uzbekistan. *J Med Virol.* 2003 Mar;69(3):367-75. doi: 10.1002/jmv.10298. PMID: 12526047.

### References

1. Platt L, Easterbrook P, Gower E, McDonald B, Sabin K, McGowan C, Yanny I, Razavi H, Vickerman P. Prevalence and burden of HCV co-infection in people living with HIV: a global systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2016 Jul;16(7):797-808. doi: 10.1016/S1473-3099(15)00485-5. Epub 2016 Feb 25. PMID: 26922272.
2. Lin W, Weinberg EM, Chung RT. Pathogenesis of accelerated fibrosis in HIV/HCV co-infection. *J Infect Dis.* 2013 Mar;207 Suppl 1(Suppl 1):S13-8. doi: 10.1093/infdis/jis926. PMID: 23390300; PMCID: PMC3611768.



3. Wyles DL, Sulkowski MS, Dieterich D. Management of Hepatitis C/HIV Coinfection in the Era of Highly Effective Hepatitis C Virus Direct-Acting Antiviral Therapy. Clin Infect Dis. 2016 Jul 15;63 Suppl 1(Suppl 1):S3-S11. doi: 10.1093/cid/ciw219. PMID: 27363438; PMCID: PMC4928450.
4. Consolidated Guidelines on HIV Prevention, Testing, Treatment, Service Delivery and Monitoring: Recommendations for a Public Health Approach Geneva: World Health Organization; 2021 Jul. ISBN-13: 978-92-4-003159-3 ISBN-13: 978-92-4-003160-9.
5. Dunn R, Musabaev E, Razavi H, Sadirova S, Bakieva S, Razavi-Shearer K, Brigida K, Kamili S, Averbhoff F, Nasrullah M. Progress Toward Hepatitis B and Hepatitis C Elimination Using a Catalytic Funding Model — Tashkent, Uzbekistan, December 6, 2019–March 15, 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020 Aug 28;69(34):1161–1165. doi: 10.15585/mmwr.mm6934a3. PMID: 32853186; PMCID: PMC7451973.
6. Mamatkulov A, Kazakova E, Ibadullaeva N, Joldasova E, Bayjanov A, Musabaev E, Kan N, Mustafaeva D, Lebedev A, Bobkova M, Kazennova E, Zohrabyan L. Prevalence of Antiretroviral Drug Resistance Mutations Among Pretreatment and Antiretroviral Therapy-Failure HIV Patients in Uzbekistan. AIDS Res Hum Retroviruses. 2021 Jan;37(1):38–43. doi: 10.1089/AID.2020.0096. Epub 2020 Oct 8. PMID: 32873061.
7. Lapovok I.A., Kirichenko A.A., Shlykova A.V., Saleeva D.V., i dr. Molekuljarno-jepidemiologicheskij analiz geneticheskikh variantov VICH-1, cirkulirovavshih v stranah Vostochnoj Evropy i Central'noj Azii v 2010-2019 gg. Jepidemiologija i infekcionnye bolezni, 2022. — №3. — S.31-40. <https://dx.doi.org/10.18565/epidem.2022.12.3.31-40>.
8. Botheju WSP, Zghyer F, Mahmud S, Terlikbayeva A, El-Bassel N, Abu-Raddad LJ. The epidemiology of hepatitis C virus in Central Asia: Systematic review, meta-analyses, and meta-regression analyses. Sci Rep. 2019 Feb 14;9(1):2090. doi: 10.1038/s41598-019-38853-8. PMID: 30765844; PMCID: PMC6376025.
9. Kurbanov F, Tanaka Y, Sugauchi F, Kato H, Ruzibakiev R, Zalyalieva M, Yunusova Z, Mizokami M. Hepatitis C virus molecular epidemiology in Uzbekistan. J Med Virol. 2003 Mar;69(3):367–75. doi: 10.1002/jmv.10298. PMID: 12526047.

---

*Авторский коллектив:*

*Мусабаев Эркин Исакович* — директор Научно-исследовательского института вирусологии Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра эпидемиологии, микробиологии, инфекционных и паразитарных заболеваний, д.м.н., академик АН РУз, e-mail: drmusabaev1956@gmail.com

*Казакова Евгения Ивановна* — заведующая отделом секвенирования генома вируса и человека Научно-исследовательского института вирусологии Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра эпидемиологии, микробиологии, инфекционных и паразитарных заболеваний, PhD, e-mail: dr.kazakova.evg@gmail.com

*Ибагуллаева Наргиз Саиповна* — ученый секретарь; заведующая отделом респираторных, новых и вновь появляющихся вирусных инфекций Научно-исследовательского института вирусологии Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра эпидемиологии, микробиологии, инфекционных и паразитарных заболеваний, к.м.н., с.н.с., e-mail: drnargizis@gmail.com

*Юлдашев Темур-Малик Кахраманович* — врач-лаборант Республиканского центра по борьбе со СПИД, e-mail: temurmaliik.yuldashev91@gmail.com

*Рахимова Висолахон Шавкатовна* — доцент кафедры инфекционных болезней Центра профессионального развития медицинских работников, к.м.н., e-mail: visolasitora@gmail.com



## БИОХИМИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ ПРИ КОРИ У ДЕТЕЙ: РЕТРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Е.А. Уланова<sup>1</sup>, В.А. Грешнякова<sup>1,2,3</sup>, Е.Н. Копышева<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Федеральный научно-клинический центр инфекционных болезней, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup>Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

<sup>3</sup>Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

### Biochemical markers of liver damage in children with measles: a retrospective study

E.A. Ulanova<sup>1</sup>, V.A. Greshnyakova<sup>1,2,3</sup>, E.N. Kopysheva<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Federal Research and Clinical Center for Infectious Diseases, Saint-Petersburg, Russia

<sup>2</sup>Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russia

<sup>3</sup>Saint-Petersburg State University, Saint-Petersburg, Russia

### Резюме

Поражение печени при кори традиционно не рассматривается в качестве «классического» симптомокомплекса. Единичные описания случаев развития гепатита при кори периодически появляются в литературе, однако истинная частота их регистрации остается неясной.

Цель: изучить частоту регистрации и особенности поражения печени у детей при кори.

Материалы и методы: проведено ретроспективное исследование историй болезней 87 детей, госпитализированных в Федеральный научно-клинический центр инфекционных болезней с диагнозом «Корь» в период с января 2023 г. по декабрь 2024 г.

Результаты: повышение АЛТ было зарегистрировано у 35,6 % пациентов, АСТ — у 60,3 %. Частота повышения АЛТ составила от 10,0 % в грудном возрасте до 70,0 % в старшем школьном возрасте. У детей старшего школьного возраста медиана уровня АЛТ составила 130,0 Ед/мл, в то время как в других группах варьировала в референсных границах — от 24,0 до 38,0 Ед/мл. Медиана показателя АСТ — 121,5 Ед/л против 49,5–57,0 Ед/л в других возрастных группах. Синдром холестаза встречался значительно реже, чем повышение АЛТ и АСТ, и достоверно чаще у детей с более выраженным синдромом цитолиза. Ни у одного ребенка не было зарегистрировано тяжелого нарушения функции печени и признаков печеночной недостаточности со снижением белково-синтетической функции печени, развитием коагулопатии, печеночной энцефалопатии.

Заключение: частота регистрации синдрома цитолиза довольно высока среди пациентов детского возраста с корью. При этом синдром цитолиза чаще встречается у детей старшего школьного возраста и имеет более выраженный характер в этой же возрастной группе, протекает без клинических проявлений и имеет самокупирующийся характер.

**Ключевые слова:** корь, гепатит, поражение печени при кори, поражение печени при других инфекциях, гепатит при кори, другие вирусные гепатиты, неуточненный гепатит, корь у детей, гиперферментемия при кори.

### Abstract

Liver damage in patients with measles isn't traditionally considered a "classic" symptom. There are rare descriptions of measles-related hepatitis in the literature, but the frequency of its occurrence is unclear.

The aim of the study was to investigate the incidence and characteristics of cytolysis syndrome in children with measles.

The study examined 87 children with measles who were hospitalized in FRCCID from January 2023 to December 2024.

Elevated ALT levels were recorded in 35,6 % of patients, and elevated AST levels were found in 60,3 %. The frequency of elevated ALT levels ranged from 10.0 % in infants to 70,0 % in teenagers. The median ALT level was 130,0 U/ml in the high-school age group and 24,0–38,0 U/ml in other age groups. The median AST level was 121,5 U/ml in the high-school age group and 49,5–57,0 U/ml in other age groups. Cholestasis was more common in children with more severe cytolysis syndrome. None of the children developed acute liver failure, impaired synthetic function, hypocoagulation, or hepatic encephalopathy. Therefore, the frequency of cytolysis syndrome was high among children with measles. Cytolysis syndrome was more common and more pronounced in teenagers. Reactive hepatitis proceeded without clinical manifestations and had a self-limiting course.

**Key words:** measles, hepatitis, liver damage in measles, liver damage in other infections, hepatitis in measles, other viral hepatitis, unspecified hepatitis, measles in children, hyperfermentemia in measles.

## Введение

Заболееваемость корью в последние годы неуклонно растет. За 2024 г. в Европейском регионе ВОЗ выявлено 98 769 случаев кори, что на 38,3% больше по сравнению с прошлым годом. В Европейском регионе ВОЗ Российская Федерация входит в десятку стран с наиболее напряженной эпидемической ситуацией по кори. По данным на 2024 г., заболеваемость корью в России составляет 151,75 на 1 млн населения [1].

Поражение печени при кори традиционно не рассматривается в качестве классического симптомокомплекса, однако немногочисленные исследования и описания клинических случаев встречаются в литературе [2–4]. Наиболее ранняя из найденных в открытых источниках публикаций — статья Т. Berry 1960 г. Автор описывает клинический случай кори у молодой девушки, лаборанта-гистолога, протекавший с повышением АСТ до 600 МЕ/мл, и проводит параллели между течением кори, гепатита А и инфекционного мононуклеоза [5].

Khatib R. et al. (1993) выделяют 2 формы поражения печени при кори: гепатоцеллюлярное и холестатическое. Гепатоцеллюлярное повреждение, вероятно, обусловлено прямым цитопатическим эффектом вируса. Оно начинается в острой фазе заболевания и имеет самокупирующийся характер течения; встречается чаще; клинических проявлений не имеет; характеризуется умеренным повышением уровня трансаминаз при нормальном уровне билирубина. Холестатическое повреждение, в свою очередь, имеет иммуноопосредованный механизм развития; возникает в периоде ранней реконвалесценции; может проявляться желтухой; ассоциировано с развитием осложненного течения кори [6].

Подтверждением гепатотропного воздействия вируса кори являются данные гистологических исследований [7,8]. Nobili V. et al. (2007), описавшие случай фульминантного гепатита у 18-месячного ребенка с корью, которому потребовалась трансплантация печени, гистопатологически выявили субмассивный некроз гепатоцитов, методом электронной микроскопии подтвердили наличие вирусных включений в клетках печени, а методами иммуногистохимии подтвердили наличие вируса кори в них [7]. Satoh et al. (1999) также доказали гепатотропное воздействие вируса кори, но при более легком течении заболевания (у пациента отмечалось повышение АЛТ до 141 Ед/л максимально). При исследовании биоптатов печеночной ткани был выявлен фокальный некроз гепатоцитов, а с помощью ПЦР обнаружена вирусная РНК в клетках печени [8].

Единичные описания случаев развития поражения печени при кори периодически появляются в литературе, однако истинная частота их регистрации остается неясной. По данным за 2012–2024 гг. авторы описывают развитие синдрома цитолиза при кори в 40,2–87,3% случаев [9–20], при этом в детской популяции его частота ниже [21–25]. Работы, посвященные поражению печени при кори у детей, единичны, углубленно данная проблема до настоящего времени не изучена.

**Цель исследования** — изучить частоту регистрации и особенности поражения печени при кори у детей.

## Материалы и методы исследования

Проведено ретроспективное исследование историй болезни 87 детей, находящихся на стационарном лечении в Федеральном научно-клиническом центре инфекционных болезней (ФНКЦИБ) с диагнозом B05 «Корь» в период с января 2023 г. по декабрь 2024 г. Все пациенты обследованы и получали лечение в соответствии со стандартными протоколами. При обнаружении повышения уровня печеночных трансаминаз дополнительно проводилось обследование по вирусным гепатитам. Поиск иных, более редких причин поражения печени не проводился ввиду нормализации уровня трансаминаз по мере выздоровления пациентов от кори.

Соотношение мальчиков и девочек составило 1,4:1 с преобладанием пациентов мужского пола. Возраст поступивших варьировал от 3 мес. до 17 лет 2 мес., медиана 6,7 лет (Q1–Q3: 3,1–10,9). Преобладали дети дошкольного (n=27; 31,0%) и младшего школьного возраста (n=29; 33,3%), реже госпитализировались дети грудного (n=10; 11,5%), раннего (n=11; 12,6%) и старшего школьного возраста (n=10; 11,5%).

У 23 детей отмечалась фоновая патология, представленная в 12 случаях (52,1%) аллергологической патологией (бронхиальная астма, поллиноз, атопический дерматит), в 5 случаях (21,7%) психоневрологической патологией (подозрение на демиелинизирующее заболевание центральной нервной системы, церебральная форма болезни Вильсона — Коновалова, эпилепсия, расстройства аутистического спектра, резидуальная энцефалопатия), в 2 случаях (8,7%) эндокринной патологией (врожденный гипотиреоз, инсулинорезистентность) и также в 2 случаях (8,7%) заболеваниями системы крови (анемия Минковского — Шоффа; острый лимфобластный лейкоз, состояние после трансплантации костного мозга, хроническая реакция «Трансплантат против хозяина»). Корреляции между частотой развития поражения печени и наличием фоновых заболеваний не было.

По данным эпидемиологического анамнеза у 21 ребенка было упоминание о наличии внутри-семейного контакта (24,1%). На госпитализации находились дети из 11 семейных очагов по 2–3 ребенка из одной семьи. 24 ребенка накануне заболевания покидали г. Санкт-Петербург (27,6%), из них 11 детей были за границей (Турция, ОАЭ, Египет, Таиланд, Таджикистан), а 13 посещали другие регионы России или прибыли из них (Москва, Дагестан, Сочи, Северная Осетия, Омск, Псков).

Подлежало плановой вакцинации против кори 77 детей, из них были полностью привиты 2 (2,6%), 4 (5,2%) — с нарушением графика. 8 детей получили экстренную иммунопрофилактику: 2 был введен иммуноглобулин человеческий, 6 были привиты по экстренной схеме. Не привито было 65 детей (84,4%).

Госпитализация в среднем происходила на 6-й день от начала заболевания (Q1–Q3: 5,0–7,0). Длительность госпитализации составляла 8,0 дней (Q1–Q3: 6,0–10,0).

Заболевание у 86 пациентов протекало в типичной форме и у 1 ребенка, получившего полный курс иммунизации, — в стертой. Осложненное течение кори наблюдалось у 26 детей (29,9%): со стороны гепатобилиарной системы у 13 детей (поражение печени), со стороны органов дыхательной системы у 12 пациентов (пневмония, бронхит, ларинготрахеит), со стороны ЛОР-органов у 6 детей (гнойный средний отит, синусит), со стороны желудочно-кишечного тракта у 8 (гастроэнтерит), со стороны нервной системы у 2 (энцефалит) и со стороны мочевыделительной системы у 1 пациента (цистит).

Уровень АЛТ исследован у всех 87 пациентов, АСТ — у 65, билирубина — у 18, ЩФ — у 14, ГГТП — у 12. Забор биохимического анализа крови для определения АЛТ выполнялся в 1-е сутки после поступления, в среднем на 7-й день от начала заболевания (Q1–Q3: 6,0–11,0), АСТ позднее — на 10-й день (Q1–Q3: 7,0–13,0). УЗИ органов брюшной полости выполнено только 23 пациентам.

В качестве статистических методов использовалось определение среднего арифметического, его стандартного отклонения и доверительных ин-

тервалов для выборок с нормальным распределением, а для выборок с распределением, отличным от нормального, — медианы и интерквартильного размаха. Для оценки значимости различий в независимых выборках с количественной переменной в качестве изучаемого признака использовались критерий Манна — Уитни и критерий Краскела — Уоллиса с апостериорным равнением по методу Данна с поправкой Бонферрони в зависимости от количества значений группирующей переменной. Для оценки значимости различий в независимых выборках с категориальной переменной применялся метод четырехпольных таблиц ( $\chi^2$  Пирсона). Для оценки ассоциации между категориальными переменными рассчитывалось отношение шансов с 95% доверительным интервалом. Для выявления и оценки тесноты связи между 2 рядами сопоставляемых количественных показателей был выбран коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Статистически значимым считался результат, р-значение которого было менее 0,05. Статистическая обработка проводилась с использованием программ MS Excel, IBM SPSS Statistics 26.

### Результаты исследования

Повышение АЛТ было зарегистрировано у 1/3 пациентов ( $n=31$ ; 35,6%). При сравнении частоты гиперферментемии у детей разных возрастных групп были получены статистически значимые различия ( $p=0,015$ ), обусловленные более высокой частотой синдрома цитолиза у детей старшего школьного возраста по сравнению с детьми других возрастных групп ( $p=0,030$ ) (табл. 1).

Частота регистрации гиперферментемии прогрессивно возрастала пропорционально возрасту детей: от 10,0% в грудном возрасте до 70,0% в старшем школьном возрасте. Вероятность развития гиперферментемии (OR) среди детей старшей школьной возрастной группы была в 5,12 раза выше, чем среди детей других, более младших возрастных групп (ДИ 1,23–21,66), различия были статистически значимы ( $p=0,016$ ).

Помимо частоты регистрации гиперферментемии, прогрессивно возрасту нарастала и ее выраженность. Повышение АЛТ не превышало 2 норм

Таблица 1

Частота повышения АЛТ в разных возрастных группах

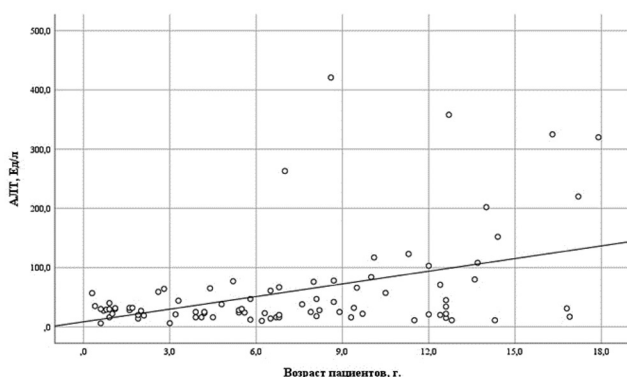
№	Возрастная группа	Частота повышения АЛТ		P
		абс. / n	%	
1.	Грудной возраст	1/10	10,0	$p_{1-(2-5)} = 0,09$
2.	Ранний возраст	2/11	18,2	$p_{2-(1,3-5)} = 0,31$
3.	Дошкольный возраст	7/27	25,9	$p_{3-(1,2,4,5)} = 0,24$
4.	Младший школьный возраст	14/29	48,3	$p_{4-(1-3,5)} = 0,08$
5.	Старший школьный возраст	7/10	70,0	$p_{5-(1-4)} = 0,03$



у всех детей грудного и раннего возраста, а также у большинства детей дошкольного (85,7%) и младшего школьного возраста (57,1%). У детей старшего школьного возраста, напротив, повышение АЛТ в 85,7% случаев составляло 2–10 норм. Гиперферментемия выше 5 норм чаще встречалась также у детей старшего школьного возраста (42,9%), в то время как в дошкольной и младшей школьной возрастных группах была зафиксирована только в 14,3%.

Медиана уровня АЛТ статистически значимо отличалась в разных возрастных группах ( $p=0,026$ ). Полученные статистически значимые различия были обусловлены более высоким уровнем АЛТ у детей старшей школьной возрастной группы относительно детей дошкольного возраста ( $p=0,025$ ). У детей старшего школьного возраста медиана уровня АЛТ составила 130,0 Ед/л (Q1–Q3: 31,0–220,0 Ед/л), в то время как в других группах варьировала от 24,0 до 38,0 Ед/л. У детей дошкольного возраста АЛТ составила 24,0 Ед/л (Q1–Q3: 16,0–41,0 Ед/л). Максимальное зафиксированное значение АЛТ – 421 Ед/л.

Между уровнем АЛТ и возрастом пациентов отмечалась статистически значимая корреляционная прямая связь ( $r_{xy}=0,278$ ;  $p=0,009$ ). Связь имела слабую тесноту по шкале Чеддока. Наблюдаемая зависимость описывается уравнением  $Y_{\text{АЛТ}} = 8,377 + 7,123 \cdot X_{\text{возраст}}$ , где  $Y_{\text{АЛТ}}$  – уровень АЛТ (Ед/л),  $X_{\text{возраст}}$  – возраст пациента (полных лет). При увеличении возраста пациента с корью на 1 год следует ожидать увеличение АЛТ на 7 Ед/л. В полученной модели учитывается 18,2% факторов, определяющих изменения уровня АЛТ (рис. 1).



**Рис. 1.** Корреляционная связь между уровнем АЛТ и возрастом пациентов с корью

Повышение АСТ встречалось у детей чаще, чем повышение АЛТ – в 60,3% ( $n=38$ ). Значимых различий между возрастными группами обнаружено не было.

У детей от грудного до младшего школьного возраста гиперферментемия преимущественно не превышала 2 норм, в то время как у детей старше-

го школьного возраста во всех случаях была выше 2 норм. Повышение АСТ выше 5 норм встречалось только у детей старшего (28,6%) и младшего школьного (7,1%) возраста.

У детей старшего школьного возраста медиана показателя АСТ составляла 121,5 Ед/мл (Q1–Q3: 28,0–196,0 Ед/л), в остальных возрастных группах варьировала от 49,5 до 57,0 Ед/л. Максимальное значение АСТ 438 Ед/л.

Связи между приемом антипиретиков на амбулаторном этапе лечения и частотой встречаемости синдрома цитолиза к моменту поступления в стационар установлено не было (табл. 2). В группе детей, у которых не наблюдалась лихорадка до госпитализации, гиперферментемия встречалась в 14,3% случаев. С нарастанием длительности периода лихорадки, требовавшего приема антипиретиков, частота повышения АЛТ не возрастала: повышение АЛТ встречалось у 1/3 детей при длительности периода лихорадки от 1 до 6 дней и у 1/4 – более 6 дней. У 2 детей заболеванию корью предшествовало другое респираторное заболевание, вследствие чего общая продолжительность периода лихорадки составила 15 дней у 1 ребенка и 25 – у другого, а активность АЛТ при поступлении была 6 и 32 Ед/л соответственно. В качестве антипиретиков в амбулаторных условиях дети получали ибупрофен и парацетамол, зачастую чередуя их прием в соответствии с рекомендациями педиатра. Случаев передозировки жаропонижающими препаратами зафиксировано не было.

Максимальное повышение АЛТ регистрировалось в среднем на  $7,0 \pm 3,11$  день (ДИ 5,84–8,16), АСТ – на  $7,32 \pm 2,23$  день заболевания (ДИ 6,58–8,05). В динамике уровень АЛТ был проконтролирован у 26 пациентов, нормализация показателя к выписке была достигнута у 14 пациентов и приходилась в среднем на 12,5 день (Q1–Q3: 11–14) от начала заболевания, у остальных пациентов АЛТ на момент выписки составлял 64 Ед/л (Q1–Q3: 54,0–101,5 Ед/л). Показатель АСТ в динамике был исследован у 30 пациентов, нормализация показателя к выписке была достигнута у 21 и приходилась на 12-й день от начала заболевания (Q1–Q3: 10–13), у остальных – 67,5 Ед/л (Q1–Q3: 51,0–78,0 Ед/л).

При сравнении уровня АСТ в зависимости от сроков проведения обследования установлены статистически значимые различия ( $p<0,01$ ) (табл. 3). Патология чаще встречалась в первые 9 дней заболевания. При сравнении уровня АЛТ в зависимости от сроков проведения обследования статистически значимых различий выявлено не было.

При сравнении значений коэффициента де Ритиса в зависимости от сроков проведения обследования также установлены статистически значи-

Таблица 2

**Частота повышения АЛТ в зависимости от длительности лихорадки к моменту госпитализации**

Длительность лихорадки, дни	Частота повышения АЛТ		Р
	абс./n	%	
0	1/7	14,3	0,72
1 – 3	12/31	38,7	
4 – 6	17/45	37,8	
Более 6	1/4	25,0	

Таблица 3

**Активность АСТ и значение коэффициента де Ритиса в зависимости от сроков заболевания**

Сроки заболевания, дни	АСТ, Ед/л		Частота гиперферментемии, n (%)	р	Коэффициент де Ритиса		р
	Me	Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub>			Me	Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub>	
1 – 3	—	—	1 (100%)	<0,01,	—	—	<0,01,
4 – 6	61,0	47,0 – 82,0	13 (72,2%)	p <sub>2-4</sub> <0,01	2,6	2,1 – 3,0	p <sub>2-4</sub> <0,01
7 – 9	73,5	50,0 – 92,5	18 (75,0%)	p <sub>3-4</sub> <0,01	1,85	1,2 – 2,8	p <sub>3-4</sub> = 0,016
10 и более	36,0	30,0 – 47,0	13 (22,8%)		1,0	0,8 – 1,2	

мые различия ( $p < 0,01$ ). Медина показателя снижается с 2,6 (Q<sub>1</sub> – Q<sub>3</sub> 2,1 – 3,0) на 4 – 6-й день заболевания до 1,0 (Q<sub>1</sub> – Q<sub>3</sub> 0,8 – 1,2) после 10-го дня.

Гипербилирубинемия наблюдалась только у 1 пациента старшего школьного возраста ( $n = 1/18$ , 5,3%). Повышение ГГТП отмечалось у 8 из 12 пациентов (66,7%), ЩФ – у 3 из 13 (23,1%). Достоверно чаще синдром холестаза встречался у детей с более выраженным синдромом цитолиза ( $p = 0,022$ ), что, вероятно, свидетельствует о более тяжелом повреждении печени.

Ни у одного ребенка не было зарегистрировано тяжелого нарушения функции печени и признаков печеночной недостаточности со снижением белково-синтетической функции, развитием коагулопатии, печеночной энцефалопатии.

Изменения на УЗИ были обнаружены в 60,9% случаев ( $n = 14$ ): гепатомегалия наблюдалась у всех, реактивные изменения печени – у 5 детей (21,7%). Увеличение печени составляло в среднем 1,8 см. При этом в половине случаев изменения на УЗИ не сопровождалось повышением АЛТ в биохимическом анализе крови ( $n = 15$ , 53,3%).

Обследование для исключения вирусных гепатитов (А – Е) было проведено у всех пациентов с повышением АЛТ выше 5 норм ( $n = 6/6$ ), у 57,1% пациентов с гиперферментемией выше 3 норм ( $n = 4/7$ ) и у 11,1% пациентов с гиперферментемией до 2 норм ( $n = 2/18$ ). Во всех случаях получен отрицательный результат.

**Обсуждение**

Точных данных о встречаемости поражения печени при кори в детской популяции нет. По результатам исследований разных лет повреждение печени было зафиксировано у 2 – 13,1% детей [21 – 25]. Так, Shalev-Zimels H. et al. (1988) отмечали, что повышение АЛТ выше нормы встречалось у детей с корью в 9% [22], Lee et al. (2005) – в 13,1% [23]. По данным Ben-Chetrit E. et al. (2020), повышение АЛТ более 2 норм встречалось у детей и подростков в 2% [21], по данным Papadopoloulou A. et al. (2001) – в 4,8% случаев [24], Makhene M. K. et al. (1993) – 11% [25]. Полученные по результатам нашего исследования данные о частоте вовлечения печени в патологический процесс при кори у детей выше указанных в литературе. Повышение АЛТ отмечалось у 35,6% детей, в том числе гиперферментемия выше 2 норм – 20,7%. Повышение АСТ было зафиксировано у 60,3% пациентов, в том числе выше 2 норм – в 20,0%.

Более высокая встречаемость поражения печени может быть обусловлена сменой циркулирующего штамма вируса кори. По данным молекулярно-генетических исследований 2023 г., преобладающий в России геновариант вируса кори – D8 [26]. Такой же генотип распространен в последние годы в Европе [27]. Niculae C.-M. et al. отмечают, что в период эпидемии 2022 – 2024 гг. в Румынии частота выявления поражения печени при кори у взрослых пациентов была статистически значи-

мо выше, чем в предыдущие годы: повышение АЛТ наблюдалось в 77,2% против 45,4% случаев в эпидемию 2018 – 2019 гг., когда превалировал геновариант вируса ВЗ ( $p < 0,001$ ) [19]. Похожую закономерность обнаружили и Голубовская О.А. и др. в ходе изучения особенностей течения кори у взрослых на Украине: повышение АЛТ в 2018 г. отмечалось в 58,3% случаев по сравнению с 16,8% в 2006 г. [15].

В качестве причин повышения печеночных трансаминаз можно предположить прием антипиретиков, однако имеются работы, сравнивающие частоту гиперферментемии при приеме антипиретиков у пациентов с различными острыми инфекционными патологиями и демонстрирующие более высокую частоту её возникновения при кори. Так, Сайфуллин М.А. и др. при сравнении выраженности и частоты синдрома цитолиза у пациентов с корью и гриппом установили, что гиперферментемия встречалась чаще у больных корью, чем у больных гриппом, хотя для обоих заболеваний характерна высокая лихорадка, требовавшая приема антипиретиков. Повышение АЛТ наблюдалось в 55,4% при кори против 16,4%, при гриппе и средние значения гиперферментемии также были выше:  $107 \pm 16,3$  МЕ/л против  $29,7 \pm 5,4$  МЕ/л [17]. В группе детей, вошедших в исследование, связи между приемом антипиретиков и частотой встречаемости синдрома цитолиза также установлено не было.

Синдром цитолиза чаще встречался и был более выражен в группе старшего школьного возраста [21 – 23]. Такие же данные описывали Ben-Chetrit et al. (2020): повышение АЛТ встречалось у детей до 5 лет только в 2% случаев, от 5 до 20 лет – в 6,7%, в то время как у взрослых – в 59% [21]. Lee et al. (2005) выявили гиперферментемии у 13,1% детей и 39,1% взрослых с корью [23]. Shalev-Zimels H. et al. (1988) отмечали, что повышение АЛТ встречалось у пациентов до 14 лет только в 9% случаев по сравнению с 66% у взрослых [22].

Обращает на себя внимание тот факт, что повышение АСТ более выражено, чем повышение АЛТ (30,0 Ед/л (Q1 – Q3: 20,0 – 62,5) и 56,0 Ед/л (Q1 – Q3: 37,0 – 78,0) соответственно) и встречается чаще (60,3% и 35,9%) (рис. 2). Схожие данные получены и у других авторов. Birlutiu V. et al. (2024) отмечают, что повышение АСТ встречалось у взрослых пациентов в 87,3%, в то время как повышение АЛТ – у 76% [20]. По данным Сайфуллина М.А. и др. (2020), что повышение АСТ отмечалось в 78,2% против повышения АЛТ в 55,4% [17]. В случае острого вирусного гепатита повышение коэффициента де Ритиса может быть предиктором более тяжелого течения заболевания [28], чего не отмечалось у пациентов в исследовании. Не исключено и в том числе внепеченочное происхождение гиперферментемии, например, за счет вовлечения в патологический процесс мышечной ткани [30].

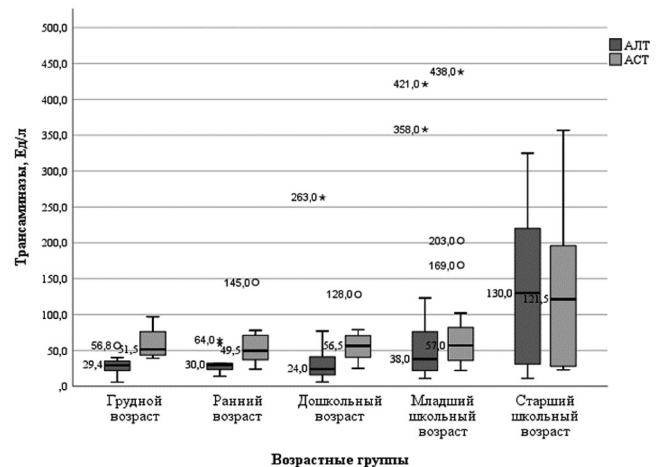


Рис. 2. Повышения АЛТ и АСТ в разных возрастных группах

Как было сказано выше, ассоциации между развитием печеночного повреждения и тяжелым течением кори выявлено не было. Развитие поражения печени при кори приходилось на острую фазу заболевания, протекало без клинических проявлений и имело самокупирующийся характер течения. Однако при цитолизе с повышением АЛТ выше 5 норм лабораторно выявлялся и синдром холестаза, что может быть обусловлено иммуноопосредованным механизмом [6]. Ввиду малого числа исследований (только у 12 из 87 пациентов) установить истинную частоту холестаза на данной выборке не представляется возможным, однако, с учетом высокого процента обнаружения отклонений среди обследованных пациентов, складывается впечатление, что явления холестаза являются нередкими при кори.

### Заключение

Частота регистрации цитолиза довольно высока среди пациентов детского возраста с корью. Повышение АЛТ отмечается у каждого третьего пациента, АСТ – более чем у половины, что выше данных, указанных в литературе. Синдром цитолиза чаще встречается у детей старшего школьного возраста ( $p < 0,05$ ) с прогрессивным нарастанием частоты регистрации пропорционально возрасту – от 10,0% в грудном возрасте до 70,0% в старшем школьном возрасте. Вероятность гиперферментемии среди детей старшей школьной возрастной группы в 5 раз выше, чем среди более младших детей. Выраженность синдрома цитолиза также прямо коррелирует с возрастом детей.

В действующих на сегодняшний день клинических рекомендациях по кори исследование АЛТ и АСТ рекомендовано только пациентам с тяжелым и среднетяжелым течением заболевания. Однако, с учетом высокой частоты регистрации цитолиза, продемонстрированной в данном ис-

следовании, важна настороженность в отношении возможности его развития синдрома у всех пациентов с манифестным течением кори, вне зависимости от тяжести течения, особенно у детей старшего возраста. Принимая во внимание высокую частоту повышения ГТТП и ее взаимосвязь с выраженностью явлений цитолиза, целесообразно расширять объем лабораторного обследования пациентов с корью исследованиями маркеров холестаза.

## Литература

1. Measles and rubella monthly update — WHO European Region — January 2024. Available at: [https://cdn.who.int/media/docs/librariesprovider2/euro-health-topics/vaccines-and-immunization/eur\\_mr\\_monthly\\_update\\_en\\_january-2024.pdf?sfvrsn=88c1fea\\_2&download=true](https://cdn.who.int/media/docs/librariesprovider2/euro-health-topics/vaccines-and-immunization/eur_mr_monthly_update_en_january-2024.pdf?sfvrsn=88c1fea_2&download=true).
2. МаркдANTE, К., КЛИГМАН, Р. Основы педиатрии по Нельсону. 8-е изд. М.: Эксмо; 2022: 405-407.
3. Зайцева И.А., Михайлова Е.В., Левин Д.Ю. Корь. В кн.: Ющук Н.Д., Венгенов Ю.Я., ред. Инфекционные болезни: национальное руководство. 3-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2021: 864-872
4. Hubschen J.M., Gouandjika-Vasilache I., Dina J. Measles. *Lancet*. 2022; 399 (10325): 678-690.
5. Berry T.J. Hepatic damage associated with measles. *Pa Med J*. 1960; 63: 995-9.
6. Khatib R., Siddique M., Abbass M. Measles associated hepatobiliary disease: an overview. *Infection*. 1993; 21 (2): 112-4.
7. Nobili V., Pietro S., Stefania P. Fulminant Hepatic Failure Following Measles. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2007; 26 (8): 766-767.
8. Satoh A., Kobayashi H., Yoshida T., Tanaka A., Kawajiri T., Oki Y. et al. Clinicopathological study on liver dysfunction in measles. *Intern Med*. 1999; 38 (5): 454-7.
9. Corbin V., Beytout J., Auclair C., Chambon M., Mouly D., Chamoux A. et al. Shift of the 2009-2011 measles outbreak from children to adults: an observational review at the University Hospital of Clermont-Ferrand, France. *Infection*. 2013; 41 (6): 1157-61.
10. Stahl J.P., Salmon D., Bruneel F., Caumes E., Freymuth F., Bru J.P. et al. Adult patients hospitalized for measles in France, in the 21st century. *Med Mal Infect*. 2013; 43 (10): 410-6.
11. Dinh A., Fleuret V., Hanslik T. Liver involvement in adults with measles. *Int J Infect Dis*. 2013; 17 (12): 1243-4.
12. Merino E., Ramos J.M., Reus S., Boix V., Zurita A., Alzate E. et al. Measles in adults during an outbreak in Spain: hospitalization associated with gastrointestinal and liver involvement. *Infection*. 2014; 42 (4): 763-5.
13. Павелкина В.Ф., Маркосьян Н.С., Амплеева Н.П., Алферина Е.Н., Альмяшева Р.З. Корь в Республике Мордовии: кликоэпидемиологические аспекты. *Инфекционные болезни: Новости. Мнения. Обучение*. 2016; 3 (16): 59-63.
14. Cornelissen L., Grammens T., Leenen S., Schirvel C., Hutse V., Demeester R. et al. High number of hospitalisations and non-classical presentations: lessons learned from a measles outbreak in 2017, Belgium. *Epidemiol Infect*. 2020; 148: e35.
15. Голубовская, О.А. Особенности клинического течения кори у взрослых в период эпидемии 2018 года. *Клиническая инфектология и паразитология*. 2018; 4: 518 — 526
16. Салдан И.П., Карбышева Н.В., Бобровский Е.А., Никонорова М.А., Пащенко И.Г., Бесхлебова О.В. и др. Клико-эпидемиологическая характеристика кори у взрослых жителей алтайского края. *Журнал инфектологии*. 2019; 11 (3): 77-82.
17. Сайфуллин М.А., Зверева Н.Н., Нурмухаметова Е.А., Блохина Н.П., Пылаева Е.Ю. и др. Поражение печени при кори. *Журнал инфектологии*. 2020; 12 (4): 78-86.
18. Исаев. Д., Ибрагимова, Г., Ахмедова, С., Джавадзаде, В. Клинической характеристике кори у взрослых. *Azerbaijan Medical Journal*. 2024; 1: 56 — 61.
19. Niculae C.M., Matoru R.M., Brinduse O., Ionița A.V., Gorea M.E., Tîrlescu L.G. et al. High rates of hepatic involvement associated with new epidemic measles strains in Romania. *J Med Virol*. 2024; 96 (10): e70001.
20. Birluțiu V., Birluțiu R.M. Measles-Clinical and Biological Manifestations in Adult Patients, Including a Focus on the Hepatic Involvement: Results from a Single-Center Observational Cohort Study from Romania. *J Clin Med*. 2024; 13 (18): e5535.
21. Ben-Chetrit E., Oster Y., Jarjou'i A., Megged O., Lachish T., Cohen M.J. et al. Measles-related hospitalizations and associated complications in Jerusalem, 2018-2019. *Clin Microbiol Infect*. 2020; 26 (5): 637-642.
22. Shalev-Zimels H., Weizman Z., Lotan C., Gavish D., Ackerman Z., Morag A. Extent of measles hepatitis in various ages. *Hepatology*. 1988; 8 (5): 1138-9.
23. Lee K.Y., Lee H.S., Hur J.K., Kang J.H., Lee B.C. Clinical features of measles according to age in a measles epidemic. *Scand J Infect Dis*. 2005; 37 (6-7): 471-5.
24. Papadopoulou A., Theodoridou M., Syriopoulou V., Mostrou G., Kattamis C.H. Hepatitis in children hospitalized with measles: the experience acquired after a Greek epidemic. *J Paediatr Child Health*. 2001; 37 (1): 55-7.
25. Makhene M.K., Diaz P.S. Clinical presentations and complications of suspected measles in hospitalized children. *Pediatr Infect Dis J*. 1993; 12 (10): 836-40.
26. Рубальская Т.С., Ерохов Д.В., Жердева П.Е., Мамаева Т.А. и др. Глобальное генетическое разнообразие вируса кори (Paramyxoviridae: Morbillivirus: Morbillivirus hominis): исторические аспекты и современное состояние. *Вопросы вирусологии*. 2023; 68(5): 361 — 371
27. WHO EpiBrief: a report on the epidemiology of selected vaccine-preventable diseases in the European Region: No. 2/2024. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2025
28. Ackerman Z., Flugelman M.Y., Wax Y., Shouval D., Levy M. Hepatitis during measles in young adults: possible role of antipyretic drugs. *Hepatology*. 1989. 10 (2): 203-6.
29. Botros M., Sikaris K.A. The de ritis ratio: the test of time. *Clin Biochem Rev*. 2013; 34 (3): 117-30.
30. Nathwani R.A., Pais S., Reynolds T.B., Kaplowitz N. Serum alanine aminotransferase in skeletal muscle diseases. *Hepatology*. 2005; 41 (2): 380-2.

## References

1. Measles and rubella monthly update — WHO European Region — January 2024. Available at: [https://cdn.who.int/media/docs/librariesprovider2/euro-health-topics/vaccines-and-immunization/eur\\_mr\\_monthly\\_update\\_en\\_january-2024.pdf?sfvrsn=88c1fea\\_2&download=true](https://cdn.who.int/media/docs/librariesprovider2/euro-health-topics/vaccines-and-immunization/eur_mr_monthly_update_en_january-2024.pdf?sfvrsn=88c1fea_2&download=true).
2. Marchante, K., Kligman, R. Nelson essentials of Pediatrics. 8th ed. M.: Eksmo, 2022: 405-407. (in Russian)
3. Zaitseva, I.A., Mikhailova, E.V., Levin, D.Yu. Measles. In the book: Yushchuk, N.D., Vengonov, Yu.Ya., eds. Infectious diseases: National guidelines; 3rd ed. M.: GEOTAR-Media, 2021: 864-872 (in Russian)
4. Hubschen J.M., Gouandjika-Vasilache I., Dina J. Measles. *Lancet*. 2022; 399 (10325): 678-690.
5. Berry T.J. Hepatic damage associated with measles. *Pa Med J*. 1960; 63: 995-9.



6. Khatib R., Siddique M., Abbass M. Measles associated hepatobiliary disease: an overview. *Infection*. 1993; 21 (2): 112-4.
7. Nobili V., Pietro S., Stefania P. Fulminant Hepatic Failure Following Measles. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2007; 26 (8): 766-767.
8. Satoh A., Kobayashi H., Yoshida T., Tanaka A., Kawajiri T., Oki Y. et al. Clinicopathological study on liver dysfunction in measles. *Intern Med*. 1999; 38 (5): 454-7.
9. Corbin V., Beytout J., Auclair C., Chambon M., Mouly D., Chamoux A. et al. Shift of the 2009-2011 measles outbreak from children to adults: an observational review at the University Hospital of Clermont-Ferrand, France. *Infection*. 2013; 41 (6): 1157-61.
10. Stahl J.P., Salmon D., Bruneel F., Caumes E., Freymuth F., Bru J.P. et al. Adult patients hospitalized for measles in France, in the 21st century. *Med Mal Infect*. 2013; 43 (10): 410-6.
11. Dinh A., Fleuret V., Hanslik T. Liver involvement in adults with measles. *Int J Infect Dis*. 2013; 17 (12): 1243-4.
12. Merino E., Ramos J.M., Reus S., Boix V., Zurita A., Alzate E. et al. Measles in adults during an outbreak in Spain: hospitalization associated with gastrointestinal and liver involvement. *Infection*. 2014; 42 (4): 763-5.
13. Pavelkina V. F., Markosyan N. S., Ampleeva N. P., Alferina E. N., Almyasheva R. Z. Measles in the Republic of Moldova: clinical and epidemiological aspects. *Infektsionnyye bolezni: Novosti. Mneniya. Obucheniye*. 2016; 3 (16): 59-63. (in Russian)
14. Cornelissen L., Grammens T., Leenen S., Schirvel C., Hutse V., Demeester R. et al. High number of hospitalisations and non-classical presentations: lessons learned from a measles outbreak in 2017, Belgium. *Epidemiol Infect*. 2020; 148: e35.
15. Golubovskaya, O. A. Features of the clinical course of measles in adults during the 2018 epidemic. *Klinicheskaya infektsiologiya i parazitologiya*. 2018; 4: 518 – 526. (in Russian)
16. Saldan I.P., Karbysheva N.V., Bobrovsky E.A., Nikonorova M.A., Pashchenko I.G., Beskhlebova O.V. et al. Clinical and epidemiological characteristics of measles in adult residents of the Altai Territory. *Zhurnal infektsiologii*. 2019; 11 (3): 77 – 82. (in Russian)
17. Saifullin M.A., Zvereva N.N., Nurmukhametova E.A., Blokhina N.P., Pylaeva E.Yu. et al. Liver damage in measles. *Zhurnal infektsiologii*. 2020; 12 (4): 78 – 86. (in Russian)
18. Isayev. D., Ibrahimova, G., Akhmedova, S., Javadzade, V. Clinical characteristics of measles in adults. *Azerbaijan Medical Journal*. 2024; 1: 56 – 61. (in Russian)
19. Niculae C.M., Matoru R.M., Brinduse O., Ionița A.V., Gorea M.E., Țirlescu L.G. et al. High rates of hepatic involvement associated with new epidemic measles strains in Romania. *J Med Virol*. 2024; 96 (10): e70001.
20. Birluțiu V., Birluțiu R.M. Measles-Clinical and Biological Manifestations in Adult Patients, Including a Focus on the Hepatic Involvement: Results from a Single-Center Observational Cohort Study from Romania. *J Clin Med*. 2024; 13 (18): e5535.
21. Ben-Chetrit E, Oster Y, Jarjou'i A, Megged O, Lachish T, Cohen MJ. et al. Measles-related hospitalizations and associated complications in Jerusalem, 2018-2019. *Clin Microbiol Infect*. 2020; 26 (5): 637-642.
22. Shalev-Zimels H., Weizman Z., Lotan C., Gavish D., Ackerman Z., Morag A. Extent of measles hepatitis in various ages. *Hepatology*. 1988; 8 (5): 1138-9.
23. Lee K.Y., Lee H.S., Hur J.K., Kang J.H., Lee B.C. Clinical features of measles according to age in a measles epidemic. *Scand J Infect Dis*. 2005; 37 (6-7): 471-5.
24. Papadopoulou A., Theodoridou M., Syriopoulou V., Mostrou G., Kattamis C.H. Hepatitis in children hospitalized with measles: the experience acquired after a Greek epidemic. *J Paediatr Child Health*. 2001; 37 (1): 55-7.
25. Makhene M.K., Diaz P.S. Clinical presentations and complications of suspected measles in hospitalized children. *Pediatr Infect Dis J*. 1993; 12 (10): 836-40.
26. Rubalskaya T.S., Erokhov D.V., Zherdeva P.E., Mamaeva T.A., et al. Global genetic diversity of measles virus (Paramyxoviridae: Morbillivirus: Morbillivirus hominis): historical aspects and current status. *Voprosy virusologii*. 2023; 68(5): 361 – 371
27. WHO EpiBrief: a report on the epidemiology of selected vaccine-preventable diseases in the European Region: No. 2/2024. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2025
28. Ackerman Z., Flugelman M.Y., Wax Y., Shouval D., Levy M. Hepatitis during measles in young adults: possible role of antipyretic drugs. *Hepatology*. 1989. 10 (2): 203-6.
29. Botros M., Sikaris K.A. The de Ritis ratio: the test of time. *Clin Biochem Rev*. 2013; 34 (3): 117-30.
30. Nathwani R.A., Pais S., Reynolds T.B., Kaplowitz N. Serum alanine aminotransferase in skeletal muscle diseases. *Hepatology*. 2005; 41 (2): 380-2.

#### Авторский коллектив:

Уланова Екатерина Анатольевна — младший научный сотрудник научно-исследовательского отдела вирусных гепатитов и заболеваний печени Федерального научно-клинического центра инфекционных болезней; e-mail: chuhnina\_ekaterina@mail.ru

Грешнякова Вера Александровна — руководитель научно-исследовательского отдела вирусных гепатитов и заболеваний печени Федерального научно-клинического центра инфекционных болезней; доцент кафедры инфекционных заболеваний у детей ФП и ДПО Санкт-Петербургского государственного педиатрического университета; доцент кафедры инфекционных болезней медицинского института Санкт-Петербургского государственного университета, к.м.н.; тел.: +7-981-763-82-03, e-mail: veramamayeva@gmail.com

Копышева Елена Николаевна — доцент кафедры инфекционных болезней медицинского института Санкт-Петербургского государственного университета; к.м.н., доцент; e-mail: enk9@yandex.ru



## ПОСТКОВИД: НАРУШЕНИЯ РИТМА И ПРОВОДИМОСТИ СЕРДЦА У ДЕТЕЙ. ПРОМЕЖУТОЧНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛОНГИТУДНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

В.В. Соколовская, А.А. Литвинова, А.В. Крикова, Р.С. Козлов

Смоленский государственный медицинский университет, Смоленск, Россия

### PostCOVID: cardiac rhythm and conduction disorders in children. Interim results of a longitudinal study

V.V. Sokolovskaja, A.A. Litvinova, A.V. Krikova, R.S. Kozlov

Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia

#### Резюме

**Цель:** изучение долгосрочного влияния вируса SARS-CoV-2 на сердечно-сосудистую систему у детей Смоленской области.

**Материалы и методы:** проведение Холтеровского мониторирования ЭКГ детям в возрасте от 1 месяца до 18 лет, перенесших COVID-19 легкой или средней степени тяжести, в интервале от 3 до 12 месяцев после выписки.

**Результаты:** синусовая тахикардия, не связанная с физической нагрузкой, зафиксирована у 35 % детей, синусовая брадикардия — у 25,9 %. Несинусовый ритм отмечался у 19 детей. У 125 детей отмечались предсердные экстрасистолы. Желудочковые экстрасистолы регистрировались в 35 % случаев (одиночные — 18,7 %, по типу бигеминии — 17,9 %, тригеминии — 9,4 % и квадригеминии — 1,8 %). Среди нарушений проводимости сердца лидирующую позицию занимали: атриовентрикулярные блокады 1–3 степеней, нарушения проводимости по правой и левой ножкам пучка Гиса, а также их полные и неполные блокады. Паузы ритма отмечались в 4,1 % случаев, удлинение QTc — у 40,2 % детей соответственно.

**Заключение:** сердечно-сосудистые поражения являются одной из самых центральных проблем постковида. Зафиксированы различные нарушения ритма и проводимости сердца, показана частота их встречаемости у детей в возрасте от 1 месяца до 18 месяцев.

**Ключевые слова:** COVID-19, постковид, сердечно-сосудистая система, аритмии, блокады, дети.

#### Введение

Пандемия новой коронавирусной инфекции COVID-19 (НКВИ) имела катастрофические последствия для всего мира, завершившись более чем 6 млн летальных исходов. Несмотря на то, что вирус SARS-CoV-2 постепенно занимает роль «обычного» респираторного агента, клинические проявления и последствия НКВИ не теряют своей серьезности и полиорганныости. В настоящее время доказано, что при возможном поражении фактически всех органов и систем возбудитель

#### Abstract

**Goal.** To study the long-term effect of the SARS-CoV-2 virus on the cardiovascular system in children of the Smolensk region.

**Materials and methods.** Holter ECG monitoring for children aged 1 month to 18 years who suffered from mild or moderate COVID-19 within 3 to 12 months after discharge.

**Results.** Sinus tachycardia unrelated to physical activity was recorded in 35 %, sinus bradycardia - 25,9 %. Non-sinus rhythm was observed in 19 children. 125 children had atrial extrasystoles. Ventricular extrasystoles were registered in 35 % (single — 18,7 %, by type of bigeminy — 17,9 %, trigeminy — 9,4 % and quadrigeminy — 1,8 %). Among the cardiac conduction disorders, the leading position was occupied by atrioventricular blockages of 1–3 degrees, conduction disorders along the right and left legs of the His bundle, as well as their complete and incomplete blockages. Rhythm pauses were observed in 4,1 % of cases, very low HRV was observed in 9,7 % and QTc prolongation was observed in 40.2 % of children, respectively.

**Conclusion.** Cardiovascular lesions are one of the most central problems of post-covid. Various cardiac arrhythmias and conduction disorders have been recorded, and their frequency has been shown in pediatric patients aged 1 month to 18 months.

**Key words:** COVID-19, post-COVID, cardiovascular system, arrhythmias, blockades, children.

преимущественно тропен к органам дыхательной системы и сосудистому руслу [1,2].

Дисфункция органов, вызванная SARS-CoV-2, объясняется рядом механизмов: нарушение регуляции ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), прямая вирусная токсичность, нарушение функций иммунной системы, ишемическое повреждение в результате тромбовоспаления, тромбоз и васкулит [3]. Тяжелая гипоксия как следствие острого респираторного поражения легких может привести к оксидативному стрессу,

нарушению функций эндотелиоцитов, аритмиям, острой дисфункции левого желудочка, микрососудистому и миокардиальному повреждению [4]. При этом именно эндотелиальная дисфункция является основной причиной микрососудистых нарушений, поскольку она изменяет сосудистый баланс в сторону вазоконстрикции. Воспаление, отек тканей и прокоагулянтное состояние способствуют тромбозу сосудов и ишемии.

SARS-CoV-2 продолжает непрерывно заражать пациентов по всему миру. Многие еще предстоит узнать о патологии заболевания, поэтому необходимы клинические исследования по изучению долгосрочных сердечно-сосудистых последствий у детей. Стоит отметить, что тяжелые острые сердечно-сосудистые события в виде впервые выявленных нарушений ритма и проводимости сердца, легочной гипертензии, сердечной недостаточности и даже молниеносного миокардита были зарегистрированы у значительного количества детей, которые ранее были здоровы [5]. Определяющим фактором аритмий у детей, по-видимому, является прямое повреждение миокарда, а также поражение вегетативной нервной системы [5, 6].

Среди разнообразных нарушений ритма и проводимости сердца, регистрирующихся у детей в постковиде, можно выделить наиболее часто встречающиеся: АВ-блокады, предсердные и желудочковые экстрасистолы, изменение частоты сердечного ритма — бради- и тахикардии, нарушение проводимости и блокады ножек пучка Гиса, изменение ВСП, паузы ритма [6]. Учитывая длительное сохранение и прогрессирующее течение описанных сердечно-сосудистых изменений, этим пациентам нередко назначают антиаритмические препараты и другую, весьма серьезную, терапию. Описаны случаи смертельных исходов от сердечно-сосудистых осложнений. Так, Simpson M. et al. еще в 2020 г. сообщили о случае смерти от рецидивирующей желудочковой тахикардии у подростка с гипертрофической кардиомиопатией [7]. Фибрилляция желудочков также отмечалась в некоторых случаях молниеносного миокардита и внезапной сердечной смерти у детей [8]. Отсутствие своевременной диагностики и, соответственно, назначенного лечения нарушений ритма и проводимости сердца могут привести к повышенному риску осложнений и смертности у этих пациентов.

**Цель исследования** — изучить нарушения сердечного ритма и проводимости у детей, перенесших COVID-19 и не имевших каких-либо диагностированных патологий со стороны сердечно-сосудистой системы согласно анамнестическим данным.

## Материалы и методы исследования

В рамках федеральной программы «Здоровье детей» все включенные в исследование пациенты были обследованы за 3–4 месяца до инфицирования SARS-CoV-2, обязательной частью исследования явилось выполнение 12-канальной электрокардиографии (ЭКГ), 48,4% детей также выполнялось Холтеровское мониторирование ЭКГ. Также всем детям проводилось картирование сердца. У всех пациентов, включенных в дальнейшую работу, каких-либо патологических изменений со стороны сердечно-сосудистой системы выявлено не было.

В срок от 3 до 12 месяцев после выписки из инфекционного госпиталя, пребывание в котором было связано с подтвержденной методом ПЦР-исследования новой коронавирусной инфекцией COVID-19 легкой или средней степени тяжести и соответствовало интервальному временному промежутку 2020–2023 гг., 207 детям в возрасте от 1 месяца до 18 лет осуществлялось проведение Холтеровского мониторирования.

Критерии включения: возраст от 1 месяца до 18 лет, наличие диагноза «НКВИ COVID-19» легкой и средней степени тяжести с идентификацией вируса методом ПЦР-исследования; отсутствие в анамнезе указаний на сердечно-сосудистую патологию (согласно результатам обследования сердечно-сосудистой системы в рамках Федеральной программы «Здоровье детей»), отсутствие морбидных заболеваний, способных вторично вызвать поражение сердечно-сосудистой системы (ССС). Клиническое обследование состояло из сбора анамнестических данных (возраст, пол, развитие до настоящего времени), оценку наличия хронических заболеваний, преморбидных состояний, данных эпидемиологического анамнеза, жалоб, появившихся после перенесенного COVID-19 и их динамики, результаты объективного осмотра пациентов. Всем пациентам во время лечения в условиях стационара в острую фазу COVID-19 выполнялось ЭКГ-исследование, по результатам которого никаких специфических изменений выявлено не было, в связи с чем объем обследования сердечно-сосудистой системы не расширялся.

Регистрация основных ЭКГ-параметров проводилась с помощью диагностического комплекса «Союз» ДМС с комбинированным монитором 12-канального ЭКГ и АД МЭКГ-ДП-НС-0,1м (полифункциональный, Россия). Интерпретация полученных результатов с учетом возрастных норм проводилась по Национальным российским рекомендациям (Макаров, 2014 г.) [9].

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием пакета про-

грамм ОС Windows 11, Microsoft Excel «STATISTICA 12.0». Для качественных данных описательная статистика приведена в виде абсолютных значений и относительных частот, качественные признаки оценивались при помощи критерия  $\chi^2$ . Статистическая значимость признавалась при  $p < 0,05$ .

### Результаты исследования и обсуждение

По возрасту дети были распределены следующим образом: от 1 месяца до 1 года — 28 детей (13,53%), от 1 года до 3 лет — 41 (19,8%), от 3 до 7 лет — 72 (34,78%), от 7 до 14 лет — 44 (21,56%), от 14 до 18 лет — 22 ребенка (10,33%). По полу дети распределились примерно равным образом: девочки составили 55,56%, мальчики — 44,44%.

К одним из наиболее распространенных нарушений сердечного ритма, выявленных у наших пациентов, относится изменение частоты сердечных сокращений. Так, синусовая тахикардия, не связанная с физической нагрузкой и/или повышением температуры тела, была зафиксирована у 35% детей ( $n=72$ ), синусовая брадикардия — у 25,9% ( $n=54$ ) соответственно. Несинусовый ритм отмечался у 19 детей, что составило 9,12%. Стоит отметить, что интерпретация ЧСС проводилась с учетом возрастных особенностей пациентов (Национальные российские рекомендации, Макаров, 2014). Синусовая тахикардия, как правило, не имеет каких-либо клинических проявлений (за исключением чувства учащенного сердцебиения, которое способны четко обозначить лишь дети старших возрастных групп), однако в ряде случаев она может сопровождаться подъемом температуры тела, одышкой, болью и беспокойством. Экстрасистолия явилась еще одним часто встречающимся вариантом нарушения функционирования сердечно-сосудистой системы. Так, у 125 детей (60,2%) были зафиксированы предсердные экстрасистолы. Желудочковые экстрасистолы регистрировались у 35% детей в различных вариантах: одиночные (18,7%), по типу бигеминии (17,9%), тригеминии (9,4%) и квадригеминии (1,8%); среди них также встречались моно- и полиморфные; одиночные, парные (куплеты), групповые (триплеты), пробежки пароксизмальной желудочковой тахикардии. Экстрасистолы вызывают неправильный ход возбуждения, который может приводить к нарушению внутрисердечной гемодинамики и нормальному функционированию сердца, а также системным гемодинамическим нарушениям и сердечной недостаточности. В свою очередь, нарушенная внутрисердечная гемодинамика при сочетании желудочковой экстрасистолии с фибрилляцией предсердий грозит повышенным риском тромбообразования, а электрическая нестабильность миокарда — остановкой сердца.

Стоит подчеркнуть, что периодически возникающие изменения ритма сердечных сокращений могут индуцировать развитие патологических процессов, в результате которых снижается объем циркулирующей крови и возникает повреждение тканей. Конечным итогом — своеобразной кульминацией — комплекса взаимосвязанных патологических состояний может стать повреждение головного мозга, развитие соответствующей клинической симптоматики и нарушение иннервации органов и систем. Возникновение аортокоронарного шунтирования может явиться причиной прогрессирующей сердечной недостаточности [10].

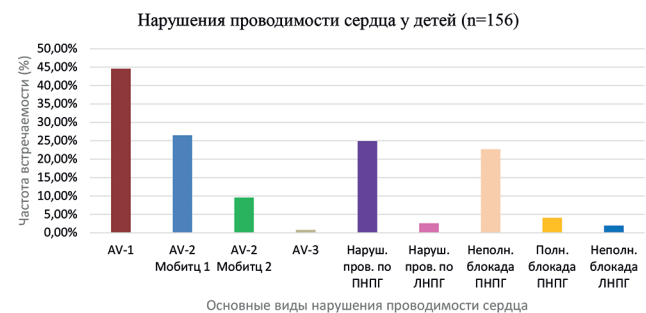


Рис. Нарушения проводимости сердца у детей ( $n = 156$ )

Частота встречаемости различных АВ-блокад, нарушений проводимости и блокад ножек пучка Гиса представлена на рисунке.

Важно подчеркнуть, что блокады зачастую ошибочно трактуются как несерьезные и неопасные нарушения проводимости. Однако существует ряд исследований, опровергающих данное предположение. Так, результаты работы Epstein R. et al. (2023), посвященной долгосрочному наблюдению за динамикой атриовентрикулярных блокад 2 степени у детей, показали, что АВ-блокада 2 степени при максимальной синусовой частоте, низком среднем сердечном ритме и блокада 2:1 на начальной ЭКГ были связаны с повышенным риском прогрессирования заболевания [11]. Внутривентрикулярная блокада была выявлена у 6% детей ( $n=12$ ), нарушение внутривентрикулярной проводимости по нижней стенке — у 59,6% ( $n=123$ ), миграция водителя ритма — у 46,4% ( $n=96$ ), синдром ранней реполяризации желудочков — у 70,4% ( $n=146$ ).

Синдром Вольфа — Паркинсона — Уайта (WPW-синдром) был зарегистрирован в подостром периоде COVID-19 у 4 пациентов, что составило 1,8%. Ключевой вопрос, возникающий перед нами в связи с данными результатами: является ли обнаруженный WPW-синдром случайной находкой (то есть отражает ранее существующие, но не распознанные изменения) или же представляет собой манифестацию заболевания, связанного с воздействием вируса SARS-CoV-2? Безусловно, в определенной части наблюдений «постковид-



ный» WPW — это запоздалая диагностика врожденного состояния. Однако в нашу работу были включены дети возраста от 7 до 9 лет, обследованные до заболевания COVID-19, и по результатам Холтеровского мониторирования ЭКГ подобных изменений у них выявлено не было. В настоящее время не существует четких доказательств возможности формирования *de novo* добавочного пути проводимости вследствие воздействия вируса SARS-CoV-2. Тем не менее, следует признать, что много о патогенезе данной инфекции нам только предстоит узнать [12,13].

Тревожными моментами стали выявленные у детей следующие ЭКГ-паттерны: наличие пауз ритма в 4,1% случаев ( $n=10$ ), изменение сегмента ST (в виде смещения или наклона) у 11,7% детей ( $n=24$ ).

Удлинение QTc выявлено в 40,2% случаев ( $n=83$ ). В данной ситуации происходит замедление фазы реполяризации миокарда желудочков вследствие патологии ионных каналов на мембране кардиомиоцита, которые регулируют внутриклеточный электрический заряд структурных клеток сердца, что сопряжено с высоким риском внезапной смерти вследствие возникновения желудочковой тахикардии. Безусловно, такой значимый показатель может быть связан не только с прямым воздействием вируса SARS-CoV-2 на сердечно-сосудистую систему детей, но и возникать в результате применения в качестве этиотропной терапии азитромицина — препарата из группы макролидных антибиотиков, и других проаритмогенных лекарственных препаратов, которые особенно часто назначались в начале пандемии (2020 — 2021 гг.). Проблема удлинения интервала QT не теряет своей значимости в современной кардиологии, привлекая к себе внимание отечественных и зарубежных ученых. Прежде всего, это связано с риском развития фатальных нарушений ритма сердца и внезапной сердечной смерти. Так, в литературе описаны случаи развития желудочковой тахикардии типа «Пируэт» с летальным исходом (на фоне удлинения QT) [10]. Таким образом, нарушения ритма сердца и удлинение интервала QT являются значимыми показателями тяжести дисфункции миокарда.

Более чем у 75% пациентов в подостром периоде COVID-19 были зарегистрированы ЭКГ-паттерны (изменения вольтажа зубцов, продолжительности и инверсии ряда интервалов), свидетельствующие о значительном структурно-функциональном страдании выходного тракта правого желудочка, что может индуцировать развитие фенотипа синдрома Бругада и, как следствие, фатальных желудочковых аритмий [6, 14]. Стоит отметить, что сам синдром Бругада ассоциирован с рядом серьезных исходов. Так, в исследовании Camkiran V. et al. (2023) были описаны случаи развития фибрил-

ляции желудочков и предсердий (одновременно), а также внезапной сердечной смерти у пациентов с синдромом Бругада [15].

Zhang B. et al. (2025) опубликовали результаты исследования, согласно которым у людей, перенесших COVID-19, риск развития постковидных сердечно-сосудистых заболеваний составил от 1,26 до 2,92, при этом к наиболее грозным осложнениям, развивающимся у детей, относятся артериальная гипертензия, фибрилляция и трепетание предсердий, желудочковые аритмии, мио- и перикардиты, сердечная недостаточность, кардиомиопатии, кардиогенный шок, тромбоэмболии, тромбозы глубоких вен, тахикардии различного генеза, остановка сердца, синкопальные состояния [16].

Существуют различные гипотезы возможных патогенетических механизмов развития нарушений ритма и проводимости сердца у детей в постковиде. К наиболее изученным и часто обсуждаемым в педиатрических кругах относятся:

- прямое повреждение миокарда вирусом SARS-CoV-2 с индуцированием процессов воспаления, отека, очагов некроза/фиброза и электрического ремоделирования; кроме того, считается, что взаимодействие SARS-CoV-2, провоспалительных цитокинов и иммунных медиаторов может менять ионные токи и возбудимость миокарда, удлинять процесс реполяризации [17];
- выработка и сохранение аутоантител к рецепторам, участвующим в регуляции сосудистого тонуса и хронотропии [18];
- развитие дисфункции вегетативной нервной системы с развитием постуральной ортостатической тахикардии, неадекватной синусовой тахикардии, ортостатической гипотензии и ряда других нарушений [19];
- развитие микроциркуляторных нарушений и ремоделирование сосудов [20];
- персистенция вирусных компонентов (нуклеиновых кислот и/или белков), поддерживающая «продолжительное» воспаление и избыточную активацию иммунной системы [18].

Безусловно, необходимо понимать, что ряд описанных нами нарушений ритма и проводимости мог существовать у детей и ранее, не фиксируясь при проведении ЭКГ-исследования, а COVID-19 мог лишь выступить в роли триггера их клинического проявления и/или усугубления. Однако, учитывая высокий процент встречаемости зарегистрированных нами патологий и отсутствие у значительной части пациентов изменений при проведении Холтеровского мониторирования ЭКГ, выполненного до инфицирования вирусом SARS-CoV-2, можно предположить, что большая часть описанной патологии является следствием перенесенной новой коронавирусной инфекции и связана именно с ее воздействием на организм.

Необходимо подчеркнуть возможность развития еще одного патологического состояния со стороны сердечно-сосудистой системы. Так, согласно имеющимся данным, SARS-CoV-2 может быть причиной развития молниеносного миокардита, который стоит подозревать у пациентов как в острую фазу COVID-19 (при наличии торакального болевого синдрома, гемодинамической нестабильности, нарушений ритма и проводимости сердца, изменений сегмента ST), так и после перенесенной новой коронавирусной инфекции при наличии даже минимальных жалоб. Особый акцент хочется сделать на слабости — неспецифическом симптоме, который зачастую расценивается как проявление постинфекционной астенизации или нежелания ребенка заниматься учебными/домашними делами. Однако, согласно рекомендациям ведущих специалистов, слабость может являться первым и зачастую единственным синдромом миокардита, в силу чего всем детям с данной жалобой необходимо проведение обследования сердечно-сосудистой системы (ЭКГ, Эхо-КГ, определение антикардиальных антител, МРТ сердца, биопсия миокарда — по показаниям). Нередко дети при миокардите также предъявляют жалобы на нарушения ритма и проводимости сердца (чувство сердцебиения, перебои в работе сердца, ощущение «кувыркающегося сердца» и другие эквиваленты экстрасистол). Повышенный уровень тропонина, электрокардиографические отклонения, включая изменения сегмента ST, и замедленное усиление гадолиния фиксируются при магнитно-резонансной томографии сердца у детей с поражением миокарда. Хотя некоторые из представленных выше изменений могут являться функциональными, по нашим наблюдениям, значительному количеству пациентов требуется назначение антиаритмических и других кардиотропных препаратов [14].

### Заключение

Сердечно-сосудистые поражения являются одной из центральных проблем постковида. Повторное кардиологическое обследование детей с COVID-19 необходимо для выявления пациентов с повреждениями сердца [11].

Учитывая большой объем исследовательских данных о кардиальных последствиях инфекции COVID-19, крайне важно проводить всеобъемлющие научные работы с целью идентификации групп риска для своевременной диагностики и успешного клинического ведения и эффективного лечения данной группы пациентов. Это приведет к повышению их качества жизни и позволит снизить экономическую нагрузку на систему здравоохранения.

### Литература

1. Mallhi T. H. et al. Atypical complications during the course of COVID-19: a comprehensive review // *Medicina*. — 2024. — Т. 60. — №. 1. — С. 164.
2. Gupta A. et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19 // *Nature medicine*. — 2020. — Т. 26. — №. 7. — С. 1017-1032.
3. Coopersmith C. M. et al. The surviving sepsis campaign: research priorities for coronavirus disease 2019 in critical illness // *Critical care medicine*. — 2021. — Т. 49. — №. 4. — С. 598-622.
4. Ahmadi A. et al. Cardiovascular Complications in Children Post COVID-19: A Systematic Review // *Advanced Biomedical Research*. — 2024. — Т. 13. — №. 1. — С. 94.
5. Craver R. et al. Fatal eosinophilic myocarditis in a healthy 17-year-old male with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2c) // *Fetal and pediatric pathology*. — 2020. — Т. 39. — №. 3. — С. 263-268.
6. Литвинова А.А. и др. Анализ основных электрокардиографических паттернов у детей с COVID-19 в острый период заболевания по данным за 2021-2022 гг // *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*. — 2022. — Т. 21. — №. 4. — С. 93-98.
7. Simpson M, Collins C, Nash DB, Panesar LE, Oster ME. Coronavirus Disease 2019 Infection in Children with Pre-Existing Heart Disease. *J Pediatr*. 2020;227:302–7. doi: 10.1016/j.jpeds.2020.07.069
8. Rodriguez-Gonzalez M. et al. Cardiovascular impact of COVID-19 with a focus on children: A systematic review // *World journal of clinical cases*. — 2020. — Т. 8. — №. 21. — С. 5250.
9. Makarov L. M. et al. National Russian guidelines on application of the methods of Holter monitoring in clinical practice // *Russian journal of cardiology*. — 2014. — №. 2. — С. 6-71
10. Арсентьева Р. X. Синдром удлинённого интервала QT // *Вестник современной клинической медицины*. — 2012. — Т. 5. — №. 3. — С. 69-73.
11. Epstein R., Liberman L., Silver E. S. Long-Term Follow-Up of Second-Degree Heart Block in Children // *Pediatric Cardiology*. — 2023. — Т. 44. — №. 7. — С. 1529-1535.
12. Balas R. B., Meliț L. E., Mărginean C. O. COVID-19 and Cardiac Implications—Still a Mystery in Clinical Practice // *Reviews in Cardiovascular Medicine*. — 2023. — Т. 24. — №. 5. — С. 125.
13. Lazea C., Șufană C., Popa A. Case 13: WPW Syndrome with PSVT Episodes in COVID Pandemics // *Pediatric Holter Monitoring: A Case-based Approach*. — Cham : Springer Nature Switzerland, 2025. — С. 197-208.
14. Соколовская В. В. Влияние COVID-19 на сердечно-сосудистую систему: обзор литературы / В. В. Соколовская, А. А. Литвинова // *Педиатрия. Восточная Европа*. — 2024. — Т. 12, № 1. — С. 64-77.
15. Camkiran V., Ozden O., Atar I. Long-term follow-up of patients with Brugada syndrome: Foremost risk factors associated with overall arrhythmic events // *Medicine*. — 2024. — Т. 103. — №. 18. — С. e37990.
16. Zhang B. et al. Cardiovascular post-acute sequelae of SARS-CoV-2 in children and adolescents: cohort study using electronic health records // *Nature communications*. — 2025. — Т. 16. — №. 1. — С. 3445
17. Notarte K. I. et al. Autoantibodies in COVID-19 survivors with post-COVID symptoms: a systematic review // *Frontiers in immunology*. — 2024. — Т. 15. — С. 1428645.
18. Boever J. et al. Long-term microvascular changes in multisystem inflammatory syndrome in children // *JAMA pediatrics*. — 2024. — Т. 178. — №. 3. — С. 304-306.
19. Zuo W. et al. The persistence of SARS-CoV-2 in tissues and its association with long COVID symptoms: a cross-section-

al cohort study in China //The Lancet Infectious Diseases. — 2024. — Т. 24. — №. 8. — С. 845-855.

20. Mangalamoorthy J. et al. Cardiac manifestations of pediatric COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children //Progress in Pediatric Cardiology. — 2025. — Т. 76. — С. 101784.

## References

1. Mallhi T. H. et al. Atypical complications during the course of COVID-19: a comprehensive review // Medicina. — 2024. — Т. 60. — №. 1. — С. 164.

2. Gupta A. et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19 //Nature medicine. — 2020. — Т. 26. — №. 7. — С. 1017-1032.

3. Coopersmith C. M. et al. The surviving sepsis campaign: research priorities for coronavirus disease 2019 in critical illness //Critical care medicine. — 2021. — Т. 49. — №. 4. — С. 598-622.

4. Ahmadi A. et al. Cardiovascular Complications in Children Post COVID-19: A Systematic Review //Advanced Biomedical Research. — 2024. — Т. 13. — №. 1. — С. 94.

5. Craver R. et al. Fatal eosinophilic myocarditis in a healthy 17-year-old male with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2c) //Fetal and pediatric pathology. — 2020. — Т. 39. — №. 3. — С. 263-268.

6. Litvinova A. A. i dr. Analiz osnovnyh jelektrokardiograficheskikh patternov u detej s COVID-19 v ostryj period zabolevaniya po dannym za 2021-2022 gg // Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii. — 2022. — Т. 21. — №. 4. — С. 93-98.

7. Simpson M, Collins C, Nash DB, Panesar LE, Oster ME. Coronavirus Disease 2019 Infection in Children with Pre-Existing Heart Disease. J Pediatr. 2020;227:302–7. doi: 10.1016/j.jpeds.2020.07.069

8. Rodriguez-Gonzalez M. et al. Cardiovascular impact of COVID-19 with a focus on children: A systematic review //World journal of clinical cases. — 2020. — Т. 8. — №. 21. — С. 5250.

9. Makarov L. M. et al. National Russian guidelines on application of the methods of Holter monitoring in clinical practice //Russian journal of cardiology. — 2014. — №. 2. — С. 6-71

10. Arsent'eva R. H. Sindrom udlinennogo intervala QT // Vestnik sovremennoj klinicheskoy mediciny. — 2012. — Т. 5. — №. 3. — С. 69-73.

11. Epstein R., Liberman L., Silver E. S. Long-Term Follow-Up of Second-Degree Heart Block in Children //Pediatric Cardiology. — 2023. — Т. 44. — №. 7. — С. 1529-1535.

12. Balas R. B., Meliț L. E., Mărginean C. O. COVID-19 and Cardiac Implications—Still a Mystery in Clinical Practice // Reviews in Cardiovascular Medicine. — 2023. — Т. 24. — №. 5. — С. 125.

13. Lazea C., Șufană C., Popa A. Case 13: WPW Syndrome with PSVT Episodes in COVID Pandemics //Pediatric Holter Monitoring: A Case-based Approach. — Cham : Springer Nature Switzerland, 2025. — С. 197-208.

14. Sokolovskaja V. V. Vlijanie COVID-19 na serdechno-sosudistuju sistemu: obzor literatury / V. V. Sokolovskaja, A. A. Litvinova // Pediatrija. Vostochnaja Evropa. — 2024. — Т. 12, № 1. — С. 64-77.

15. Camkiran V., Ozden O., Atar I. Long-term follow-up of patients with Brugada syndrome: Foremost risk factors associated with overall arrhythmic events //Medicine. — 2024. — Т. 103. — №. 18. — С. e37990.

16. Zhang B. et al. Cardiovascular post-acute sequelae of SARS-CoV-2 in children and adolescents: cohort study using electronic health records //Nature communications. — 2025. — Т. 16. — №. 1. — С. 3445

17. Notarte K. I. et al. Autoantibodies in COVID-19 survivors with post-COVID symptoms: a systematic review //Frontiers in immunology. — 2024. — Т. 15. — С. 1428645.

18. Boever J. et al. Long-term microvascular changes in multisystem inflammatory syndrome in children //JAMA pediatrics. — 2024. — Т. 178. — №. 3. — С. 304-306.

19. Zuo W. et al. The persistence of SARS-CoV-2 in tissues and its association with long COVID symptoms: a cross-sectional cohort study in China //The Lancet Infectious Diseases. — 2024. — Т. 24. — №. 8. — С. 845-855.

20. Mangalamoorthy J. et al. Cardiac manifestations of pediatric COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children //Progress in Pediatric Cardiology. — 2025. — Т. 76. — С. 101.

## Авторский коллектив:

**Соколовская Влада Вячеславовна** — заведующая кафедрой инфекционных болезней у детей Смоленского государственного медицинского университета, к.м.н., доцент, главный внештатный специалист по инфекционным болезням у детей Министерства здравоохранения Смоленской области по здравоохранению; тел.: +7-908-288-61-65, e-mail: vlada-vs@inbox.ru

**Литвинова Александра Алексеевна** — клинический ординатор 2-го года кафедры инфекционных болезней у детей Смоленского государственного медицинского университета; тел.: +7-915-640-00-77, e-mail: Alexa5582@yandex.ru

**Крикова Анна Вячеславовна** — заведующий кафедрой управления и экономики фармации Смоленского государственного медицинского университета, д.фарм.н., доцент; тел.: +7-920-308-69-79, e-mail: anna.krikova@mail.ru

**Козлов Роман Сергеевич** — ректор Смоленского государственного медицинского университета, д.м.н., член-корреспондент РАН; тел.: +7-910-787-16-50, e-mail: roman.kozlov@antibiotic.ru



## ПОПУЛЯЦИОННЫЙ ИММУНИТЕТ К ВИРУСАМ КОРИ, КРАСНУХИ И ЭПИДЕМИЧЕСКОГО ПАРОТИТА

Л.В. Романова<sup>1,2</sup>, Ю.В. Лобзин<sup>3,4</sup>, С.М. Харит<sup>3,5</sup>, Я.В. Романова<sup>6</sup>, С.А. Богдан<sup>1</sup>, И.В. Зябкин<sup>7</sup>, В.И. Фомичев<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Головной центр гигиены и эпидемиологии, Москва, Россия

<sup>2</sup>Академия постдипломного образования Федерального научно-клинического центра, Москва, Россия

<sup>3</sup>Федеральный научно-клинический центр инфекционных болезней, Санкт-Петербург, Россия

<sup>4</sup>Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

<sup>5</sup>Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

<sup>6</sup>Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

<sup>7</sup>Федеральный научно-клинический центр детей и подростков, Москва, Россия

### Population immunity to measles, rubella, and mumps viruses

L.V. Romanova<sup>1,2</sup>, Yu.V. Lobzin<sup>3,4</sup>, S.M. Kharit<sup>3,5</sup>, Ya.V. Romanova<sup>6</sup>, S.A. Bogdan<sup>1</sup>, I.V. Zyabkin<sup>7</sup>, V.I. Fomichev<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Head Center for Hygiene and Epidemiology, Moscow, Russia

<sup>2</sup>Academy of Postgraduate Education of the Federal Scientific and Clinical Center, Moscow, Russia

<sup>3</sup>Federal Scientific and Clinical Center for Infectious Diseases, Saint-Petersburg, Russia

<sup>4</sup>North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

<sup>5</sup>Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russia

<sup>6</sup>First Saint-Petersburg State Medical University named after academician I.P. Pavlov, Saint-Petersburg, Russia

<sup>7</sup>Federal Scientific and Clinical Center for Children and Adolescents, Moscow, Russia

### Резюме

В постпандемический период, в 2023–2024 гг. во всех регионах и странах мира была зарегистрирована высокая заболеваемость корью, наметился рост случаев краснухи, эпидемического паротита. Считается, что проведение двукратной вакцинации и высокий уровень привитости является гарантом достижения элиминации кори и краснухи. Однако истинное состояние защищенности населения определяется по результатам иммунологического (серологического) мониторинга.

Цель: оценка напряженности гуморального иммунитета к кори, эпидемическому паротиту и краснухе взрослых людей в зависимости от возраста и ранее проведенных прививок.

Материалы и методы: в исследовании приняли участие 3617 человек из 3 регионов, находящихся в системе Федерального медико-биологического агентства, которые были распределены на 5 возрастных групп (I – 18–27, II – 28–37, III – 38–47, IV – 48–57, V – 58 и выше). У всех участников анализировали состояние здоровья (наличие хронических заболеваний), сведения о проведенных прививках против кори, краснухи и эпидемического паротита и проводили исследование сыворотки крови на наличие IgG антител к указанным вирусам методом иммуноферментного анализа с использованием тест-систем «ВектоКорь-IgG», «ВектоРубелла-IgG», «ВектоПаротит-IgG» АО «Вектор-Бест». Уровни антител определяли как незащитные, низкие, средние и высокие.

### Abstract

In the post-pandemic period, in 2023–2024, high incidences of measles were recorded in all regions and countries worldwide, and there was a marked increase in cases of rubella and mumps. It is believed that double vaccination and high vaccination rates guarantee the elimination of measles and rubella. However, the true state of population immunity is determined by the results of immunological (serological) monitoring.

The aim of the study was to assess the strength of humoral immunity to measles, mumps, and rubella in adults depending on age and previous vaccinations.

Materials and methods. The study involved 3,617 informed participants from three regions within the Federal Medical and Biological Agency (FMBA) system, divided into five age groups (I – 18–27, II – 28–37, III – 38–47, IV – 48–57, V – 58 and above). All participants had their health status (presence of chronic diseases) and vaccination history against measles, rubella, and mumps analyzed. Their blood serum was tested for IgG antibodies to these viruses using the ELISA test systems VectoMeasles-IgG, VectoRubella-IgG, and VectoParotitis-IgG (Vector-Best). Antibody levels were defined as non-protective, low, moderate, and high.

Results. Of the 3,617 subjects examined, 27.8 % did not have a protective antibody titer to measles, 13.3 % to mumps, and 3.9 % to rubella ( $P < 0.001$ ). A significant increase in the number of people unprotected against measles was revealed among young people: 47.1 % in the 18–27 age group, 41.9 %



**Результаты:** из 3617 обследованных не имели защитного титра антител к кори 27,8 %, к эпидемическому паротиту — 13,3 %, к краснухе — 3,9 % ( $p < 0,001$ ). Выявлено достоверное увеличение числа незащищенных против кори лиц молодого возраста: в группе I — 47,1 %, в группе II — 41,9 %, III — 35,5 % и в IV — 21,6 %, что создает условия для вспышек заболевания. Только лиц старше 58 лет незащитные титры имели 3,2 %, и в этой же группе было наибольшее число людей с высокими титрами антител — 11,2 %, в отличие от остальных групп ( $p < 0,05$ ). Наибольшая доля незащищенных против эпидемического паротита была в группе II — 19,3 % и III — 20,1 %. По краснухе сохраняется ситуация эпидемического благополучия.

**Заключение:** полученные данные подтверждают целесообразность планового внедрения дополнительной иммунизации против кори и эпидемического паротита для людей 18–47 лет и расширение серомониторинга всех 3 инфекций у взрослых 18–47 лет.

**Ключевые слова:** корь, краснуха, эпидемический паротит, вакцинация, популяционный иммунитет, серологические исследования, напряженность иммунитета.

## Введение

Вакцинация против кори, краснухи и эпидемического паротита живыми аттенуированными вакцинами, в том числе комбинированными, является эффективным и безопасным способом профилактики этих инфекций, обеспечивающим длительную защиту [1]. Поддержание высокого (более 95%) охвата детей двукратной вакцинацией против этих инфекций на всей территории страны обеспечивало заболеваемость на спорадическом уровне [2].

Однако, начиная с 2022 г., на территории Российской Федерации отмечается выраженный рост заболеваемости корью. В 2024 г. показатель составил 15,3 на 100 000, что составляет 153 на 1 000 000, при том что целевой показатель заболеваемости рассматривается Стратегией элиминации кори как 1 на 1 000 000 [3]. Исследования уровня противокоревых IgG антител в разных регионах России выявляют рост числа незащищенных среди молодых взрослых [4]. Данная тенденция отмечается и в других странах со стабильно высокими уровнями охвата вакцинацией [5].

Ситуация с заболеваемостью краснухой и эпидемическим паротитом обстоит намного лучше. Однако регистрирующиеся вспышки эпидемического паротита в разных странах вызывают озабоченность медицинского сообщества [6]. В Российской Федерации после многих лет нулевой заболеваемости в 2024 г. зарегистрировано 158 случаев [3].

Охват профилактическими прививками является неотъемлемой, но не основной методикой изучения коллективного иммунитета населения. Серомониторинг позволяет объективно оценить состояние коллективного иммунитета и уровень

in groups II, 35,5 % in III, and 21,6 % in IV, which creates conditions for disease outbreaks. Only in people over 58 years of age did unprotected titers have 3,2 %, and in this group there was the highest number of people with high antibody titers — 11,2 %, in contrast to the other groups ( $p < 0,05$ ). The highest proportion of people unprotected against mumps was in the 28–37 age group — 19,3 % and 38–47 years — 20,1 %. The situation with rubella remains epidemically stable.

**Conclusion.** The obtained data confirm the feasibility of the planned introduction of additional immunization against measles and mumps for people aged 18–47 years and the expansion of seromonitoring of all three infections in adults aged 18–47 years.

**Key words:** measles, rubella, mumps, vaccination, population immunity, serological studies, immune tension.

восприимчивости к вирусам кори, краснухе, эпидемическому паротиту [7–9]. Анализ защищенности людей разного возраста может служить основанием для решения вопроса о необходимости введения дополнительных возрастных ревакцинаций в современных эпидемических условиях.

**Цель исследования** — оценка напряженности гуморального иммунитета к кори, эпидемическому паротиту и краснухе в зависимости от возраста взрослых людей и ранее проведенных прививок.

## Материалы и методы исследования

В 3 населенных пунктах численностью до 100 тысяч человек, обслуживаемых Федеральным медико-биологическим агентством (ФМБА), у 3617 человек на основании письменного информированного согласия проводились исследования уровня антител к вирусам кори, краснухи и эпидемического паротита в рамках плановой диспансеризации.

Средний возраст составил  $45,7 \pm 15,8$  лет, среди участников было 1712 (47,3%) мужчин и 1905 (52,7%) женщин. Различий по возрасту и полу обследуемых в зависимости от территории не отмечалось (табл. 1). Обследованные были разделены на 5 возрастных групп (табл. 2): I — 18–27 лет, II — 28–37, III — 38–47, IV — 48–57, V — 58 лет и старше. У всех проанализирован прививочный статус (сроки вакцинации, ревакцинации).

Вакцинальный статус оценивался на основании анализа индивидуальной медицинской документации (медицинская карта амбулаторного больного — форма 025/у).

Уровень специфических антител определяли методом иммуноферментного анализа с использованием тест-систем «ВектоКорь-IgG», «ВектоРубелла-

Таблица 1

**Демографическая характеристика обследованных в зависимости от территории**

Территория	Число обследованных	Средний возраст	М	Ж
№ 1	1335	45,2 ± 0,4	814 (61,0%)	521 (39,0%)
№ 2	1503	43,3 ± 0,4	548 (36,5%)	955 (63,5%)
№ 3	779	51,2 ± 0,5	350 (44,9%)	429 (55,1%)
Всего	3617	45,7 ± 15,8	1712 (47,3%)	1905 (52,7%)

Таблица 2

**Возрастная структура обследованных людей**

Возрастные категории	Нумерация группы	Средний возраст	М	Ж
18 – 27	I	22,2 ± 0,1	245 (45,8%)	290 (54,2%)
28 – 37	II	33,2 ± 0,1	366 (52,7%)	329 (47,3%)
38 – 47	III	42,6 ± 0,1	393 (51,9%)	364 (48,1%)
48 – 57	IV	52,4 ± 0,1	356 (48,1%)	384 (51,9%)
58 и выше	V	66,7 ± 0,2	352 (39,6%)	538 (60,4%)
Всего		45,7 ± 15,8	1712 (47,3%)	1905 (52,7%)

IgG», «ВектоПаротит-IgG» (АО «Вектор-Бест», г. Новосибирск). Согласно рекомендациям производителей наборов, защитным (протективным) уровнем антител к кори (анти-Ко-Ат) считали значение  $\geq 0,18$  МЕ/мл, к краснухе (анти-Кр-Ат) —  $\geq 10$  МЕ/мл, к эпидемическому паротиту (Анти-П-Ат) —  $\geq 0,3$  ОЕ. В соответствии с инструкцией изготовителя тест-системы на IgG-корь показатели титров менее 0,18 МЕ/мл считали незащитными. Все сыворотки с показателем выше 0,18 МЕ/мл расценивались как положительные и были условно распределены на 3 подгруппы: при показателях 0,18 – 1 МЕ/мл («низкие» титры), при значении 1,1 – 3,0 МЕ/мл («средние» титры), при показателя от 3,1 и более МЕ/мл («высокие» титры).

Статистический анализ проводили с использованием пакетов прикладных программ IBM SPSS Statistics 23.0 (IBM Corp., США) и Microsoft Excel 2016 (Microsoft Corp., США). Количественные показатели с нормальным распределением представлены в виде среднего арифметического (М) и стандартной ошибки среднего (m), с ненормальным распределением — в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q1 – Q3). Качественные переменные описаны как абсолютные и относительные величины (%) с расчетом 95% доверительных интервалов (95% ДИ) по методу Уилсона. Нормальность распределения оценивали с помощью критерия Шапиро — Уилка (для выборок объемом менее 50 наблюдений) и критерия Колмогорова — Смирнова (для выборок объемом 50 и более наблюдений), а также визуально по гистограммам распределения и Q – Q графикам. Для сравнения количественных показателей между 2 независи-

мыми группами применяли t-критерий Стьюдента (при нормальном распределении) или U-критерий Манна — Уитни (при отклонении от нормального распределения).

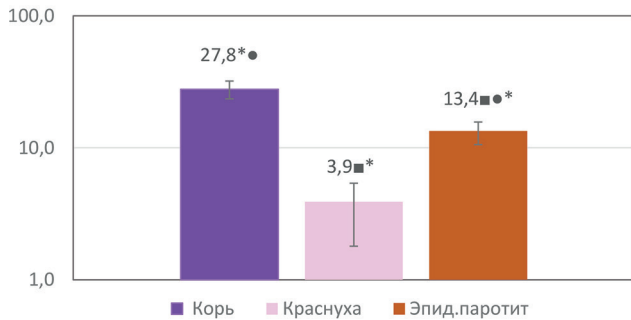
Сравнение качественных показателей проводили с использованием критерия  $\chi^2$  Пирсона или точного критерия Фишера (при ожидаемых частотах 5 и менее).

Все статистические тесты считали двусторонними. Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ . Для коррекции множественных сравнений применяли поправку Бонферрони.

**Результаты исследования**

При анализе результатов исследования в совокупной популяции 3617 человек оказалось, что не имели защитного уровня антител к вирусу кори 27,8%, к эпидемическому паротиту — 13,4%, и к краснухе — 3,9% (рис. 1, табл. 3). Число незащищенных против кори было достоверно (в 7 раз) больше, чем против краснухи, и практически в 2 раза больше, чем против эпидемического паротита ( $p < 0,001$ ), доля незащищенных против эпидемического паротита была также достоверно больше, чем против краснухи (более чем в 4 раза,  $p < 0,001$ ).

Такие различия могут быть обусловлены как вакцинальным анамнезом (прививки против эпидемического паротита и краснухи исторически введены в национальный календарь прививок позже, чем против кори, таким образом, прошло больше времени от вакцинации кори до момента обследования), так и особенностью самих вакцинных антигенов (известно, что число защищенных после иммунизации против краснухи выше, чем



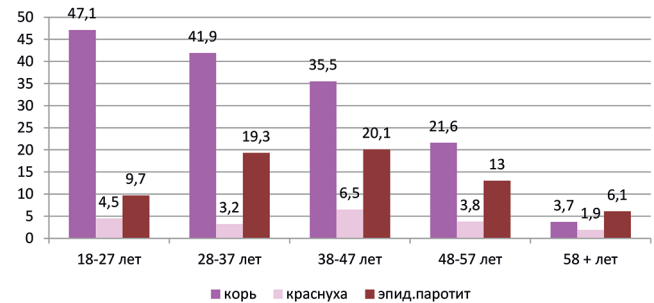
**Рис. 1.** Доля лиц (%) с незащитными титрами антител к вирусам кори, краснухи и эпидемического паротита (\* $\bullet$   $P < 0,001$  между группами)

против других 2 антигенов). Последующий анализ показал, что причина различий в большей степени связана с особенностями антигенов, определяющих длительность сохранения иммунитета.

Сравнение числа лиц с защитным уровнем антител к кори в разных возрастных группах, выявило достоверные различия (см. табл. 3) и относительно сильную степень корреляции с возрастом (критерий  $\phi \geq 0,5$ ). Чем младше возраст обследованных, тем больше незащищенных (рис. 2). Не было существенных различий в количестве серопозитивных к вирусу кори мужчин и женщин во всех рассматриваемых возрастных группах. В группах I, II, III, IV доля лиц с защитными титрами коревых антител оказалась достоверно ниже, чем в группе V ( $p < 0,001$ ), так же достоверно различие между группами I, II, III и IV. При анализе краснушных и паротитных антител такой ассоциации не отмечено.

Наибольшее число людей, имеющих защитные титры антител к вирусу кори, было в самой старшей V группе — 96,3%. Это, очевидно, связано с тем, что данную возрастную группу составили

преимущественно лица, переболевшие инфекцией в прошлом.



**Рис. 2.** Доля лиц разного возраста, не имеющих защитного уровня антител к кори, краснухе и эпидемическому паротиту (в %)

Наименьшую долю защищенных в группе I можно объяснить утратой антител у ранее привитых, даже двукратно. В группах II и III большая доля незащищенных (41,9 и 35,5%), вероятно, обусловлена тем, что эти люди не были привиты двукратно, так как повторная вакцинация против кори введена была в 1987 г., и у них могло не быть и естественной бустеризации за счет контакта с больными корью, поскольку уровень заболеваемости в стране был уже невысокий. Пациенты группы IV, несмотря на то, что вакцинация в период их детства была однократной, имели шанс на естественную бустеризацию, так как циркуляция вируса кори была достаточно интенсивной в период их детства (1970-е гг.). Предлагаемой оценке влияния вакцинации и инфекции на сохранность специфического иммунитета соответствует и достоверное отличие средних титров антител в группах, существенное увеличение титров с возрастом, поскольку после перенесенной инфекции титры антител сохраняются на более высоких значениях,

Таблица 3

**Среднее значение титров IgG-антител к кори, краснухе, эпидемическому паротиту и доля лиц с защитным уровнем антител в разных возрастных группах**

Группы (№)		Корь			Краснуха			Эпидемический паротит		
		среднее значение титров в группе, $M \pm SE$	число лиц с защитными титрами		$M \pm SE$	число лиц с защитными титрами		среднее значение титров в группе $M \pm SE$	число лиц с защитными титрами	
			абс.	%		абс.	%		абс.	%
I	535	0,54 $\pm$ 0,04	283	52,9■	140,14 $\pm$ 7,43	511	95,5	4,02 $\pm$ 1,26	483	90,3#
II	695	0,55 $\pm$ 0,02	404	58,1●	354,66 $\pm$ 11,06	673	96,8	3,06 $\pm$ 1,09	568	81,7#
III	757	0,76 $\pm$ 0,03	488	64,5◆	339,10 $\pm$ 11,23	708	93,5	2,93 $\pm$ 0,39	605	79,9#
IV	740	1,22 $\pm$ 0,05	580	78,4°	309,88 $\pm$ 11,55	712	96,2	3,13 $\pm$ 0,48	644	87,0
V	890	1,80 $\pm$ 0,04	857	96,3●■◆°	305,89 $\pm$ 10,42	873	98,1	3,62 $\pm$ 0,10	836	93,9#
всего	3617		2612	72,2*		3477	96,1*•		3136	86,7•

\*•■◆°  $P < 0,001$  — различия по кори между группой V и остальными, между долей защищенных против кори, эпидемическим паротитом и краснухой в целом, и между эпидемическим паротитом и краснухой в целом; #  $p < 0,05$  для II и III в сравнении с I и V группами.

чем даже после двукратной прививки. При анализе структуры защитных уровней коревых антител, разделенных на низкие, средние и высокие титры в разных возрастных группах, отмечены те же закономерности (табл. 4).

Различие в доле лиц с низкими титрами между группой V и группами I–IV достоверны, так же, как различия по высоким титрам антител —  $P < 0,05$ .

В I возрастной группе 47,3% людей имели «низкий» титр антител, таким образом, в этой группе 47,1% обследованных были незащищены и 47,3% имели низкие титры, с риском их снижения до незащитного. Так же и в группах II, III и IV доля лиц с низкими титрами колебалась от 43,0 до 51,2%. Только в V группе у лиц старше 58 лет доля сывороток с низкими титрами была 21,0% и с высокими — 11,2%, что достоверно отличается от всех остальных 4 групп ( $p < 0,05$ ). Доля лиц, имеющих суммарно средний и высокий уровни антител к кори, колебалась от 5,6% (I возрастная группа) до 75,3% (V возрастная группа), различия достоверны ( $p < 0,01$ ). Полученные результаты говорят о низкой защищенности лиц молодого возраста против кори и необходимости модернизации подходов к вакцинопрофилактике взрослых людей в зависимости от возраста.

При определении IgG-антител к вирусу краснухи доли серонегативных во всех группах не

превышали 7% (см. табл. 3), значимых различий в зависимости от возраста не выявлено, что свидетельствует об эпидемиологическом благополучии по краснухе [10]. Полученные результаты объясняются как интенсивным эпидемическим процессом, отмечавшимся до введения вакцинации в календарь прививок в 1997 г., так и высокой иммуногенностью этой вакцины, определяющей высокую степень защиты у лиц до 28-летнего возраста.

Анализ IgG-антител к вирусу эпидемического паротита (табл. 5) показал, что доля положительных сывороток в группах II и III статистически ниже, чем в I и V группах ( $p < 0,05$ ).

Положительные сыворотки (более 0,3 в соответствии с инструкцией к тест-системе) также были условно распределены на 3 подгруппы (низкие, средние и высокие). Как и при кори, на лиц из I, II, III возрастных групп приходится наибольшая доля «низких» титров антител (43,4%, 33,7% и 25,2% соответственно). В группе 58+ лет (V группа) преобладали высокие уровни антител (44,8%), что объясняется естественным инфицированием в допрививочный период (до 1980 г., когда вакцинация была введена в календарь прививок). В возрастной группе 28–37 лет (II группа) также высока доля лиц (17,6%) с высокими уровнями антител ( $> 2,5$  ОЕ), что может отражать процесс естественной бустеризации во время подъема заболеваемости во второй половине 1990-х гг. Одновременно

Таблица 4

## Доля низких, средних и высоких защитных титров антител к кори у людей разного возраста

№ группы	Число исследованных	Уровень IgG к кори (МЕ/мл)								
		$\geq 0,18 - \leq 1,0$ (Низкий)			$> 1,0 - \leq 3,0$ (Средний)			$\geq 3,1$ (Высокий)		
		абс.	$M \pm SE$	%	абс.	$M \pm SE$	%	абс.	$M \pm SE$	%
I	535	253	$0,38 \pm 0,01$	47,3	24	$1,38 \pm 0,06$	4,5	6	$3,82 \pm 0,33$	1,1
II	695	356	$0,41 \pm 0,01$	51,2	48	$1,61 \pm 0,09$	6,9	0	0	0,0
III	757	382	$0,46 \pm 0,01$	50,5	97	$1,69 \pm 0,05$	12,8	9	$3,579 \pm 0,11$	1,3
IV	740	318	$0,53 \pm 0,01$	43,0	232	$1,71 \pm 0,03$	31,4	30	$4,756 \pm 0,58$	4,0
V	890	187	$0,65 \pm 0,02$	21,0	570	$1,79 \pm 0,02$	64,1	100	$3,97 \pm 0,11$	11,2

Таблица 5

## Доля низких, средних и высоких защитных титров антител к эпидемическому паротиту у людей разного возраста

№	Число исследованных	Уровень IgG к паротиту (МЕ/мл)								
		$\geq 0,3 - \leq 1,0$ (низкий)			$> 1,0 - \leq 2,5$ (средний)			$> 2,5$ (высокий)		
		абс.	$M \pm SE$	%	абс.	$M \pm SE$	%	абс.	$M \pm SE$	%
I	535	232	$0,61 \pm 0,01$	43,4	179	$1,76 \pm 0,04$	33,5	66	$22,47 \pm 8,95$	12,3
II	695	234	$0,60 \pm 0,01$	33,7	195	$1,78 \pm 0,04$	28,1	122	$10,22 \pm 5,04$	17,6
III	757	191	$0,62 \pm 0,01$	25,2	216	$1,81 \pm 0,04$	28,5	177	$7,10 \pm 1,28$	23,4
IV	740	156	$0,63 \pm 0,01$	21,1	286	$1,79 \pm 0,03$	38,6	196	$7,16 \pm 1,54$	26,5
V	890	126	$0,63 \pm 0,02$	14,2	305	$1,90 \pm 0,03$	34,3	399	$5,93 \pm 0,13$	44,8



с этим 20,7% лиц в этой группе не имели защитного иммунитета ( $<0,3$  ОЕ).

Проведенный анализ уровней титров антител к 3 инфекциям демонстрирует различную защищенность лиц в зависимости от кратности вакцинации (табл. 6).

При переходе от однократной к двукратной вакцинации кори наблюдается статистически значимое снижение доли незащищенных лиц (54,0% против 36,5%;  $p<0,001$ ), что подтверждается отсутствием перекрытия доверительных интервалов. Однако даже после полного курса вакцинации каждый третий пациент (36,5%) остаётся без защитного иммунитета, что указывает на необходимость оптимизации существующей схемы иммунизации.

В отношении краснухи отмечается высокий уровень защищенности независимо от вакцинального статуса (доля незащищенных 3,2–4,0%). Отсутствие статистически значимых различий между группами ( $p>0,05$ ), подтверждённое значительным перекрытием доверительных интервалов, свидетельствует о достаточности вакцинации.

Наиболее неоднозначная ситуация наблюдается при анализе эффективности вакцинации против эпидемического паротита — двукратная вакцинация не приводит к достоверному повышению серопротекции по сравнению с однократной. Данный феномен требует дальнейшего изучения для выявления возможных причин низкой эффективности вакцинопрофилактики паротитной инфекции.

Проведённый анализ подтверждает целесообразность дифференцированного подхода к определению кратности вакцинации против различных управляемых инфекций с учётом их иммунобиологических особенностей и эпидемиологической эффективности.

### Обсуждение

Результаты проведенного исследования демонстрируют значительные различия в уровне популяционного иммунитета к кори, краснухе и эпидемическому паротиту среди различных возрастных групп.

Наибольшая доля лиц без защитного уровня антител к кори (28%) и эпидемическому паротиту (13%) выявлена среди молодых взрослых (группы I–III). Особую озабоченность вызывает высокая доля лиц с низким уровнем антител к кори (более 40%). Полученные данные согласуются с результатами других исследований, указывающих на снижение иммунитета после вакцинации со временем [11–13].

Проведенный анализ выявил и то, что с увеличением возраста доля лиц с «высокими» титрами IgG антител растет. Учитывая преобладание лиц с низкими и незащитными титрами у большого числа ранее вакцинированных молодых людей, можно сделать вывод о необходимости проведения дополнительной ревакцинации в группе до 38 лет и обследования на содержание IgG к вирусам кори и эпидемического паротита людей 39–57 лет для решения вопроса о дополнительных введениях вакцины.

Сравнение с международными данными показывает, что в странах с высоким охватом вакцинации также наблюдается снижение уровня антител с течением времени, особенно среди молодых взрослых, получивших 2 дозы вакцины [12]. Это подтверждает гипотезу о необходимости ревакцинации и серологического мониторинга для своевременного выявления незащищенных. Математическое моделирование, проведенное Robert et al. (2024), подтверждает, что динамика случаев кори в Англии соответствует сценарию с постепенным угасанием иммунитета после вакцинации. Уровень угасания составил 0,039% в год (95% ДИ: 0,034–0,044%), что привело к увеличению числа случаев кори среди дважды вакцинированных лиц старше 15 лет [15]. Эти данные согласуются с нашими выводами и подчеркивают необходимость пересмотра стратегий вакцинации в условиях элиминации кори.

Ситуация с краснухой оказалась более благоприятной: только 4% обследованных не имели защитного уровня антител, что свидетельствует об эффективности вакцинации и устойчивости иммунитета. Это соответствует данным Schenk et al. (2021), где сероконверсия для краснухи достигала

Таблица 6

Доля лиц с незащитным титром в зависимости от кратности введения вакцин

Инфекция	Группа вакцинации	N	n*	% [95% ДИ]
Корь	Однократно привитые	161	87	54,0 [46,2–61,8]
	Двукратно привитые	1287	470	36,5 [33,9–39,1]
Краснуха	Однократно привитые	285	9	3,2 [1,2–5,1]
	Двукратно привитые	460	15	3,3 [1,7–4,9]
Эпидемический паротит	Однократно привитые	200	36	18,0 [12,7–23,3]
	Двукратно привитые	586	106	18,1 [15,0–21,2]

98,3%, а ежегодное снижение иммунитета было минимальным [16]. Однако регистрация случаев краснухи в 2024 г. в Российской Федерации подчеркивает важность проведения серологического мониторинга и поддержания высокого охвата вакцинацией.

Различия в уровне иммунитета к эпидемическому паротиту могут быть связаны с качеством вакцин, охватом второй прививкой в разные годы, имевшейся эпидемиологической ситуацией и требуют дальнейшего изучения и адаптации стратегий вакцинации. Важность строгого соблюдения графика вакцинации для минимизации риска вспышек была показана Zibolenová et al. (2025) [14]. Кроме того, согласно мета-анализу Schenk et al. (2021), показано, что если ежегодные темпы снижения иммунитета (МЕ/мл) после вакцинации составляют для кори 0,009 (95% ДИ: 0,005–0,016), для краснухи 0,012 (0,010–0,014), до для эпидемического паротита – 0,024 (0,016–0,039) [16]. Эти данные подчеркивают, что иммунитет к паротиту угасает быстрее, чем к кори и краснухе, что объясняет высокую долю серонегативных среди молодых взрослых в нашем исследовании.

Таким образом, результаты исследования выявили ряд проблем. После как однократной, так и двукратной вакцинации происходит угасание иммунитета к кори и эпидемическому паротиту. Это может быть связано как с естественным ежегодным снижением уровня антител, так и с недостаточной эффективностью коревой и паротитной вакцин, которая может варьировать в зависимости от производителя, штамма вируса, из-за программных ошибок (техника вакцинации, соблюдение холодовой цепи) [11,12]. Все сказанное определяет необходимость расширения возрастных групп для серомониторинга. Учитывая снижение иммунитета с возрастом, особенно среди вакцинированных в детстве, целесообразно рассмотреть введение бустерных доз для молодых взрослых (18–37 лет), как это делается в некоторых странах (например, третья доза MMR в США для групп риска). Серологический скрининг для людей 38–57 лет (особенно для медработников, педагогов, студентов) позволит оптимизировать использование дополнительной вакцинации.

## Выводы

1. Необходимо разрабатывать дифференцированные подходы к вакцинопрофилактике кори и эпидемического паротита с учетом выявленных возрастных особенностей. Серологический мониторинг является важным инструментом для оценки коллективного иммунитета и планирования вакцинации у взрослых.

2. Уровень популяционного иммунитета к кори и эпидемическому паротиту среди взрослых 18–

47 лет недостаточен для эпидемического благополучия, что повышает риск вспышек. Значительная доля лиц с незащитным и низким уровнем антител в возрасте 18–37 лет указывает на необходимость дополнительных ревакцинаций.

3. Вакцинация против краснухи была введена в календарь прививок менее 30 лет назад, что, наряду с высокоэффективной вакциной, возможно, и определяет эпидемическое благополучие на современном этапе. Проведение серологического мониторинга за иммунитетом к краснухе у взрослых необходимо для прогнозирования изменений в дальнейшем и предупреждения возникновения ситуаций аналогичных с заболеваемостью корью в настоящее время.

## Литература

1. Таточенко В.К. Иммунопрофилактика-2020: справочник / В. К. Таточенко, Н. А. Озерцовский. – 14-е изд. – М.: ПедиатрЪ, 2020. – 383 с.
2. Юнасова Т.Н. Анализ заболеваемости корью в России и проблемы профилактики кори на этапе элиминации / Т.Н. Юнасова, Д.В. Горенков, А.В. Рукавишников и др. // БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. – 2019. – Т.19, №3. – С. 154–160.
3. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2023 году». М.: Роспотребнадзор, 2024. 180 с.
4. Топтыгина А.П. Формирование гуморального и клеточного иммунитета на коревую вакцину у взрослых / А.П. Топтыгина, Ю.Ю. Андреев, М.А. Смердова и др. // Инфекция и иммунитет. – 2020. – Т. 10, №1. – С. 137–144.
5. Всемирная организация здравоохранения (2023). Мировой подъем заболеваемости корью: в 2023 г. инфекцией заразились 10,3 миллиона человек. Доступно по адресу: <https://www.who.int/ru/news/item/14-11-2024-measles-cases-surge-worldwide--infecting-10.3-million-people-in-2023> [Дата обращения 30.03.2025, 10:16].
6. Тураева Н.В. Характеристика эпидемиологической ситуации по эпидемическому паротиту в мире на современном этапе / Н.В. Тураева, Р.А. Фролов, О.В. Цвиркун и др. // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. – 2021. Т.20, №2. – С. 74–82.
7. Справочник по инфекционным болезням у детей / [Алексеева Лидия Аркадьевна и др.]; под ред. Ю. В. Лобзина. – СПб: СпецЛит, 2013. – 590 с.
8. Заргарьянц А.И. Длительность и напряженность поствакцинального иммунитета к вирусам кори, паротита и краснухи / А.И. Заргарьянц, И.В. Яковлева, Т.С. Селезнева и др. // Журнал микробиологии. – 2022. Т.4. – С.112–118.
9. Ноздрачева А.В. Распространенность антител к вирусам кори, краснухи и эпидемическому паротиту у военнослужащих / А.В. Ноздрачева, В.В. Рыбин, А.А. Грицик и др. // Военно-медицинский журнал. – 2018. – Т. 339. №1. – С. 66–70.
10. Методические указания МУ 3.1.2943-11 «Эпидемиологический надзор за корью, краснухой и эпидемическим паротитом». М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2011. – 48 с.
11. Zibolenová J, Hudecková H, Chladná Z, et al. Quantification of Waning Immunity After Measles Vaccination – Evidence From a Seroprevalence Study. Am J Epidemiol. 2023 Aug 4;192(8):1379-1385.
12. Bolotin S, Osman S, Hughes SL, et al. In Elimination Settings, Measles Antibodies Wane After Vaccination but Not Af-

ter Infection: A Systematic Review and Meta-analysis. J Infect Dis. 2022 Sep 28;226(7):1127-1139.

13. Yang L, Grenfell BT, Mina MJ Waning Immunity and Re-emergence of Measles and Mumps in the Vaccine Era. Curr Opin Virol. 2020 Feb;40:48-54

14. Zibolenová J, Ulbrichtová R, Malobická E, et al. Timing of Measles, Mumps, and Rubella Vaccination: Secondary Outcomes from an Immunological Survey. Vaccines (Basel). 2025 Apr 3;13(4):382.

15. 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):e766-e775.

16. Schenk J, Abrams S, Theeten H, et al. Immunogenicity and Persistence of Trivalent Measles, Mumps, and Rubella Vaccines: A Systematic Review and Meta-analysis. Lancet Infect Dis. 2021 Feb;21(2):286-295.

## References

1. Tatochenko V.K., Ozereckovskij N.A. Immunoprophylaxis-2020: A Reference Guide. 14th ed. Moscow: Pediatr; 2020. 383 p. (in Russian).

2. Yunasova T.N., Gorenkov D.V., Rukavishnikov A.V. i dr. BIOPreparaty. Profilaktika, diagnostika, lechenie. 2019; 19(3): 154-60 (in Russian).

3. Gosudarstvennyy doklad «O sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Rossiyskoy Federatsii v 2023 godu». M.: Rospotrebnadzor, 2024. 180 s. (in Russian).

4. Toptyshina A.P., Andreev Yu.Yu., Smerdova M.A. i dr. Infektsiya i immunitet. 2020; 10(1): 137-44 (in Russian).

5. Vsemirnaya organizatsiya zdoravookhraneniya (2023). Mirovoy pod'yom zaboлеваemosti koryu: v 2023 g. infektsiy zarazilis' 10,3 milliona chelovek. Dostupno po adresu: <https://www.who.int/ru/news/item/14-11-2024-measles-cases-surge-worldwide--infecting-10.3-million-people-in-2023> [Data obrashcheniya 30.03.2025, 10:16] (in Russian).

6. Turaeva N.V., Frolov R.A., Tsvirkun O.V. i dr. Epidemiologiya i Vaksinooprofilaktika. 2021; 20(2): 74-82 (in Russian).

7. Alekseeva L.A. et al. Handbook of Infectious Diseases in Children. Ed. by Yu.V. Lobzin. Saint Petersburg: SpetsLit; 2013. 590 p. (in Russian).

8. Zargar'yants A.I., Yakovleva I.V., Selezneva T.S. i dr. Zhurnal mikrobiologii. 2022; (4): 112-8 (in Russian).

9. Nozdracheva A.V., Rybin V.V., Gritsyk A.A. i dr. Voenno-meditsinskiy zhurnal. 2018; 339(1): 66-70 (in Russian).

10. Metodicheskiye ukazaniya MU 3.1.2943-11 «Epidemiologicheskii nadzor za koryu, krasnukhoi i epidemicheskimi parotitom». M.: Federal'nyy tsentr gigieny i epidemiologii Rospotrebnadzora, 2011. — 48 s. (in Russian).

11. Zibolenová J, Hudecková H, Chladná Z, et al. Quantification of Waning Immunity After Measles Vaccination – Evidence From a Seroprevalence Study. Am J Epidemiol. 2023 Aug 4;192(8):1379-1385.

12. Bolotin S, Osman S, Hughes SL, et al. In Elimination Settings, Measles Antibodies Wane After Vaccination but Not After Infection: A Systematic Review and Meta-analysis. J Infect Dis. 2022 Sep 28;226(7):1127-1139.

13. Yang L, Grenfell BT, Mina MJ Waning Immunity and Re-emergence of Measles and Mumps in the Vaccine Era. Curr Opin Virol. 2020 Feb;40:48-54

14. Zibolenová J, Ulbrichtová R, Malobická E, et al. Timing of Measles, Mumps, and Rubella Vaccination: Secondary Outcomes from an Immunological Survey. Vaccines (Basel). 2025 Apr 3;13(4):382.

15. 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):e766-e775.

16. Schenk J, Abrams S, Theeten H, et al. Immunogenicity and Persistence of Trivalent Measles, Mumps, and Rubella Vaccines: A Systematic Review and Meta-analysis. Lancet Infect Dis. 2021 Feb;21(2):286-295.

## Авторский коллектив:

*Романова Лариса Владимировна* — заведующий отделом эпидемиологии Головного центра гигиены и эпидемиологии; старший преподаватель кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Академии постдипломного образования Федерального научно-клинического центра; e-mail: [Romanova.larisa2009@yandex.ru](mailto:Romanova.larisa2009@yandex.ru)

*Лобзин Юрий Владимирович* — почетный президент Федерального научно-клинического центра инфекционных болезней; заведующий кафедрой инфекционных болезней Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, д.м.н., профессор, академик РАН

*Харит Сусанна Михайловна* — руководитель отдела 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](mailto:kharit-s@mail.ru)

*Романова Яна Владимировна* — клинический ординатор кафедры социально-значимых инфекций и фтизиопульмонологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И. П. Павлова; e-mail: [yanagold17@yandex.ru](mailto:yanagold17@yandex.ru)

*Богдан Сергей Александрович* — главный врач Головного центра гигиены и эпидемиологии; e-mail: [bogdan@gcgje.ru](mailto:bogdan@gcgje.ru)

*Зябкин Илья Владимирович* — директор Федерального научно-клинического центра детей и подростков; email: [zyabkin@ro.ru](mailto:zyabkin@ro.ru)

*Фомичев Виталий Игоревич* — заведующий консультативно-диагностическим центром — врач-аллерголог-иммунолог, аспирант научно-исследовательского отдела вакцинопрофилактики и поствакцинальной патологии Федерального научно-клинического центра инфекционных болезней; тел.: 8(812)670-01-11, e-mail: [fomichev-00@mail.ru](mailto:fomichev-00@mail.ru)



## ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ СИТУАЦИЯ ПО НОРОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ В АРМЕНИИ ЗА ПОСЛЕДНЕЕ ДЕСЯТИЛЕТИЕ

Г.О. Палозян, Г.Г. Мелик-Андреасян, Ш.Б. Саргсян, Э.В. Петросян, С.А. Атоян  
Национальный центр по контролю и профилактике заболеваний, Ереван, Армения

### Epidemiological situation of norovirus infection in armenia over the last decade

G.O. Palozyan, G.G. Melik-Andreasyan, Sh.B. Sargsyan, E.V. Petrosyan, S.A. Atoyan  
National Center for Disease Control and Prevention, Yerevan, Armenia

#### Резюме

**Цель:** анализ эпидемиологической ситуации по острым кишечным инфекциям норовирусной этиологии в Армении за 2016–2024 гг.

**Материалы и методы:** в основу анализа легли данные эпидисследования 1154 случаев норовирусной инфекции, экстренные извещения о которых поступили в Национальный центр по контролю и профилактике заболеваний Минзсграв Армении. Были применены методы описательной эпидемиологии. Также проведен статистический и корреляционный анализ ряда данных.

**Результаты:** на долю норовирусов приходится 3,1–22,7% всех острых кишечных инфекций вирусной этиологии. В течение анализируемого периода времени регистрируется рост заболеваемости норовирусной инфекцией среди населения Армении. Выявлено преобладание в структуре заболевших лиц младшей возрастной группы. Во всех случаях диагноз был установлен на основании результатов ПЦР-исследования. Анализ распределения случаев заболевания по регионам установил концентрацию заболевших в столице и близлежащих областях, что может быть обусловлено недостаточной лабораторной диагностикой острых кишечных инфекций вирусной этиологии в отдаленных регионах.

**Заключение:** проведенное нами исследование показало возрастающее бремя острых кишечных инфекций норовирусной этиологии в Армении. Уровень заболеваемости в младших возрастных группах в разы превышает таковой среди взрослых. В условиях отсутствия вакцинопрофилактики данного заболевания система здравоохранения должна вести активное просвещение населения относительно методов профилактики острых кишечных инфекций, в том числе и норовирусной инфекции.

**Ключевые слова:** норовирус, инфекция, эпиднадзор, заболеваемость, Армения.

#### Abstract

**Objective:** to analyze the epidemiological situation of acute intestinal infections of norovirus etiology in Armenia for 2016–2024.

**Materials and methods:** The analysis is based on the data of an epidemiological study of 1154 cases of norovirus infection, emergency notifications about which were received by the National Center for Disease Control and Prevention of the Ministry of Health of Armenia. Descriptive epidemiological methods were used. Statistical and correlation analysis of a number of data was also conducted.

**Results:** Noroviruses have caused 3,1–22,7% of all acute intestinal infections of viral etiology. During the analyzed period, an increase in the incidence of norovirus infection among the population of Armenia is recorded. A predominance of younger age groups in the structure of cases was revealed. In all cases, the diagnosis was established based on the PCR results. An analysis of the distribution of cases by region revealed a concentration of cases in the capital and nearby regions, which may be due to the insufficient capacity for laboratory diagnostics of acute intestinal infections of viral etiology in remote regions.

**Conclusion:** Our study showed an increasing burden of acute intestinal infections of norovirus etiology in Armenia. The incidence rate in younger age groups is several times higher than among adults. In the absence of vaccination against this disease, the healthcare system should actively educate the population about methods of preventing acute intestinal infections, including norovirus.

**Key words:** norovirus, infection, surveillance, incidence, Armenia.

#### Введение

Острые кишечные инфекции (ОКИ) представляют собой значительную проблему здравоохранения во всем мире, занимая одно из ведущих мест среди инфекционных заболеваний по уровню заболеваемости и смертности [1–3]. Среди возбудителей ОКИ особое место занимают норовирусы, являющи-

еся одной из основных причин гастроэнтеритов как в развитых, так и в развивающихся странах [4–7].

Острый гастроэнтерит (ОГЭ) норовирусной этиологии — высококонтагиозное антропонозное заболевание, источником инфекции при котором является больной человек либо вирусовыделитель. Для норовирусов характерен фекально-оральный



механизм передачи типичными для ОКИ водным, пищевым, контактно-бытовым путями. Определение соотношения путей передачи представляется довольно трудным ввиду высокой доли нерегистрируемых случаев инфекции и сложностей идентификации факторов передачи [8–10]. Норовирусы обнаруживают в широком ассортименте продуктов питания: морепродукты (особенно двустворчатые моллюски), свежие ягоды и овощи, птица, мясо, хлебобулочные изделия.

На долю норовирусов приходится от 17% до 20% всех случаев ОГЭ во всем мире. Эти вирусы ответственны за значительное количество вспышек в различных учреждениях, включая больницы, школы и круизные лайнеры. Особенно часто вспышки регистрируются в осенне-зимний период, что связано с повышенной устойчивостью вируса к низким температурам [4, 11].

Высокое распространение норовирусов обусловлено тем, что норовирусный геном легко претерпевает мутации, благодаря чему ежегодно около 5% норовирусов эволюционируют в новые генетические штаммы, которые, как предполагают исследователи, обладают механизмом, позволяющим вирусу уклоняться от иммунной системы и инфицировать восприимчивых хозяев [12–14]. В результате смены генотипов регистрируется рост спорадической и групповой заболеваемости норовирусной инфекцией. Так, появление в Гонконге (Китай) нового рекомбинантного норовируса GII.P16-GII.2 зимой 2016–2017 гг. привело к развитию эпидемии, а в дальнейшем вызвало резкий рост случаев ОГЭ в Азии и Европе, в том числе и РФ, что указывает на его широкое географическое распространение [15, 16].

Несмотря на интенсивные разработки, на сегодняшний день лицензированной вакцины против норовируса нет; испытания нескольких кандидатов (в основном VLP-вакцины, включая HIL-214) показывают приемлемую иммуногенность, но ограниченную и, вероятно, кратковременную защиту, что согласуется с представлениями об антигенной изменчивости GII.4 и возможном влиянии «иммунного импринтинга» [17, 18]. Дополнительные барьеры для универсальной вакцины — широта генотипического спектра (в том числе ко-циркуляция GII.2, GII.17 и др.), различия в HBGA-связанной восприимчивости и детерминанты тканевого тропизма. Современные подходы (бивалентные/мультивалентные VLP, векторные и мРНК-платформы) стремятся расширить покрытие и индуцировать перекрёстно-нейтрализующие ответы, однако потребность в продольных, многоцентровых исследованиях эффективности, длительности защиты и коррелятов иммунитета остаётся ключевой. На этом фоне приоритетами остаются укрепление молекулярного эпиднадзора,

стандартизация генотипирования и быстрая детекция новых вариантов для своевременной калибровки профилактических стратегий и дизайна будущих вакцин [19, 20].

Частые литературные сообщения о высокой доле норовирусной инфекции в структуре ОКИ, особенно среди детей, способствовали активному внедрению в Армении ПЦР-диагностики данного заболевания. Включение норовирусной инфекции в статистическую отчетность указывает на значимость данного заболевания в системе общественного здравоохранения страны [14].

**Цель исследования** — впервые провести анализ эпидемиологической ситуации по ОКИ норовирусной этиологии в Армении за 2016–2024 гг.

### Материалы и методы исследования

В основу анализа легли данные статистической отчетности, поступившей в Национальный центр по контролю и профилактике заболеваний (НЦКПЗ) Министерства здравоохранения Республики Армения за 2016–2024 гг. Выбор данного промежутка времени обусловлен изменением форм статистической отчетности, подаваемых в НЦКПЗ, что позволило систематизировать, обобщить и проанализировать данные многолетней заболеваемости.

В выборку попали все сообщенные случаи заболевания норовирусной инфекцией в Армении в указанный промежуток времени. Диагноз во всех случаях был подтвержден результатом ПЦР-диагностики.

Нами были применены методы описательной эпидемиологии. Статистический анализ данных проведен с использованием программных пакетов MS Excel и R. Для оценки уровня корреляции был рассчитан коэффициент линейной корреляции Пирсона с указанием *p*-value.

### Результаты исследования

За период с 2016 по 2024 г. в Армении было зарегистрировано 1154 случая норовирусной инфекции. При этом заболеваемость населения за исследуемый период времени повысилась с 0,9 до 15,7 случаев на 100 000 населения (табл.).

В течение указанного периода времени доля ОКИ норовирусной этиологии в структуре всех ОКИ вирусной этиологии колебалась от 3,1% до 22,7% (рис. 1).

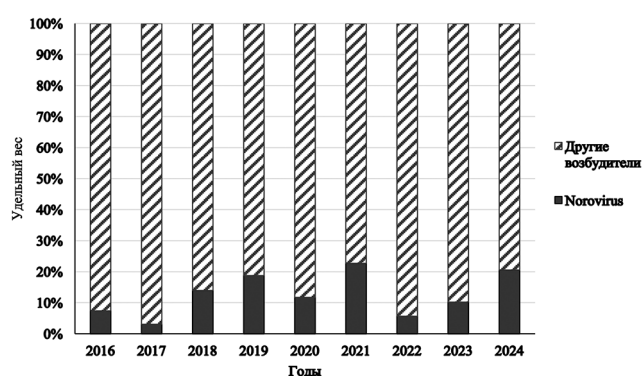
Выявлена высокая корреляция между заболеваемостью всеми ОКИ вирусной этиологии и ОКИ норовирусной этиологии: коэффициент корреляции Пирсона составил 0,8 ( $p < 0,01$ ) (рис. 2 и 3).

Анализ заболеваемости ОКИ норовирусной этиологии установил, что в течение указанного периода времени в структуре заболевших преоб-

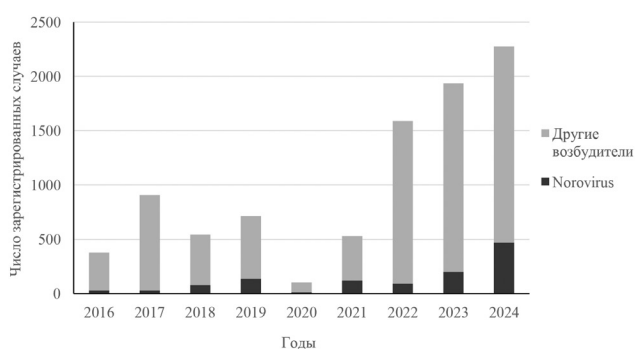
Таблица

**Динамика заболеваемости населения Армении кишечными инфекциями  
норовирусной этиологии, 2016–2024 гг.**

Год	Число случаев	Заболеваемость на 100 000 населения
2016	28	0,9
2017	28	0,9
2018	76	2,6
2019	134	4,5
2020	12	0,4
2021	120	4,0
2022	90	3,0
2023	198	6,7
2024	468	15,7

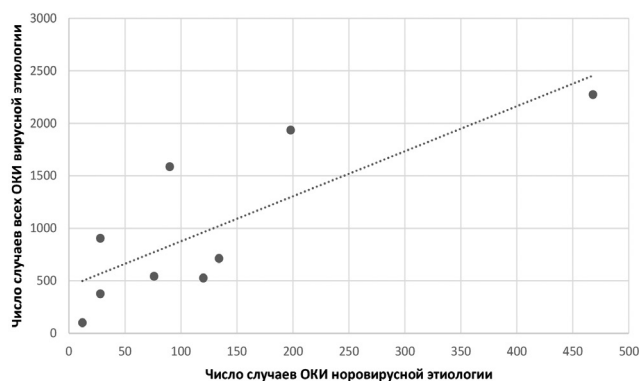


**Рис. 1.** Доля ОКИ норовирусной этиологии в структуре всех ОКИ вирусной этиологии, Армения, 2016 – 2024 гг. инфекциями

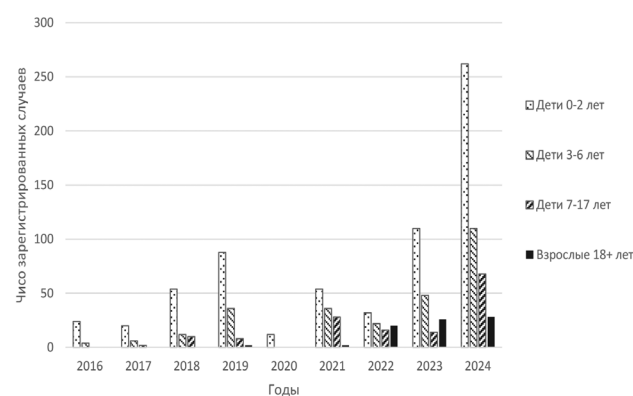


**Рис. 2.** Динамика числа зарегистрированных ОКИ, обусловленных норовирусной и другими вирусными инфекциями

ладали дети 0 – 17 лет (в среднем 93,2%). При этом во все годы большинство из них принадлежали к возрастной группе 0 – 2 года, далее – к группам 3 – 6 лет и 7 – 17 лет (рис. 4). За последние 3 года установлен неуклонный рост заболеваемости практически во всех возрастных группах.



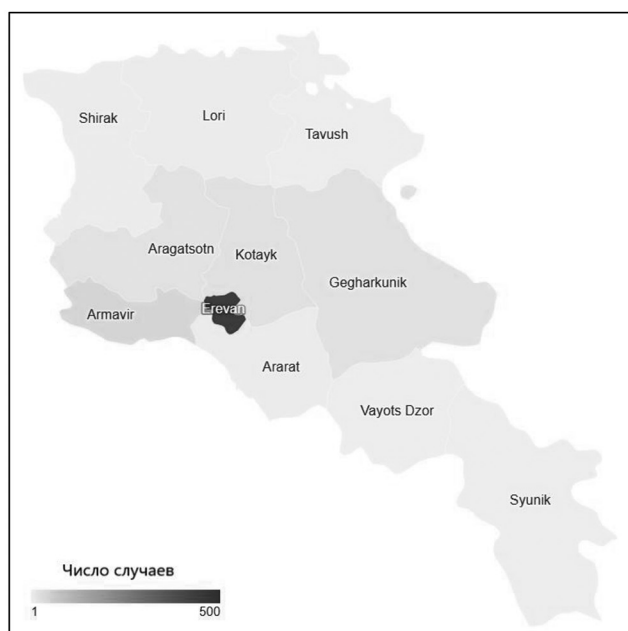
**Рис. 3.** Корреляция между числом зарегистрированных ОКИ, обусловленных норовирусной и всеми вирусными инфекциями, Армения, 2016 – 2024 гг.



**Рис. 4.** Распределение зарегистрированных случаев ОКИ норовирусной этиологии по возрастным группам, Армения, 2016 – 2024 гг.

Анализ распределения случаев ОКИ норовирусной этиологии по регионам страны установил, что подавляющее большинство заболевших были жителями столицы (447 случаев, 78,4%). Большинство же остальных заболевших проживали в ближайших к столице регионах (рис. 5). Такое тер-

риториальное распределение заболевших может быть обусловлено тем, что в основном диагностика ОКИ вирусной этиологии (преимущественно методом ПЦР) проводится в столице.



**Рис. 5.** Распределение зарегистрированных случаев ОКИ норовирусной этиологии по регионам, Армения, 2016 – 2024 гг.

Данное исследование имеет ряд ограничений:

- В исследование были включены только те случаи, о которых были получены экстренные извещения Национальным центром по контролю и профилактике заболеваний МЗ РА, который ответственен за эпиднадзор за кишечными инфекциями.
- Вследствие ограничения лабораторных возможностей в отдаленных регионах страны ПЦР-диагностика проводится преимущественно в столице. По этой причине данные по заболеваемости в регионах могут отражать реальную картину в данных регионах недостоверно.
- К сожалению, частные медицинские лаборатории, в которых проводится ПЦР-диагностика, в том числе и норовирусной инфекции, не всегда подают экстренные извещения о выявленных случаях, в связи с чем также полученные данные могут быть заниженными.
- В стране пока не внедрен геномный надзор за кишечными инфекциями, поэтому при проведении анализа не было возможности оценить частоту, распространенность и возможное происхождение штаммов норовируса.

### Обсуждение

Полученные данные свидетельствуют о том, что на долю норовирусной инфекции в Армении

приходится лишь 3,1 – 22,7% всех сообщенных ОКИ вирусной этиологии. Данный показатель сопоставим с таковым в Турции, где норовирусная инфекция в зависимости от региона и времени года является причиной 5,4 – 26% острых гастроэнтеритов у детей [22].

Данный показатель ниже, чем в соседнем Иране, где, по данным доступной нам международной литературы, на долю норовирусной инфекции приходилось 32% среди всех ОКИ вирусной этиологии [23].

Уровень заболеваемости норовирусной инфекции в Армении ниже по сравнению и с Российской Федерацией, где уровень заболеваемости в 2023 г. (34,51 на 100 000 населения) превышал таковую в Армении в 5,2 раза, а в 2024 г. (37,62 на 100 000 населения) – в 2,4 раза. Согласно отчету Роспотребнадзора за 2024 г., на долю данного вируса приходится порядка 80,6% всех ОКИ, в большинстве случаев обусловленных штаммом GII.4 [24].

Следует также отметить, что, как и в России, в Армении наблюдается рост заболеваемости норовирусной инфекцией [25].

### Заключение

Проведенное нами исследование показало возрастающее бремя ОКИ норовирусной этиологии в Армении. Углубленный анализ позволил выявить, что данная проблема особенно актуальна в младших возрастных группах, уровень заболеваемости в которых в разы превышает таковую среди взрослых. В условиях отсутствия вакцинопрофилактики данного заболевания система здравоохранения должна вести активное просвещение населения относительно методов профилактики ОКИ, в том числе и норовирусной.

Тем не менее, это первый углубленный анализ многолетней эпидситуации по норовирусной инфекции в Армении, который позволил выявить реальные тенденции и особенности, характерные для страны, а также наметить пути по усилению эпиднадзора.

### Литература

1. Сапега, С.Ю. Эпидемиологические аспекты норовирусной инфекции на современном этапе / Е. Ю. Сапега [и др.] // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. – 2021. – № 40(40). – С. 72-78. – EDN ZRKIED. УДК: 001.8:[616.34:578.835.3Calicivir]5-036.22:575.22 [https://www.elibrary.ru/download/elibrary\\_46319976\\_61540658.pdf](https://www.elibrary.ru/download/elibrary_46319976_61540658.pdf) (от 12.04.2025)
2. Николаева, С.В. Клинические особенности острых кишечных инфекций сочетанной этиологии у детей. / С.В. Николаева [и др.] // Педиатрия. – 2019. – 98 (1). – С. 174 – 177. – DOI: 10.24110/0031-403X-2019-98-1-174-177 <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2019-98-1-174-177>
3. WHO. Foodborne disease outbreaks: Guidelines for investigation and control. ISBN 978 92 4 154722 2. Geneva, 2008.

4. Хохлова, Н.И. Норовирусная инфекция (обзор литературы). / Н.И. Хохлова [и др.] // Журнал инфектологии. — 2018. — 10 (1). — С. 5-14. — DOI: 10.22625/2072-6732-2018-10-1-5-14 <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2018-10-1-5-14>
5. Клинические рекомендации «Норовирусный гастроэнтерит у детей», 2024. Евро-Азиатское общество по инфекционным болезням, Ассоциация врачей-инфекционистов Санкт-Петербурга и Ленинградской области.
6. Косова, А.А. Эпидемиологическая характеристика норовирусной инфекции. / А.А. Косова [и др.] // Уральский медицинский журнал. — 2022. — 21 (3). — С. 114-128. — DOI: 10.52420/2071-5943-2022-21-3-114-128. <https://doi.org/10.52420/2071-5943-2022-21-3-114-128>
7. Шестакова, И.В. Норовирусная инфекция / И.В. Шестакова // *Consilium Medicum*. — 2013. — Т. 15, №12. — С. 34–37. <https://consilium.orscience.ru/2075-1753/article/view/93927>
8. Клинические рекомендации (протокол лечения) оказания медицинской помощи детям больным норовирусной инфекцией ФГБУ НИИДИ ФМБА РОССИИ, Общественная организация «Евроазиатское общество по инфекционным болезням», Общественная организация «Ассоциация врачей инфекционистов Санкт-Петербурга и Ленинградской области» (АВИСПО) — 2015. — 86 с.
9. Hassard F, Sharp JH, Taft H, et al. Critical Review on the Public Health Impact of Norovirus Contamination in Shellfish and the Environment: A UK Perspective. *Food Environ Virol*. 2017; 9(2):123-141. DOI: 10.1007/s12560-017-9279-3
10. Noroviruses: background document for the WHO guidelines for drinkingwater quality and the WHO guidelines on sanitation and health. Geneva: World Health Organization; 2025 (Drinking-water and sanitation related pathogens series). <https://doi.org/10.2471/B09241>.
11. Guideline for the Prevention and Control of Norovirus Gastroenteritis Outbreaks in Healthcare Settings. US CDCs, 2011 (with changes in 2017)
12. Debbink K, Costantini V, Swanstrom J, et al. Human norovirus detection and production, quantification, and storage of virus-like particles. *Curr Protoc Microbiol*. 2013; 5; PubMed PMID:24510290; PubMed Central PMCID: PMC3920292. DOI: 10.1002/9780471729259.mc15k01s31
13. Eden JS, Hewitt J, Lim KL, et al. The emergence and evolution of the novel epidemic norovirus GII.4 variant Sydney 2012. *Virology*. 2014; 450-451:106-113. DOI: 10.1016/j.virol.2013.12.005
14. Glass I, Parashar UD, Estes MK, Norovirus Gastroenteritis. *N Engl J Med*. 2009; 361(18): 1776-1785. DOI: 10.1056/NEJMra0804575
15. Kwok K, Niendorf S, Lee N, et al. Increased Detection of Emergent Recombinant Norovirus GII.P16-GII.2 Strains in Young Adults, Hong Kong, China, 2016-2017. *Emerg Infect Dis*. 2017; 23(11):1852-1855. DOI: 10.3201/eid2311.170561
16. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2016 году: Государственный доклад / Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. — М: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2017. — 220 с.
17. Ford-Siltz LA, Tohma K, Parra GI. Understanding the relationship between norovirus diversity and immunity. *Gut. Microb*. 2021;13:1–13. doi: 10.1080/19490976.2021.1900994.
18. Su W, et al. Production, characterization and immunogenicity of P particles derived from norovirus GII.4 genotype 2004 variant. *Acta Virol*. 2015;59:33–39. doi: 10.4149/av\_2015\_01\_33.
19. Tan M. Norovirus vaccines: current clinical development and challenges. *Pathogens*. 2021;10:1641. doi: 10.3390/pathogens10121641.
20. Carlson KB, Dilley A, O'Grady T, Johnson JA, Lopman B, Viscidi E. A narrative review of norovirus epidemiology, biology, and challenges to vaccine development. *NPJ Vaccines*. 2024 May 29;9(1):94. doi: 10.1038/s41541-024-00884-2. PMID: 38811605; PMCID: PMC11137017.
21. Decision of the State Statistical Council of the Republic of Armenia dated 27.02.2020 N02-N "On approval of the consolidated statistical reporting (monthly, annual) form 85 "On registered cases of infectious diseases, food, chemical poisoning and radiation damage" and recognizing as invalid the Decision of the State Statistical Council of the Republic of Armenia dated 12.08.2002 N171-N" <https://www.arlis.am/Document-View.aspx?docid=139977>
22. Kırdar S, Başara T, Kurt Ömürlü İ. Prevalence and Genetic Diversity of Norovirus in Acute Gastroenteritis Cases in the Southwest Province of Turkey. *Balkan Med J*. 2022 Mar 14;39(2):153-156. doi: 10.4274/balkanmedj.galenos.2021.2021-8-22. PMID: 35330567; PMCID: PMC8941221.
23. Salavatiha Z, Tavakoli A, Kiani S J, Rezvani M R, Mokarinejad R, Monavari S H. Investigation the Prevalence of Norovirus, Rotavirus, Human Bocavirus, and Adenovirus in Inpatient Children with Gastroenteritis in Tehran, Iran, During 2021-2022. *Iran J Med Microbiol*. 2024;18(4):230-7. <https://ijmm.ir/article-1-2363-en.pdf>
24. Косова АА, Чалапа ВИ, Итани ТМ, Семенов АВ. Эпидемиологическая характеристика норовирусной инфекции. *Уральский медицинский журнал*. 2022;21(3):114-128. <https://doi.org/10.52420/2071-5943-2022-21-3-114-128>
25. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей. Норовирусная инфекция. 2025. Доступно 22.08.2025 <https://cgon.rosпотребнадзор.ru/nasele-niyu/infektsionnye-i-parazitarnye-zabolevaniya/infektsii-ot-a-do-ya/norovirusnaya-infektsiya/>

## References

1. Sapaga, S.YU. Epidemiologicheskiye aspekty norovirusnoy infektsii na sovremennom etape / Ye. YU. Sapaga [i dr.] // Dal'nevostochnyy zhurnal infektsionnoy patologii. — 2021. — № 40(40). — S. 72-78. — EDN ZRKIED. УДК: 001.8:[616.34:578.835.3Caliciviru5-036.22:575.22
2. Nikolayeva, S.V. Klinicheskiye osobennosti ostrykh kishhechnykh infektsiy sochetannoy etiologii u detej. / S.V. Nikolayeva [i dr.] // *Pediatrics*. — 2019. — 98 (1). — S. 174–177. — DOI: 10.24110/0031-403X-2019-98-1-174-177
3. WHO. Foodborne disease outbreaks: Guidelines for investigation and control. ISBN 978 92 4 154722 2. Geneva, 2008.
4. Khokhlova, N.I. Norovirusnaya infektsiya (obzor literatury). / N.I. Khokhlova [i dr.] // *Zhurnal infektsionologii*. — 2018. — 10 (1). — S. 5-14. — DOI: 10.22625/2072-6732-2018-10-1-5-14
5. Клинические рекомендации «Норовирусный гастроэнтерит у детей», 2024. Евро-Азиатское общество по инфекционным болезням, Ассоциация врачей-инфекционистов Санкт-Петербурга и Ленинградской области.
6. Kosova, A.A. Epidemiologicheskaya kharakteristika norovirusnoy infektsii. / A.A. Kosova [i dr.] // *Ural'skiy meditsinskiy zhurnal*. — 2022. — 21 (3). — S. 114-128. — DOI: 10.52420/2071-5943-2022-21-3-114-128.
7. Shestakova, I.V. Norovirusnaya infektsiya / I.V. Shestakova // *Consilium Medicum*. — 2013. — Т. 15, №12. — С. 34–37.
8. Клинические рекомендации (протокол лечения) оказания медицинской помощи детям больным норовирусной инфекцией ФГБУ НИИДИ ФМБА РОССИИ, Общественная организация «Евроазиатское общество по инфекционным болезням», Общественная организация «Ассоциация врачей инфекционистов Санкт-Петербурга и Ленинградской области» (АВИСПО) — 2015. — 86 с.



9. Hassard F, Sharp JH, Taft H, et al. Critical Review on the Public Health Impact of Norovirus Contamination in Shellfish and the Environment: A UK Perspective. *Food Environ Virol.* 2017; 9(2):123-141. DOI: 10.1007/s12560-017-9279-3
10. Noroviruses: background document for the WHO guidelines for drinkingwater quality and the WHO guidelines on sanitation and health. Geneva: World Health Organization; 2025 (Drinking-water and sanitation related pathogens series). <https://doi.org/10.2471/B09241>.
11. Guideline for the Prevention and Control of Norovirus Gastroenteritis Outbreaks in Healthcare Settings. US CDCs, 2011 (with changes in 2017)
12. Debbink K, Costantini V, Swanstrom J, et al. Human norovirus detection and production, quantification, and storage of virus-like particles. *Curr Protoc Microbiol.* 2013; 5; PubMed PMID:24510290; PubMed Central PMCID: PMC3920292. DOI: 10.1002/9780471729259.mc15k01s31
13. Eden JS, Hewitt J, Lim KL, et al. The emergence and evolution of the novel epidemic norovirus GII.4 variant Sydney 2012. *Virology.* 2014; 450-451:106-113. DOI: 10.1016/j.virol.2013.12.005
14. Glass I, Parashar UD, Estes MK, Norovirus Gastroenteritis. *N Engl J Med.* 2009; 361(18): 1776-1785. DOI: 10.1056/NEJMra0804575
15. Kwok K, Niendorf S, Lee N, et al. Increased Detection of Emergent Recombinant Norovirus GII.P16-GII.2 Strains in Young Adults, Hong Kong, China, 2016-2017. *Emerg Infect Dis.* 2017; 23(11):1852-1855. DOI: 10.3201/eid2311.170561
16. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2016 году: Государственный доклад / Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. — М: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2017. — 365 с. (in Russian).
17. Ford-Siltz LA, Tohma K, Parra GI. Understanding the relationship between norovirus diversity and immunity. *Gut. Microb.* 2021;13:1 – 13. doi: 10.1080/19490976.2021.1900994.
18. Su W, et al. Production, characterization and immunogenicity of P particles derived from norovirus GII.4 genotype 2004 variant. *Acta Virol.* 2015;59:33 – 39. doi: 10.4149/av\_2015\_01\_33.
19. Tan M. Norovirus vaccines: current clinical development and challenges. *Pathogens.* 2021;10:1641. doi: 10.3390/pathogens10121641.
20. Carlson KB, Dilley A, O'Grady T, Johnson JA, Lopman B, Viscidi E. A narrative review of norovirus epidemiology, biology, and challenges to vaccine development. *NPJ Vaccines.* 2024 May 29;9(1):94. doi: 10.1038/s41541-024-00884-2. PMID: 38811605; PMCID: PMC11137017.
21. Decision of the State Statistical Council of the Republic of Armenia dated 27.02.2020 N02-N "On approval of the consolidated statistical reporting (monthly, annual) form 85 "On registered cases of infectious diseases, food, chemical poisoning and radiation damage" and recognizing as invalid the Decision of the State Statistical Council of the Republic of Armenia dated 12.08.2002 N171-N" <https://www.arlis.am/Document-View.aspx?docid=139977>
22. Kırdar S, Başara T, Kurt Ömürlü İ. Prevalence and Genetic Diversity of Norovirus in Acute Gastroenteritis Cases in the Southwest Province of Turkey. *Balkan Med J.* 2022 Mar 14;39(2):153-156. doi: 10.4274/balkan-medj.galenos.2021.2021-8-22. PMID: 35330567; PMCID: PMC8941221.
23. Salavatiha Z, Tavakoli A, Kiani S J, Rezvani M R, Mokarnejad R, Monavari S H. Investigation the Prevalence of Norovirus, Rotavirus, Human Bocavirus, and Adenovirus in Inpatient Children with Gastroenteritis in Tehran, Iran, During 2021-2022. *Iran J Med Microbiol.* 2024;18(4):230-7. <https://ijmm.ir/article-1-2363-en.pdf>
24. Kosova AA, Chalapa VI, Itani TM, Semenov AV. Epidemiological portrait of noroviral infection. *Ural Medical Journal.* 2022;21(3):114-128. (In Russ.) <https://doi.org/10.52420/2071-5943-2022-21-3-114-128>
25. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей. Norovirusnaya infektsiya. 2025. (From 22.08.2025) <https://cgon.rosпотребнадзор.ru/naseleniyu/infektsionnye-i-parazitarnye-zabolevaniya/infektsii-ot-a-do-ya/norovirusnaya-infektsiya/>

#### Авторский коллектив:

*Палозян Геннадий Овсепович* — научный сотрудник, врач-эпидемиолог Управления эпидемиологии инфекционных заболеваний Национального центра по контролю и профилактике заболеваний МЗ РА, к.м.н., н.с.; тел.: +374-12-80-80-83, +374-94-225-610, e-mail: [ncdc.palozyan@gmail.com](mailto:ncdc.palozyan@gmail.com)

*Мелик-Андреасян Гаяне Гургеновна* — заместитель директора по научной работе Референс лабораторного центра Национального центра по контролю и профилактике заболеваний, д.м.н., профессор; тел.: +374-12-808-083, e-mail: [gayamelikandreasyan@gmail.com](mailto:gayamelikandreasyan@gmail.com)

*Саргсян Шушан Бабкеновна* — заведующая вирусологической лабораторией Референс лабораторного центра Национального центра по контролю и профилактике заболеваний, м.н.с.; тел.: +374-12-808083, e-mail: [premier\\_h@yahoo.com](mailto:premier_h@yahoo.com)

*Петросян Эдгар Владимирович* — врач-вирусолог вирусологической лаборатории Референс лабораторного центра Национального центра по контролю и профилактике заболеваний, м.н.с.; тел.: +374-12-808-083, e-mail: [edgarpo@yahoo.com](mailto:edgarpo@yahoo.com)

*Атоян Степан Арменович* — генеральный директор Национального центра по контролю и профилактике заболеваний, к.м.н., ст.н.с.; тел.: +374-12-808-083, e-mail: [stepanatoyan@gmail.com](mailto:stepanatoyan@gmail.com)



# ВИДОВОЕ РАЗНООБРАЗИЕ РИККЕТСИЙ ГРУППЫ КЛЕЩЕВОЙ ПЯТНИСТОЙ ЛИХОРАДКИ НА ТЕРРИТОРИИ СЕВЕРО-ЗАПАДА РОССИИ И СТРАН БАЛТИЙСКОГО РЕГИОНА

И.А. Кармоков<sup>1</sup>, Э.С. Халилов<sup>2</sup>, Н.К. Токаревич<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> Северо-Западная противочумная станция, Санкт-Петербург, Россия

## Species diversity of spotted fever group rickettsia in the territory of northwestern Russia and the baltic region countries

I.A. Karmokov<sup>1</sup>, E.S. Khalilov<sup>2</sup>, N.K. Tokarevich<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Saint-Petersburg Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after Pasteur, Saint-Petersburg, Russia

<sup>2</sup> North-West Plague Control Station, Saint-Petersburg, Russia

### Резюме

Риккетсии группы клещевой пятнистой лихорадки — это группа облигатных внутриклеточных грамотрицательных бактерий, принадлежащих к роду *Rickettsia*. Они широко распространены и способны вызывать заболевания у большого числа видов позвоночных животных и человека, заражая их, в основном, через присасывание клещей.

Цель: выявить видовое разнообразие риккетсий группы клещевой пятнистой лихорадки, циркулирующих на территории северо-запада России и стран Балтийского региона, путем анализа научной литературы.

Материалы и методы: данные для этого обзора были получены из статей, опубликованных в журналах, включенных в наукометрические базы PubMed и Google Scholar, с 1 января 1979 г. до 31 января 2025 г.

Результаты: по результатам проведенного анализа было выявлено 7 патогенных видов риккетсий группы клещевой пятнистой лихорадки, обнаруженных в иксодовых клещах, собранных с растительности, на территории северо-запада России и стран Балтийского региона: *R. helvetica*, *Candidatus R. tarasevichiae*, *R. raoultii*, *R. slovaca*, *R. monacensis*, *R. aeschlimannii* и *R. tamurae*. Основными резервуарами данных видов риккетсий в очагах являются клещи рода *Ixodes*, *Haemaphysalis*, *Hyalomma*, *Dermacentor*, *Rhipicephalus* и *Amblyomma*.

Клиническая картина нозологических форм клещевых риккетсиозов, вызываемых этими видами риккетсий, складывается из нескольких групп симптомов: кожных (кожная сыпь, некротический струп на месте присасывания клеща), гриппоподобных (лихорадка, головная боль, утомляемость, недомогание, озноб, кашель, головокружение), симптомов со стороны опорно-двигательной системы (миалгия, артралгия), желудочно-кишечных (тошнота, рвота, диарея, анорексия) и других (лимфаденопатия, конъюнктивит, отёк, менингит).

Заключение: полученные результаты свидетельствуют о существовании природных очагов клещевых риккетсиозов на территории северо-запада России и стран Балтийского региона, а также о значительном видовом разнообразии риккетсий группы клещевой пят-

### Abstract

The spotted fever group rickettsia is a group of obligate intracellular, Gram-negative bacteria belonging to the genus *Rickettsia*. They are widely distributed and capable of causing disease in a large number of vertebrate species, including humans, primarily transmitted through tick bites.

The study's objective was to identify the species diversity of spotted fever group rickettsia circulating in the territory of northwestern Russia and the countries of the Baltic region by analyzing scientific literature.

Materials and methods. Data for this review were obtained from articles published in journals indexed in scientometric databases such as PubMed and Google Scholar, covering the period from January 1, 1979, to January 31, 2025.

Results. The analysis revealed seven pathogenic species of spotted fever group rickettsia detected in ixodid ticks collected from vegetation in northwestern Russia and the Baltic region: *R. helvetica*, *Candidatus R. tarasevichiae*, *R. raoultii*, *R. slovaca*, *R. monacensis*, *R. aeschlimannii* and *R. tamurae*.

The primary reservoirs of these rickettsia species in natural foci are ticks of the genus: *Ixodes*, *Haemaphysalis*, *Hyalomma*, *Dermacentor*, *Rhipicephalus* and *Amblyomma*.

The clinical picture of these forms of tick-borne rickettsioses includes several symptom groups: dermatological (skin rash, necrotic eschar at the tick bite site); flu-like (fever, headache, fatigue, malaise, chills, cough and dizziness); musculoskeletal (myalgia, arthralgia); gastrointestinal (nausea, vomiting, diarrhea, anorexia) and other symptoms (lymphadenopathy, conjunctivitis, edema, meningitis).

Conclusion. The findings confirm the existence of natural foci of tick-borne rickettsioses in northwestern Russia and the Baltic region, highlight the significant species diversity of spotted fever group rickettsia in these areas, and justify the need for ongoing monitoring of tick prevalence of these pathogens.

нистой лихорадки в этих очагах, и обосновывают целесообразность проведения постоянного мониторинга за зараженностью клещей данными патогенами.

**Ключевые слова:** *Rickettsia* spp., риккетсии группы клещевой пятнистой лихорадки, клещевые риккетсиозы, иксодовые клещи, Северо-Западный федеральный округ, Балтийский регион.

## Введение

Риккетсии группы клещевой пятнистой лихорадки (КПЛ, Spotted Fever Group (SFG)) — это группа облигатных внутриклеточных грамотрицательных бактерий, принадлежащих к роду *Rickettsia* семейства *Rickettsiaceae* порядка *Rickettsiales* [1]. *Rickettsia* spp. SFG ответственны за множество «новых» заболеваний, представляющих значительный риск для здоровья людей и вызывающих проблемы общественного здравоохранения во многих странах мира [2].

Риккетсии группы КПЛ широко распространены и способны вызывать заболевания у большого числа видов позвоночных животных и человека, заражая их, в основном, через присасывание клещей. Другими кровососущими членистоногими, способными выступать в качестве переносчиков, являются вши, комары и блохи [2]. На территории северо-запада России и стран Балтийского региона основными переносчиками риккетсий группы КПЛ являются клещи рода *Ixodes* и *Dermacentor*. *Ixodes ricinus*, *Ixodes persulcatus* и *Dermacentor reticulatus* — основные виды клещей, определяющие эпидемиологию риккетсиозов и представляющие наибольший интерес на данной территории, т.к. северо-запад России и территория стран Балтийского региона располагаются в зоне пересечения ареалов этих 3 видов клещей [3]. Данные виды клещей способны также выступать в качестве резервуарных хозяев благодаря способности риккетсий передаваться как вертикальными (трансовариально и трансфазово), так и горизонтальными (от инфицированных хозяев к клещам и наоборот) путями [4, 5].

После присасывания инфицированного клеща риккетсии, содержащиеся в слюне, попадают в дерму и мелкие кровеносные сосуды, вызывая развитие первичной инфекции. Слюна клещей обладает иммуномодулирующими свойствами, способствующими усилению передачи клещами патогенов, включая риккетсий. Кроме того, иммуномодулирующие соединения, содержащиеся в слюне, способствуют выживанию риккетсий и снижают провоспалительные иммунные реакции дендритных клеток и NK-клеток в месте заражения. При некоторых нозологических формах клещевых риккетсиозов риккетсии могут активно размножаться в месте присасывания клеща, вызы-

**Key words:** *Rickettsia* spp., spotted fever group rickettsia, tick-borne rickettsioses, ixodid ticks, North-Western Federal District, the Baltic Region.

вая васкулит и тромбоз мелких сосудов, которые приводят к некротическим поражениям эпидермиса и дермы и формированию первичного аффекта (некротического струпа). При попадании в системный кровоток риккетсии проникают в эндотелиальные клетки сосудов и размножаются в цитоплазме. Последующее разрушение этих клеток приводит к периваскулярной инфильтрации Т-лимфоцитами и макрофагами. Прогрессирующее повреждение эндотелиальных клеток в дальнейшем способно привести к появлению интоксикации, характерной эритематозной сыпи, диссеминированному васкулиту, кожному некрозу, пневмониту, менингоэнцефалиту и полиорганной недостаточности [6].

Классификацию изолятов риккетсий на уровне рода, группы и вида принято осуществлять на основании нуклеотидных последовательностей фрагмента 16S рРНК (*rrs*) и фрагментов 4 белок-кодирующих генов: *gltA*, *ompA*, *ompB*, а также гена D [7]. Чтобы отнести изолят к риккетсиям группы КПЛ, он должен либо обладать геном *ompA*, либо соответствовать как минимум 2 из следующих критериев: гомология нуклеотидных последовательностей фрагментов *rrs*, *gltA*, *ompB* и гена D с фрагментами генов представителей этой группы должна составлять  $\geq 98,8$ ,  $\geq 92,7$ ,  $\geq 85,8$  и  $\geq 82,2\%$  соответственно. Для классификации в качестве нового представителя *Rickettsia* spp. SFG изолят должен соответствовать не более чем 1 из следующих критериев: уровень гомологии нуклеотидных последовательностей фрагментов *rrs* и *gltA* с известными видами составляет  $\geq 99,8$  и  $\geq 99,9\%$  соответственно, а также, если возможно амплифицирование,  $\geq 98,8$ ,  $\geq 99,2$  и  $\geq 99,3\%$  для генов *ompA* и *ompB* и гена D соответственно [7].

Риккетсии группы КПЛ, в зависимости от вида, способны вызывать инфекции различной степени тяжести: от опасных для жизни заболеваний (таких как пятнистая лихорадка Скалистых гор, вызываемая *Rickettsia rickettsii*) до доброкачественных лёгких форм без осложнений (например, риккетсиоз, вызываемый *R. helvetica*) [2]. Клиническая картина наиболее распространенных нозологических форм клещевых риккетсиозов складывается из нескольких групп симптомов: кожных (кожная сыпь, некротический струп на месте присасывания клеща), гриппоподобных (лихорадка,

головная боль, утомляемость, недомогание, озноб, кашель, головокружение), симптомов со стороны опорно-двигательной системы (миалгия, артралгия), гастроинтестинальных (тошнота, рвота, диарея, анорексия) и др. (лимфаденопатия, конъюнктивит, отёк) [2].

В настоящее время экологические (изменение климата) и социально-экономические (урбанизация и трансформация среды обитания клещей) факторы способствуют экспансии клещей на новые территории, увеличивая риск заражения риккетсиями, а также другими патогенами, переносимыми клещами, людей, проживающих на территориях, ранее являвшихся неземными [6, 8]. Реальная эпидемическая значимость клещевых риккетсиозов и их место среди других клещевых трансмиссивных инфекций в Российской Федерации остаются недооцененными из-за сохраняющихся трудностей лабораторной верификации в связи с отсутствием сертифицированных эффективных диагностических тест-наборов и значительным геновидовым многообразием риккетсий группы КПЛ, циркулирующих в природных очагах [9].

**Цель исследования** — выявить видовое разнообразие риккетсий группы КПЛ, циркулирующих на территории северо-запада России и стран Балтийского региона, путем анализа данных научной литературы.

#### Задачи исследования:

1. Проанализировать научные статьи, опубликованные в журналах, включенных в наукометрические базы PubMed и GoogleScholar, отражающие результаты молекулярно-генетических исследований клещей, собранных на территории стран Балтийского региона и северо-запада России за период с 1979 по 2025 г.
2. На основании проведенного анализа определить перечень видов риккетсий группы КПЛ, циркулирующих в иксодовых клещах на этих территориях.
3. Выявить основных переносчиков и резервуары для этих видов риккетсий.
4. Определить уровень зараженности клещей, собранных на анализируемых территориях, риккетсиями группы КПЛ, о котором сообщалось различными исследователями.
5. Кратко описать характерные клинические симптомы риккетсиоза, вызываемого данным видом риккетсий.

#### Материалы и методы исследования

Данные для настоящего обзора были получены из статей, опубликованных в журналах, включенных в наукометрические базы PubMed и Google

Scholar, с 1 января 1979 г. до 31 января 2025 г., с использованием поисковых терминов «Spotted fever group rickettsia», «SFG rickettsia», «rickettsia», «ticks» без языковых ограничений. Результаты поиска проходили первичную проверку на предмет пригодности для текущего исследования по названию и аннотации, а затем отобранные статьи проходили полнотекстовый анализ.

Исследование считалось подходящим, если оно описывало лабораторное обнаружение риккетсий группы КПЛ у клещей, собранных с растительности, на территории субъектов Северо-Западного федерального округа Российской Федерации (СЗФО) и стран Балтийского региона. Исследования, соответствующие любому из следующих критериев, были исключены: результаты исследования опубликованы без идентификации возбудителя с точностью до вида либо без географической привязанности; исследования, посвященные молекулярным или клеточным структурам и функциям, а также трансвариальной и трансфазовой передаче патогенов в лабораторных условиях; полный текст рукописи или ее ключевые ссылки недоступны.

#### Результаты исследования и обсуждение

По результатам проведенного анализа было выявлено 7 патогенных видов риккетсий группы КПЛ, обнаруженных в иксодовых клещах, собранных с растительности, на территории северо-запада России и стран Балтийского региона: *R. helvetica*, *Candidatus R. tarasevichiae*, *R. raoultii*, *R. slovacae*, *R. monacensis*, *R. aeschlimannii* и *R. tamurae*.

Видовое разнообразие риккетсий группы КПЛ, циркулирующих на территории северо-запада России и стран Балтийского региона, представлено на рисунке.

##### *Rickettsia helvetica*

Наиболее распространенным представителем риккетсий группы КПЛ на территории стран Балтийского региона и регионов северо-запада России является *R. helvetica*, впервые описанная в 1979 г. в Швейцарии [10, 11]. В течение 20 лет после открытия *R. helvetica* считалась непатогенной, однако в 1999 г. была доказана ее роль в развитии перикардита и внезапной сердечной смерти у 2 молодых людей в Швеции [12].

Основными переносчиками и резервуарами данного вида риккетсий являются иксодовые клещи рода *Ixodes*, *Haemaphysalis*, *Hyalomma* и *Dermacentor* [2]. *R. helvetica* была выявлена в иксодовых клещах во всех странах Балтийского региона (уровень зараженности клещей в Германии составлял до 6,1% [13, 14], в Дании — до 4,2% [15, 16, 17], в Латвии — до 15,7% [18, 19], в Литве — 2,8% [19], в Норвегии — до 1,0% [20, 21], в Польше — до



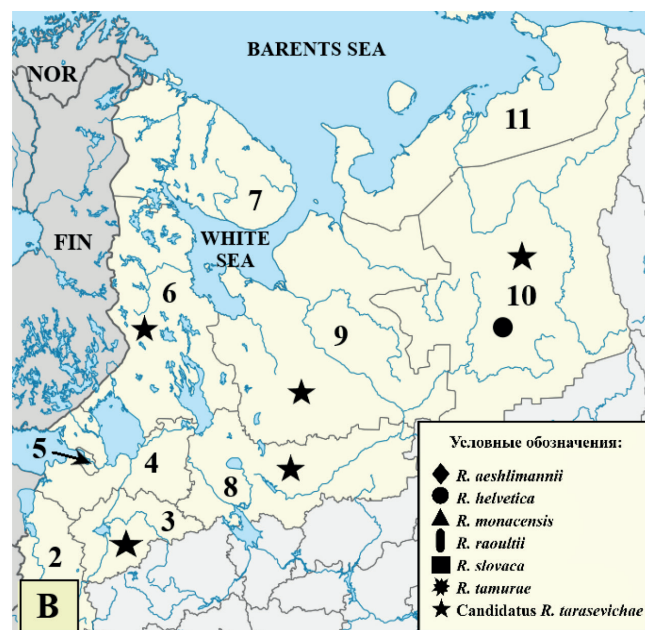


Рис. Видовое разнообразие возбудителей клещевых риккетсиозов в иксовых клещах, собранных на территории стран Балтийского региона (А) и северо-запада России (В): BLR – Беларусь, DEU – Германия, DNK – Дания, EST – Эстония, FIN – Финляндия, LTU – Литва, LVA – Латвия, NLD – Нидерланды, NOR – Норвегия, POL – Польша, RUS – Россия, SWE – Швеция, UKR – Украина; 1 – Калининградская область, 2 – Псковская область, 3 – Новгородская область, 4 – Ленинградская область, 5 – г. Санкт-Петербург, 6 – Республика Карелия, 7 – Мурманская область, 8 – Вологодская область, 9 – Архангельская область, 10 – Республика Коми, 11 – Ненецкий автономный округ

3,7% [22, 23, 24], в Финляндии – до 3,9% [25, 26, 27], в Швеции – до 5,0% [28, 29], в Эстонии – до 13,5% [30, 31]) и в некоторых субъектах СЗФО (в Калининградской области (1,3%) [32] и в Республике Коми (4,6%) [33]).

Риккетсиоз, вызываемый *R. helvetica*, характеризуется относительно легким клиническим течением, сопровождающимся лихорадкой, головной болью, миалгией и артралгией. Другими, реже встречающимися симптомами являются: пятнистая кожная сыпь, утомляемость, конъюнктивит и менингит [2, 34].

#### *Candidatus Rickettsia tarasevichiae*

Другим распространенным на территории северо-запада России и некоторых стран Балтийского региона возбудителем клещевых риккетсиозов

является *Candidatus R. tarasevichiae*, впервые выявленный в 2003 г. в клещах *I. persulcatus*, собранных на территории Западной Сибири, Восточной Сибири и Южного Урала [35]. Однако патогенность для человека была доказана лишь спустя 10 лет [36].

Основными переносчиками и резервуарами *Candidatus R. tarasevichiae* являются клещи рода *Ixodes*, *Haemaphysalis* и *Dermacentor* [2]. Данный вид риккетсий обнаружен в иксовых клещах в Финляндии (уровень зараженности составил 3,1%) [27], Эстонии (0,06%) [31], а также в Архангельской (7,5%) [37], Вологодской (до 7,4%) [37, 38] и Новгородской (1,6%) областях [37], в Республике Карелия (7,7%) [39] и Республике Коми (3,0%) [33].

Риккетсиоз, вызываемый *Candidatus R. tarasevichiae*, также характеризуется относи-

тельно легким клиническим течением, сопровождающимся такими симптомами, как недомогание, миалгия и лихорадка, реже — ознобом, кашлем, головокружением, головной болью, утомляемостью, тошнотой, рвотой, анорексией, лимфаденопатией, сыпью и образованием струпа на месте присасывания клеща [2]. Однако на территории Восточной Сибири был зарегистрирован случай микстинфекции *R. sibirica* и *Candidatus R. tarasevichiae* с летальным исходом [40], где оба возбудителя были выявлены в крови и в головном мозге пациента.

#### *Rickettsia raoultii*

*R. raoultii* был впервые выделен в 2008 г. из клещей рода *Dermacentor*, собранных на территории России и Франции [41]. Этиологическая роль в развитии патологии человека была доказана в 2014 г. [42].

Основными переносчиками и резервуарами данного вида риккетсий являются клещи рода *Dermacentor*, однако *R. raoultii* выявляется также в иксодовых клещах рода *Haemaphysalis*, *Ixodes*, *Hyalomma* и *Rhipicephalus* [2]. Данный вид риккетсий обнаружен в иксодовых клещах, собранных на территории Германии (уровень зараженности составлял до 30,3%) [14, 43, 44], Латвии (до 5,6%) [18, 19], Литвы (4,1%) [19], Польши (до 44,4%) [19, 23], а также Калининградской области (10,2%) [32].

*R. raoultii* является возбудителем синдрома, характеризующегося появлением язв на коже головы и лимфаденопатией шеи, после присасывания клеща. В 2010 г. для обозначения этого синдрома был предложен термин «SENLAT» (scalp eschar and neck lymphadenopathy after tick bite) [45]. Ранее для обозначения этого синдрома использовался термин «TIBOLA» (tick-borne lymphadenopathy) или «DEBONEL» (*Dermacentor*-borne necrotic erythema and lymphadenopathy). Клиническая картина риккетсиоза, вызываемого *R. raoultii*, включает такие симптомы, как лихорадка, недомогание, миалгия, тошнота, головная боль, лимфаденопатия и развитие первичного аффекта (струпа на месте присасывания клеща), реже — появление сыпи, озноба, кашля, развитие утомляемости, рвоты, диареи и анорексии [2].

#### *Rickettsia slovaca*

Другим представителем риккетсий группы КПА, связанным с развитием синдрома «SENLAT», является *R. slovaca*. Данный вид риккетсий был впервые выделен в 1968 г. из клещей *Dermacentor marginatus* в Чехословакии [46]. В течение более 20 лет после открытия *R. slovaca* считалась непатогенной, однако в 1997 г. был зарегистрирован первый случай заражения человека во Франции [47].

Основными переносчиками и резервуарами *R. slovaca* являются иксодовые клещи рода *Dermacentor*, *Hyalomma*, *Haemaphysalis*, *Rhipicephalus* и *Ixodes* [2]. Данный вид риккетсий был обнаружен в иксодовых клещах, собранных на территории Германии (уровень зараженности составлял до 0,8%) [14, 44].

Риккетсиоз, вызываемый *R. slovaca*, характеризуется относительно легким клиническим течением, сопровождающимся развитием лимфаденопатии, лихорадки и утомляемости, а также появлением первичного аффекта на месте присасывания клеща. Реже появляются головная боль, кожная сыпь и недомогание, развиваются кашель, миалгия, артралгия и конъюнктивит [2].

#### *Rickettsia monacensis*

Данный вид риккетсий был впервые выявлен в клещах *I. ricinus* в 2002 г. в Германии [48]. Патогенность *R. monacensis* была доказана в 2007 г. в Испании [49].

Основными переносчиками и резервуарами *R. monacensis* являются клещи рода *Ixodes*, *Haemaphysalis*, *Dermacentor*, *Hyalomma*, *Rhipicephalus* и *Amblyomma* [2]. Этот вид риккетсий был выявлен в иксодовых клещах, собранных на территории некоторых стран Балтийского региона: в Германии (уровень зараженности составлял 0,3%) [13], Дании (0,03%) [16], Латвии (0,1%) [18], Польше (до 4,5%) [22, 23, 24, 50], Финляндии (0,3%) [26] и Эстонии (0,06%) [31].

Риккетсиоз, вызываемый *R. monacensis*, сопровождается развитием лихорадки, недомогания, лимфаденопатии, миалгии и артралгии, а также появлением пятнисто-папулезной сыпи. Реже появляются первичный аффект и головная боль [49, 51, 52].

#### *Rickettsia aeschlimannii*

*R. aeschlimannii* впервые была выделена из клещей *Hyalomma marginatum* в Марокко в 1997 г. [53]. Первый случай риккетсиоза, вызванного *R. aeschlimannii*, был диагностирован во Франции в 2002 г. у туриста, вернувшегося из Марокко [54].

Основными переносчиками и резервуарами данного вида риккетсий являются иксодовые клещи рода *Hyalomma*, *Haemaphysalis*, *Rhipicephalus*, *Dermacentor*, *Amblyomma* и *Ixodes* [2]. *R. aeschlimannii* наиболее распространена в странах Африки, однако этот вид риккетсий был выявлен в клещах *I. ricinus* и *D. reticulatus*, собранных с растительности, на территории Польши (уровень зараженности составил 54,5%) [50], а также в клещах, снятых с перелетных птиц на территории некоторых стран Балтийского региона, что свидетельствует о том, что перелетные птицы могут играть существенную роль в распространении

клещей, зараженных *R. Aeschlimannii*, на неэндемичные территории [55, 56].

Риккетсиоз, вызываемый *R. aeschlimannii*, сопровождается развитием таких симптомов, как лихорадка, миалгия, артралгия, тошнота, головная боль, лимфаденопатия, появлением пятнисто-папулезной сыпи и первичного аффекта, реже — появлением кашля, рвоты и диареи [54, 57, 58].

### *Rickettsia tamurae*

Этот вид риккетсий был впервые выявлен в клещах *Amblyomma testudinarium* в 2006 г. в Японии [59]. Вопрос патогенности *R. tamurae* остается окончательно нерешенным, однако в 2011 г. в Японии был описан случай слабо выраженной воспалительной реакции на нижней конечности пациента на месте присасывания клеща. ДНК *R. tamurae* была выявлена в крови, соскобе с пораженного участка кожи и в удаленном клеще, а в сыворотке крови были обнаружены антитела к риккетсиям группы КПЛ [60].

Основными переносчиками и резервуарами *R. tamurae* являются иксодовые клещи рода *Ixodes*, *Dermacentor*, *Haemaphysalis* и *Amblyomma* [2]. Данный вид риккетсий был обнаружен в клещах *D. reticulatus*, собранных с растительности на территории Польши (уровень зараженности составил 21,1%) [50].

### Заключение

Полученные результаты свидетельствуют о существовании природных очагов клещевых риккетсиозов на территории северо-запада России и стран Балтийского региона, а также о значительном видовом разнообразии риккетсий группы КПЛ в этих очагах, и обосновывают целесообразность проведения постоянного мониторинга за зараженностью клещей данными патогенами. Такие исследования позволяют расширить наши знания о возбудителях инфекционных болезней, персистирующих в клещах, а также дополнительно аргументируют в пользу необходимости усиления неспецифической профилактики в отношении этих кровососущих членистоногих. Определение видов риккетсий группы КПЛ, циркулирующих в клещах и способных вызвать заболевание, целесообразно для уточнения клинического течения клещевых риккетсиозов и оптимизации лечения больных.

### Литература

1. Parola P., Paddock C.D., Socolovschi C., Labruna M.B., Mediannikov O., Kernif T., Abdad M.Y., Stenos J., Bitam I., Fournier P.E., Raoult D. Update on tick-borne rickettsioses around the world: a geographic approach. Clin Microbiol Rev, 2013, vol. 26, no. 4, pp. 657-702. DOI: 10.1128/CMR.00032-13
2. Zhang Y.Y., Sun Y.Q., Chen J.J., Teng A.Y., Wang T., Li H., Hay S.I., Fang L.Q., Yang Y., Liu W. Mapping the global distribution of spotted fever group rickettsiae: a systematic review with modelling analysis. Lancet Digit Health, 2023, vol. 5, no. 1. DOI: 10.1016/S2589-7500(22)00212-6
3. Filippova N. A. History of the species range of ixodid ticks, vectors of pathogens with natural nidality (Acari, Ixodidae), as a prerequisite of their intraspecific biodiversity. Entomological Review, 2017, vol. 97, no. 2, pp. 255–275. DOI: 10.1134/S0013873817020117
4. Kloc A., Wójcik-Fatla A., Paprzycki P., Panasiuk L. Transovarial transmission of *Rickettsia* spp., *Francisella*-like endosymbionts, and *Spiroplasma* spp. in *Dermacentor reticulatus* ticks. Ticks Tick Borne Dis, 2024, vol. 15, no. 6. DOI: 10.1016/j.ttbdis.2024.102421
5. Fongsaran C., Jirakanwisal K., Tongluan N., Latour A., Healy S., Christofferson R.C., Macaluso K.R. The role of cofeeding arthropods in the transmission of *Rickettsia felis*. PLoS Negl. Trop. Dis., 2022, vol. 16. DOI: 10.1371/journal.pntd.0010576
6. Kim H.K. *Rickettsia*-Host-Tick Interactions: Knowledge Advances and Gaps. Infect Immun, 2022, vol. 90, no. 9. DOI: 10.1128/iai.00621-21
7. Fournier P.E., Dumler J.S., Greub G., Zhang J., Wu Y., Raoult D. Gene sequence-based criteria for identification of new rickettsia isolates and description of *Rickettsia heilongjiangensis* sp. nov. J Clin Microbiol, 2003, vol. 41, no. 12, pp. 5456-5465. DOI: 10.1128/JCM.41.12.5456-5465.2003
8. Tokarevich N.K., Tronin A.A., Blinova O.V., Buzinov R.V., Boltenkov V.P., Yurasova E.D., Nurse J. The impact of climate change on the expansion of *Ixodes persulcatus* habitat and the incidence of tick-borne encephalitis in the north of European Russia. Global Health Act, 2011, vol. 4, no. 1. DOI: 10.3402/gha.v4i0.8448
9. Рудаков Н.В., Штрек С.В., Блох А.И., Пенъевская Н.А. Щучинова Л.Д. Возможности серологической верификации сибирского клещевого тифа с использованием тест-системы для выявления антител к *Rickettsia conorii* // Клиническая лабораторная диагностика. 2019. Т. 64, № 9. С. 553–559. DOI: 10.18821/0869-2084-2019-64-9-553-559
10. Burgdorfer W., Aeschlimann A., Peter O., Hayes S.F., Philip R.N. *Ixodes ricinus*: vector of a hitherto undescribed spotted fever group agent in Switzerland. Acta Trop, 1979, vol. 36, no. 4, pp. 357-367. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/44100/>
11. Beati L., Péter O., Burgdorfer W., Aeschlimann A., Raoult D. Confirmation that *Rickettsia helvetica* sp. nov. is a distinct species of the spotted fever group of rickettsiae. Int J Syst Bacteriol, 1993, vol. 43, no. 3, pp. 521-526. DOI: 10.1099/00207713-43-3-521
12. Nilsson K., Lindquist O., Pålsson C. Association of *Rickettsia helvetica* with chronic perimyocarditis in sudden cardiac death. Lancet, 1999, vol. 354, no. 9185, pp. 1169-1173. DOI: 10.1016/S0140-6736(99)04093-3
13. Blazejak K., Janeczek E., Strube C. A 10-year surveillance of *Rickettsiales* (*Rickettsia* spp. and *Anaplasma phagocytophilum*) in the city of Hanover, Germany, reveals *Rickettsia* spp. as emerging pathogens in ticks. Parasit Vectors, 2017, vol. 10, no. 1. DOI: 10.1186/s13071-017-2537-2
14. Silaghi C., Hamel D., Thiel C., Pfister K., Pfeffer M. Spotted fever group rickettsiae in ticks, Germany. Emerg Infect Dis, 2011, vol. 17, no. 5, pp. 890-892. DOI: 10.3201/eid1705.101445
15. Kantsø B., Svendsen C.B., Jensen P.M., Vennestrom J., Kroghelt K.A. Seasonal and habitat variation in the prevalence of *Rickettsia helvetica* in *Ixodes ricinus* ticks from Denmark. Ticks Tick Borne Dis, 2010, vol. 1, no. 2, pp. 101-103. DOI: 10.1016/j.ttbdis.2010.01.004
16. Jensen B.B., Andersen N.S., Wölfel S., Chen M., Paarup H.M., Olesen C.R., Fournier P.E., Jensen P.M., Skarphedinsson S. Rickettsiosis in Denmark: A nation-wide survey. Ticks Tick



Borne Dis, 2023, vol. 14, no. 6. DOI: 10.1016/j.ttbdis.2023.102236

17. Kjær L.J., Klitgaard K., Soleng A., Edgar K.S., Lindstedt H.E.H., Paulsen K.M., Andreassen Å.K., Korslund L., Kjelland V., Slettan A., Stuen S., Kjellander P., Christensson M., Teräväinen M., Baum A., Jensen L.M., Bødker R. Spatial patterns of pathogen prevalence in questing *Ixodes ricinus* nymphs in southern Scandinavia, 2016. *Sci Rep*, 2020, vol. 10, no. 1. DOI: 10.1038/s41598-020-76334-5

18. Capligina V., Seleznova M., Akopjana S., Freimane L., Lazovska M., Krumins R., Kivrane A., Namina A., Aleinikova D., Kimsis J., Kazarina A., Igumnova V., Bormane A., Ranka R. Large-scale countrywide screening for tick-borne pathogens in field-collected ticks in Latvia during 2017-2019. *Parasit Vectors*, 2020, vol. 13, no. 1. DOI: 10.1186/s13071-020-04219-7

19. Radzijeuskaja J., Paulauskas A., Aleksandraviciene A., Jonauskaitė I., Stanko M., Karbowiak G., Petko B. New records of spotted fever group rickettsiae in Baltic region. *Microbes Infect*, 2015, vol. 17, no. 11-12, pp. 874-878. DOI: 10.1016/j.micinf.2015.09.006

20. Hvidsten D., Frafjord K., Gray J.S., Henningsson A.J., Jenkins A., Kristiansen B.E., Lager M., Rognerud B., Slåtve A.M., Stordal F., Stuen S., Wilhelmsson P. The distribution limit of the common tick, *Ixodes ricinus*, and some associated pathogens in north-western Europe. *Ticks Tick Borne Dis*, 2020, vol. 11, no. 4. DOI: 10.1016/j.ttbdis.2020.101388

21. Quarsten H., Skarpaas T., Fajs L., Noraas S., Kjelland V. Tick-borne bacteria in *Ixodes ricinus* collected in southern Norway evaluated by a commercial kit and established real-time PCR protocols. *Ticks Tick Borne Dis*, 2015, vol. 6, no. 4, pp. 538-544. DOI: 10.1016/j.ttbdis.2015.04.008

22. Dyczko D., Błażej P., Kiewra D. The influence of forest habitat type on *Ixodes ricinus* infections with *Rickettsia* spp. in south-western Poland. *Curr Res Parasitol Vector Borne Dis*, 2024, vol. 6. DOI: 10.1016/j.crpvbd.2024.100200

23. Polsomboon N.S., Ergunay K., Bourke B.P., Reinbold-Wasson D.D., Caicedo-Quiroga L., Kirkitadze G., Chunashvili T., Tucker C.L., Linton Y.M. Nanopore-based metagenomics reveal a new *Rickettsia* in Europe. *Ticks Tick Borne Dis*, 2024, vol. 15, no. 2. DOI: 10.1016/j.ttbdis.2023.102305

24. Kowalec M., Szewczyk T., Welc-Falęciak R., Siński E., Karbowiak G., Bajer A. *Rickettsiales* Occurrence and Co-occurrence in *Ixodes ricinus* Ticks in Natural and Urban Areas. *Microb Ecol*, 2019, vol. 77, no. 4, pp. 890-904. DOI: 10.1007/s00248-018-1269-y

25. Sormunen J.J., Andersson T., Aspi J., Bäck J., Cederberg T., Haavisto N., Halonen H., Hänninen J., Inkinen J., Kulha N., Laaksonen M., Loehr J., Mäkelä S., Mäkinen K., Norkko J., Paavola R., Pajala P., Petäjä T., Puisto A., Sippola E., Snickars M., Sundell J., Tanski N., Uotila A., Vesilähti E.M., Vesterinen E.J., Vuorenmäa S., Ylönen H., Ylönen J., Klemola T. Monitoring of ticks and tick-borne pathogens through a nationwide research station network in Finland. *Ticks Tick Borne Dis*, 2020, vol. 11, no. 5. DOI: 10.1016/j.ttbdis.2020.101449

26. Sormunen J.J., Penttinen R., Klemola T., Hänninen J., Vuorinen I., Laaksonen M., Sääksjärvi I.E., Ruohomäki K., Vesterinen E.J. Tick-borne bacterial pathogens in southwestern Finland. *Parasit Vectors*, 2016, vol. 9. DOI: 10.1186/s13071-016-1449-x

27. Pakanen V.M., Sormunen J.J., Sippola E., Blomqvist D., Kallio E.R. Questing abundance of adult taiga ticks *Ixodes persulcatus* and their *Borrelia* prevalence at the north-western part of their distribution. *Parasit Vectors*, 2020, vol. 13, no. 1. DOI: 10.1186/s13071-020-04259-z

28. Jaenson T.G.T., Wilhelmsson P. First records of tick-borne pathogens in populations of the taiga tick *Ixodes persulcatus* in Sweden. *Parasit Vectors*, 2019, vol. 12, no. 1. DOI: 10.1186/s13071-019-3813-0

29. Wallménius K., Pettersson J.H., Jaenson T.G., Nilsson K. Prevalence of *Rickettsia* spp., *Anaplasma phagocytophilum*, and *Coxiella burnetii* in adult *Ixodes ricinus* ticks from 29 study areas in central and southern Sweden. *Ticks Tick Borne Dis*, 2012, vol. 3, no. 2, pp. 100-106. DOI: 10.1016/j.ttbdis.2011.11.003

30. Vikentjeva M., Geller J., Bragina O. Ticks and Tick-Borne Pathogens in Popular Recreational Areas in Tallinn, Estonia: The Underestimated Risk of Tick-Borne Diseases. *Microorganisms*, 2024, vol. 12, no. 9. DOI: 10.3390/microorganisms12091918

31. Katargina O., Geller J., Ivanova A., Värvi K., Tefanova V., Vene S., Lundkvist Å., Golovljova I. Detection and identification of *Rickettsia* species in *Ixodes* tick populations from Estonia. *Ticks Tick Borne Dis*, 2015, vol. 6, no. 6, pp. 689-694. DOI: 10.1016/j.ttbdis.2015.06.001

32. Kartashov M.Yu., Volchev E.G., Krivosheina E.I., Svirin K.A., Ternovoi V.A., Loktev V.B. Genotyping of *Borrelia*, *Rickettsia* and *Anaplasma* in *Ixodes ricinus* and *Dermacentor reticulatus* ticks in the Kaliningrad region. *Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology*, 2024, vol. 101, no. 2, pp. 227–236. DOI: 10.36233/0372-9311-503

33. Kartashov M.Y., Glushkova L.I., Mikryukova T.P., Korabelnikov I.V., Egorova Y.I., Tupota N.L., Protopopova E.V., Konovalova S.N., Ternovoi V.A., Loktev V.B. Detection of *Rickettsia helvetica* and *Candidatus R. tarasevichiae* DNA in *Ixodes persulcatus* ticks collected in Northeastern European Russia (Komi Republic). *Ticks Tick Borne Dis*, 2017, vol. 8, no. 4, pp. 588-592. DOI: 10.1016/j.ttbdis.2017.04.001

34. Nilsson K., Elfving K., Pahlson C. *Rickettsia helvetica* in patient with meningitis, Sweden, 2006. *Emerg Infect Dis*, 2010, vol. 16, no. 3, pp. 490–492. DOI: 10.3201/eid1603.090184

35. Shpynov S., Fournier P.E., Rudakov N., Raoult D. "Candidatus *Rickettsia tarasevichiae*" in *Ixodes persulcatus* ticks collected in Russia. *Ann N Y Acad Sci*, 2003, vol. 990, no. 1, pp. 162-172. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2003.tb07358.x

36. Jia N., Zheng Y.C., Jiang J.F., Ma L., Cao W.C. Human infection with *Candidatus Rickettsia tarasevichiae*. *N Engl J Med*, 2013, vol. 369, no. 12, pp. 1178-1180. DOI: 10.1056/NEJMc1303004

37. Ereemeeva M.E., Oliveira A., Moriarity J., Robinson J.B., Tokarevich N.K., Antyukova L.P., Pyanyh V.A., Emeljanova O.N., Ignatjeva V.N., Buzinov R., Pyankova V., Dasch G.A.. Detection and identification of bacterial agents in *Ixodes persulcatus* Schulze ticks from the northwestern region of Russia. *Vector Borne Zoonotic Dis*, 2007, vol. 7, no. 3, pp. 426-436. DOI: 10.1089/vbz.2007.0112

38. Ereemeeva M.E., Oliveira A., Robinson J.B., Ribakova N., Tokarevich N.K., Dasch G.A. Prevalence of bacterial agents in *Ixodes persulcatus* ticks from the Vologda Province of Russia. *Ann N Y Acad Sci*, 2006, vol. 1078, pp. 291-298. DOI: 10.1196/annals.1374.054

39. Bugmyrin S.V., Romanova L.Y., Belova O.A., Kholodilov I.S., Bespyatova L.A., Chernokhaeva L.L., Gmyl L.V., Klimentov A.S., Ivannikova A.Y., Polienko A.E., Yakovlev A.S., Ieshko E.P., Gmyl A.P., Karganova G.G. Pathogens in *Ixodes persulcatus* and *Ixodes ricinus* ticks (Acari, Ixodidae) in Karelia (Russia). *Ticks Tick Borne Dis*, 2022, vol. 13, no. 6. DOI: 10.1016/j.ttbdis.2022.102045

40. Rudakov N., Samoylenko I., Shtrek S., Igoikina Y., Rar V., Zhirakovskaya E., Tkachev S., Kostrykina T., Blokhina I., Lentz P., Tikunova N. A fatal case of tick-borne rickettsiosis caused by mixed *Rickettsia sibirica* subsp. *sibirica* and "Candidatus *Rickettsia tarasevichiae*" infection in Russia. *Ticks Tick Borne Dis*, 2019, vol. 10, no. 6. DOI: 10.1016/j.ttbdis.2019.101278

41. Mediannikov O., Matsumoto K., Samoylenko I., Drancourt M., Roux V., Rydkina E., Davoust B., Tarasevich I., Brouqui P., Fournier P.E. *Rickettsia raoultii* sp. nov., a spotted



fever group rickettsia associated with *Dermacentor* ticks in Europe and Russia. *Int J Syst Evol Microbiol*, 2008, vol. 58, no. 7, pp. 1635-1639. DOI: 10.1099/ijms.0.64952-0

42. Jia N., Zheng Y.C., Ma L., Huo Q.B., Ni X.B., Jiang B.G., Chu Y.L., Jiang R.R., Jiang J.F., Cao W.C. Human infections with *Rickettsia raoultii*, China. *Emerg Infect Dis*, 2014, vol. 20, no. 5, pp. 866-868. DOI: 10.3201/eid2005.130995

43. Kohn M., Krücken J., McKay-Demeler J., Pachnicke S., Krieger K., von Samson-Himmelstjerna G. *Dermacentor reticulatus* in Berlin/Brandenburg (Germany): Activity patterns and associated pathogens. *Ticks Tick Borne Dis*, 2019, vol. 10, no. 1, pp. 191-206. DOI: 10.1016/j.ttbdis.2018.10.003

44. Pluta S., Hartelt K., Oehme R., Mackenstedt U., Kimmig P. Prevalence of *Coxiella burnetii* and *Rickettsia* spp. in ticks and rodents in southern Germany. *Ticks Tick Borne Dis*, 2010, vol. 1, no. 3, pp. 145-147. DOI: 10.1016/j.ttbdis.2010.04.001

45. Angelakis E., Pulcini C., Waton J., Imbert P., Socolovschi C., Edouard S., Dellamonica P., Raoult D. Scalp eschar and neck lymphadenopathy caused by *Bartonella henselae* after Tick Bite. *Clin Infect Dis*, 2010, vol. 50, no. 4, pp. 549-551. DOI: 10.1086/650172

46. Rehacek J. *Rickettsia slovaca*, the organism and its ecology. *Acta Sci. Nat. Brno.*, 1984, vol. 18, pp. 1-50.

47. Raoult D., Berbis P., Roux V., Xu W., Maurin M. A new tick-transmitted disease due to *Rickettsia slovaca*. *Lancet*, 1997, vol. 350, no. 9071, pp. 112-113. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)61814-4

48. Simser J.A., Palmer A.T., Fingerle V., Wilske B., Kurtti T.J., Munderloh U.G. *Rickettsia monacensis* sp. nov., a Spotted Fever Group *Rickettsia*, from Ticks (*Ixodes ricinus*) Collected in a European City Park. *Appl Environ Microbiol*, 2002, vol. 68, no. 9, pp. 4559-4566. DOI: 10.1128/AEM.68.9.4559-4566.2002

49. Jado I., Oteo J.A., Aldámiz M., Gil H., Escudero R., Ibarra V., Portu J., Portillo A., Lezaun M.J., García-Amil C., Rodríguez-Moreno I., Anda P. *Rickettsia monacensis* and human disease, Spain. *Emerg Infect Dis*, 2007, vol. 13, no. 9, pp. 1405-1407. DOI: 10.3201/eid1309.060186

50. Dunaj J., Drewnowska J., Moniuszko-Malinowska A., Swiecicka I., Pancewicz S. First metagenomic report of *Borrelia americana* and *Borrelia carolinensis* in Poland – a preliminary study. *Ann Agric Environ Med*, 2021, vol. 28, no. 1, pp. 49-55. DOI: 10.26444/aaem/118134

51. Madeddu G., Mancini F., Caddeo A., Ciervo A., Babudieri S., Maida I., Fiori M.L., Rezza G., Mura M.S. *Rickettsia monacensis* as cause of Mediterranean spotted fever-like illness, Italy. *Emerg Infect Dis*, 2012, vol. 18, no. 4, pp. 702-704. DOI: 10.3201/eid1804.111583

52. de Sousa R., Dos Santos M.L., Cruz C., Almeida V., Garrote A.R., Ramirez F., Seixas D., Manata M.J., Maltez F. Rare Case of Rickettsiosis Caused by *Rickettsia monacensis*, Portugal, 2021. *Emerg Infect Dis*, 2022, vol. 28, no. 5, pp. 1068-1071. DOI: 10.3201/eid2805.211836

53. Beati L., Meskini M., Thiers B., Raoult D. *Rickettsia aeschlimannii* sp. nov., a new spotted fever group rickettsia associated with *Hyalomma marginatum* ticks. *Int J Syst Bacteriol*, 1997, vol. 47, no. 2, pp. 548-554. DOI: 10.1099/00207713-47-2-548

54. Raoult D., Fournier P.E., Abboud P., Caron F. First documented human *Rickettsia aeschlimannii* infection. *Emerg. Infect. Dis*, 2002, vol. 8, no. 7, pp. 748–749. DOI: 10.3201/eid0807.010480

55. Movila A., Alekseev A.N., Dubinina H.V., Toderas I. Detection of tick-borne pathogens in ticks from migratory birds in the Baltic region of Russia. *Med Vet Entomol*, 2013, vol. 27, no. 1, pp. 113-117. DOI: 10.1111/j.1365-2915.2012.01037.x

56. Capligina V., Salmane I., Keišs O., Vilks K., Japina K., Baumanis V., Ranka R. Prevalence of tick-borne pathogens

in ticks collected from migratory birds in Latvia. *Ticks Tick Borne Dis*, 2014, vol. 5, no. 1, pp. 75-81. DOI: 10.1016/j.ttbdis.2013.08.007

57. Igolkina Y., Rar V., Krasnova E., Filimonova E., Tikunov A., Epikhina T., Tikunova N. Occurrence and clinical manifestations of tick-borne rickettsioses in Western Siberia: First Russian cases of *Rickettsia aeschlimannii* and *Rickettsia slovaca* infections. *Ticks Tick Borne Dis*, 2022, vol. 13, no. 3. DOI: 10.1016/j.ttbdis.2022.101927

58. Mokrani N., Parola P., Tebbal S., Dalichaouche M., Aouati A., Raoult D. *Rickettsia aeschlimannii* infection, Algeria. *Emerg Infect Dis*, 2008, vol. 14, no. 11, pp. 1814-1815. DOI: 10.3201/eid1411.071221

59. Fournier P.E., Takada N., Fujita H., Raoult D. *Rickettsia tamurae* sp. nov., isolated from *Amblyomma testudinarium* ticks. *Int J Syst Evol. Microbiol*, 2006, vol. 56, no. 7, pp. 1673–1675. DOI: 10.1099/ijms.0.64134-0

60. Imaoka K., Kaneko S., Tabara K., Kusatake K., Morita E. The first human case of *Rickettsia tamurae* infection in Japan. *Case Rep. Dermatol*, 2011, vol. 3, no. 1, pp. 68–73. DOI: 10.1159/000326941

## References

1. Parola P., Paddock C.D., Socolovschi C., Labruna M.B., Mediannikov O., Kernif T., Abdad M.Y., Stenos J., Bitam I., Fournier P.E., Raoult D. Update on tick-borne rickettsioses around the world: a geographic approach. *Clin Microbiol Rev*, 2013, vol. 26, no. 4, pp. 657-702. DOI: 10.1128/CMR.00032-13

2. Zhang Y.Y., Sun Y.Q., Chen J.J., Teng A.Y., Wang T., Li H., Hay S.I., Fang L.Q., Yang Y., Liu W. Mapping the global distribution of spotted fever group rickettsiae: a systematic review with modelling analysis. *Lancet Digit Health*, 2023, vol. 5, no. 1. DOI: 10.1016/S2589-7500(22)00212-6

3. Filippova N. A. History of the species range of ixodid ticks, vectors of pathogens with natural nidality (Acari, *Ixodidae*), as a prerequisite of their intraspecific biodiversity. *Entomological Review*, 2017, vol. 97, no. 2, pp. 255–275. DOI: 10.1134/S0013873817020117

4. Kloc A., Wójcik-Fatla A., Paprzycki P., Panasiuk L. Transovarial transmission of *Rickettsia* spp., *Francisella*-like endosymbionts, and *Spiroplasma* spp. in *Dermacentor reticulatus* ticks. *Ticks Tick Borne Dis*, 2024, vol. 15, no. 6. DOI: 10.1016/j.ttbdis.2024.102421

5. Fongsaran C., Jirakanwisal K., Tongluan N., Latour A., Healy S., Christofferson R.C., Macaluso K.R. The role of cofeeding arthropods in the transmission of *Rickettsia felis*. *PLoS Negl. Trop. Dis.*, 2022, vol. 16. DOI: 10.1371/journal.pntd.0010576

6. Kim H.K. *Rickettsia*-Host-Tick Interactions: Knowledge Advances and Gaps. *Infect Immun*, 2022, vol. 90, no. 9. DOI: 10.1128/iai.00621-21

7. Fournier P.E., Dumler J.S., Greub G., Zhang J., Wu Y., Raoult D. Gene sequence-based criteria for identification of new rickettsia isolates and description of *Rickettsia heilongjiangensis* sp. nov. *J Clin Microbiol*, 2003, vol. 41, no. 12, pp. 5456-5465. DOI: 10.1128/JCM.41.12.5456-5465.2003

8. Tokarevich N.K., Tronin A.A., Blinova O.V., Buzinov R.V., Boltenkov V.P., Yurasova E.D., Nurse J. The impact of climate change on the expansion of *Ixodes persulcatus* habitat and the incidence of tick-borne encephalitis in the north of European Russia. *Global Health Act*, 2011, vol. 4, no. 1. DOI: 10.3402/gha.v4i0.8448

9. Rudakov N.V., Shtrek S.V., Bloh A.I., Pen'evskaya N.A., Schuchinova L.D. Vozmozhnosti serologicheskoi verifikatsii sibirskogo kleschevogo tifa s ispol'zovaniem test-sistemy dlya vyyavleniya antitel k *Rickettsia conorii*. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2019, vol. 64, no. 9, pp. 553–559. DOI: 10.18821/0869-2084-2019-64-9-553-559 (In Russian)

10. Burgdorfer W., Aeschlimann A., Peter O., Hayes S.F., Philip R.N. *Ixodes ricinus*: vector of a hitherto undescribed spotted fever group agent in Switzerland. *Acta Trop*, 1979, vol. 36, no. 4, pp. 357-367. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/44100/>
11. Beati L., Péter O., Burgdorfer W., Aeschlimann A., Raoult D. Confirmation that *Rickettsia helvetica* sp. nov. is a distinct species of the spotted fever group of rickettsiae. *Int J Syst Bacteriol*, 1993, vol. 43, no. 3, pp. 521-526. DOI: 10.1099/00207713-43-3-521
12. Nilsson K., Lindquist O., Pålsson C. Association of *Rickettsia helvetica* with chronic perimyocarditis in sudden cardiac death. *Lancet*, 1999, vol. 354, no. 9185, pp. 1169-1173. DOI: 10.1016/S0140-6736(99)04093-3
13. Blazejak K., Janeczek E., Strube C. A 10-year surveillance of *Rickettsiales* (*Rickettsia* spp. and *Anaplasma phagocytophilum*) in the city of Hanover, Germany, reveals *Rickettsia* spp. as emerging pathogens in ticks. *Parasit Vectors*, 2017, vol. 10, no. 1. DOI: 10.1186/s13071-017-2537-2
14. Silaghi C., Hamel D., Thiel C., Pfister K., Pfeffer M. Spotted fever group rickettsiae in ticks, Germany. *Emerg Infect Dis*, 2011, vol. 17, no. 5, pp. 890-892. DOI: 10.3201/eid1705.101445
15. Kantso B., Svendsen C.B., Jensen P.M., Vennestrom J., Krogfelt K.A. Seasonal and habitat variation in the prevalence of *Rickettsia helvetica* in *Ixodes ricinus* ticks from Denmark. *Ticks Tick Borne Dis*, 2010, vol. 1, no. 2, pp. 101-103. DOI: 10.1016/j.ttbdis.2010.01.004
16. Jensen B.B., Andersen N.S., Wölfel S., Chen M., Paarup H.M., Olesen C.R., Fournier P.E., Jensen P.M., Skarphedinsson S. Rickettsiosis in Denmark: A nation-wide survey. *Ticks Tick Borne Dis*, 2023, vol. 14, no. 6. DOI: 10.1016/j.ttbdis.2023.102236
17. Kjær L.J., Klitgaard K., Soleng A., Edgar K.S., Lindstedt H.E.H., Paulsen K.M., Andreassen Å.K., Korslund L., Kjelland V., Slettan A., Stuen S., Kjellander P., Christensson M., Teräsväin M., Baum A., Jensen L.M., Bødker R. Spatial patterns of pathogen prevalence in questing *Ixodes ricinus* nymphs in southern Scandinavia, 2016. *Sci Rep*, 2020, vol. 10, no. 1. DOI: 10.1038/s41598-020-76334-5
18. Capligina V., Seleznova M., Akopjana S., Freimane L., Lazovska M., Krumins R., Kivrane A., Namina A., Aleinikova D., Kimsis J., Kazarina A., Igumnova V., Bormane A., Ranka R. Large-scale countrywide screening for tick-borne pathogens in field-collected ticks in Latvia during 2017-2019. *Parasit Vectors*, 2020, vol. 13, no. 1. DOI: 10.1186/s13071-020-04219-7
19. Radzijeuskaja J., Paulauskas A., Aleksandraviciene A., Jonauskaitė I., Stanko M., Karbowiak G., Petko B. New records of spotted fever group rickettsiae in Baltic region. *Microbes Infect*, 2015, vol. 17, no. 11-12, pp. 874-878. DOI: 10.1016/j.micinf.2015.09.006
20. Hvidsten D., Frafjord K., Gray J.S., Henningsson A.J., Jenkins A., Kristiansen B.E., Lager M., Rognerud B., Slåtsve A.M., Stordal F., Stuen S., Wilhelmsson P. The distribution limit of the common tick, *Ixodes ricinus*, and some associated pathogens in north-western Europe. *Ticks Tick Borne Dis*, 2020, vol. 11, no. 4. DOI: 10.1016/j.ttbdis.2020.101388
21. Quarsten H., Skarpaas T., Fajls L., Noraas S., Kjelland V. Tick-borne bacteria in *Ixodes ricinus* collected in southern Norway evaluated by a commercial kit and established real-time PCR protocols. *Ticks Tick Borne Dis*, 2015, vol. 6, no. 4, pp. 538-544. DOI: 10.1016/j.ttbdis.2015.04.008
22. Dyczko D., Błażej P., Kiewra D. The influence of forest habitat type on *Ixodes ricinus* infections with *Rickettsia* spp. in south-western Poland. *Curr Res Parasitol Vector Borne Dis*, 2024, vol. 6. DOI: 10.1016/j.crpvbd.2024.100200
23. Polsomboon N.S., Ergunay K., Bourke B.P., Reinbold-Wasson D.D., Caicedo-Quiroga L., Kirkitadze G., Chunashvili T., Tucker C.L., Linton Y.M. Nanopore-based metagenomics reveal a new *Rickettsia* in Europe. *Ticks Tick Borne Dis*, 2024, vol. 15, no. 2. DOI: 10.1016/j.ttbdis.2023.102305
24. Kowalec M., Szweczyk T., Welc-Falęciak R., Siński E., Karbowiak G., Bajer A. *Rickettsiales* Occurrence and Co-occurrence in *Ixodes ricinus* Ticks in Natural and Urban Areas. *Microb Ecol*, 2019, vol. 77, no. 4, pp. 890-904. DOI: 10.1007/s00248-018-1269-y
25. Sormunen J.J., Andersson T., Aspi J., Bäck J., Cederberg T., Haavisto N., Halonen H., Hänninen J., Inkinen J., Kulha N., Laaksonen M., Loehr J., Mäkelä S., Mäkinen K., Norkko J., Paavola R., Pajala P., Petäjä T., Puisto A., Sippola E., Snickars M., Sundell J., Tanski N., Uotila A., Vesilahti E.M., Vesterinen E.J., Vuorenmaa S., Ylönen H., Ylönen J., Klemola T. Monitoring of ticks and tick-borne pathogens through a nationwide research station network in Finland. *Ticks Tick Borne Dis*, 2020, vol. 11, no. 5. DOI: 10.1016/j.ttbdis.2020.101449
26. Sormunen J.J., Penttinen R., Klemola T., Hänninen J., Vuorinen I., Laaksonen M., Sääksjärvi I.E., Ruohomäki K., Vesterinen E.J. Tick-borne bacterial pathogens in southwestern Finland. *Parasit Vectors*, 2016, vol. 9. DOI: 10.1186/s13071-016-1449-x
27. Pakanen V.M., Sormunen J.J., Sippola E., Blomqvist D., Kallio E.R. Questing abundance of adult taiga ticks *Ixodes persulcatus* and their *Borrelia* prevalence at the north-western part of their distribution. *Parasit Vectors*, 2020, vol. 13, no. 1. DOI: 10.1186/s13071-020-04259-z
28. Jaenson T.G.T., Wilhelmsson P. First records of tick-borne pathogens in populations of the taiga tick *Ixodes persulcatus* in Sweden. *Parasit Vectors*, 2019, vol. 12, no. 1. DOI: 10.1186/s13071-019-3813-0
29. Wallménius K., Pettersson J.H., Jaenson T.G., Nilsson K. Prevalence of *Rickettsia* spp., *Anaplasma phagocytophilum*, and *Coxiella burnetii* in adult *Ixodes ricinus* ticks from 29 study areas in central and southern Sweden. *Ticks Tick Borne Dis*, 2012, vol. 3, no. 2, pp. 100-106. DOI: 10.1016/j.ttbdis.2011.11.003
30. Vikentjeva M., Geller J., Bragina O. Ticks and Tick-Borne Pathogens in Popular Recreational Areas in Tallinn, Estonia: The Underestimated Risk of Tick-Borne Diseases. *Microorganisms*, 2024, vol. 12, no. 9. DOI: 10.3390/microorganisms12091918
31. Katargina O., Geller J., Ivanova A., Värvi K., Tefanova V., Vene S., Lundkvist Å., Golovljova I. Detection and identification of *Rickettsia* species in *Ixodes* tick populations from Estonia. *Ticks Tick Borne Dis*, 2015, vol. 6, no. 6, pp. 689-694. DOI: 10.1016/j.ttbdis.2015.06.001
32. Kartashov M.Yu., Volchev E.G., Krivosheina E.I., Svirin K.A., Ternovoi V.A., Loktev V.B. Genotyping of *Borrelia*, *Rickettsia* and *Anaplasma* in *Ixodes ricinus* and *Dermacentor reticulatus* ticks in the Kaliningrad region. *Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology*, 2024, vol. 101, no. 2, pp. 227-236. DOI: 10.36233/0372-9311-503
33. Kartashov M.Y., Glushkova L.I., Mikryukova T.P., Korabelnikov I.V., Egorova Y.I., Tupota N.L., Protopopova E.V., Konovalova S.N., Ternovoi V.A., Loktev V.B. Detection of *Rickettsia helvetica* and *Candidatus R. tarasevichiae* DNA in *Ixodes persulcatus* ticks collected in Northeastern European Russia (Komi Republic). *Ticks Tick Borne Dis*, 2017, vol. 8, no. 4, pp. 588-592. DOI: 10.1016/j.ttbdis.2017.04.001
34. Nilsson K., Elfving K., Pålsson C. *Rickettsia helvetica* in patient with meningitis, Sweden, 2006. *Emerg Infect Dis*, 2010, vol. 16, no. 3, pp. 490-492. DOI: 10.3201/eid1603.090184
35. Shpynov S., Fournier P.E., Rudakov N., Raoult D. "Candidatus *Rickettsia tarasevichiae*" in *Ixodes persulcatus* ticks collected in Russia. *Ann N Y Acad Sci*, 2003, vol. 990, no. 1, pp. 162-172. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2003.tb07358.x
36. Jia N., Zheng Y.C., Jiang J.F., Ma L., Cao W.C. Human infection with *Candidatus Rickettsia tarasevichiae*. *N Engl*

J Med, 2013, vol. 369, no. 12, pp. 1178-1180. DOI: 10.1056/NEJMc1303004

37. Ereemeeva M.E., Oliveira A., Moriarity J., Robinson J.B., Tokarevich N.K., Antukova L.P., Pyanyh V.A., Emeljanova O.N., Ignatjeva V.N., Buzinov R., Pyankova V., Dasch G.A. Detection and identification of bacterial agents in *Ixodes persulcatus* Schulze ticks from the northwestern region of Russia. Vector Borne Zoonotic Dis, 2007, vol. 7, no. 3, pp. 426-436. DOI: 10.1089/vbz.2007.0112

38. Ereemeeva M.E., Oliveira A., Robinson J.B., Ribakova N., Tokarevich N.K., Dasch G.A. Prevalence of bacterial agents in *Ixodes persulcatus* ticks from the Vologda Province of Russia. Ann N Y Acad Sci, 2006, vol. 1078, pp. 291-298. DOI: 10.1196/annals.1374.054

39. Bugmyrin S.V., Romanova L.Y., Belova O.A., Kholodilov I.S., Bespyatova L.A., Chernokhaeva L.L., Gmyl L.V., Klimenkov A.S., Ivannikova A.Y., Polienko A.E., Yakovlev A.S., Ieshko E.P., Gmyl A.P., Karganova G.G. Pathogens in *Ixodes persulcatus* and *Ixodes ricinus* ticks (Acari, Ixodidae) in Karelia (Russia). Ticks Tick Borne Dis, 2022, vol. 13, no. 6. DOI: 10.1016/j.ttbdis.2022.102045

40. Rudakov N., Samoylenko I., Shtrek S., Igolkina Y., Rar V., Zhirakovskaia E., Tkachev S., Kostyrykina T., Blokhina I., Lentz P., Tikunova N. A fatal case of tick-borne rickettsiosis caused by mixed *Rickettsia sibirica* subsp. *sibirica* and "Candidatus *Rickettsia tarasevichiae*" infection in Russia. Ticks Tick Borne Dis, 2019, vol. 10, no. 6. DOI: 10.1016/j.ttbdis.2019.101278

41. Mediannikov O., Matsumoto K., Samoylenko I., Drancourt M., Roux V., Rydkina E., Davoust B., Tarasevich I., Brouqui P., Fournier P.E. *Rickettsia raoultii* sp. nov., a spotted fever group rickettsia associated with *Dermacentor* ticks in Europe and Russia. Int J Syst Evol Microbiol, 2008, vol. 58, no. 7, pp. 1635-1639. DOI: 10.1099/ijs.0.64952-0

42. Jia N., Zheng Y.C., Ma L., Huo Q.B., Ni X.B., Jiang B.G., Chu Y.L., Jiang R.R., Jiang J.F., Cao W.C. Human infections with *Rickettsia raoultii*, China. Emerg Infect Dis, 2014, vol. 20, no. 5, pp. 866-868. DOI: 10.3201/eid2005.130995

43. Kohn M., Krücken J., McKay-Demeler J., Pachnicke S., Krieger K., von Samson-Himmelstjerna G. *Dermacentor reticulatus* in Berlin/Brandenburg (Germany): Activity patterns and associated pathogens. Ticks Tick Borne Dis, 2019, vol. 10, no. 1, pp. 191-206. DOI: 10.1016/j.ttbdis.2018.10.003

44. Pluta S., Hartelt K., Oehme R., Mackenstedt U., Kimmig P. Prevalence of *Coxiella burnetii* and *Rickettsia* spp. in ticks and rodents in southern Germany. Ticks Tick Borne Dis, 2010, vol. 1, no. 3, pp. 145-147. DOI: 10.1016/j.ttbdis.2010.04.001

45. Angelakis E., Pulcini C., Waton J., Imbert P., Socolovschi C., Edouard S., Dellamonica P., Raoult D. Scalp eschar and neck lymphadenopathy caused by *Bartonella henselae* after Tick Bite. Clin Infect Dis, 2010, vol. 50, no. 4, pp. 549-551. DOI: 10.1086/650172

46. Rehacek J. *Rickettsia slovaca*, the organism and its ecology. Acta Sci. Nat. Brno., 1984, vol. 18, pp. 1-50.

47. Raoult D., Berbis P., Roux V., Xu W., Maurin M. A new tick-transmitted disease due to *Rickettsia slovaca*. Lancet, 1997, vol. 350, no. 9071, pp. 112-113. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)61814-4

48. Simser J.A., Palmer A.T., Fingerle V., Wilske B., Kurtti T.J., Munderloh U.G. *Rickettsia monacensis* sp. nov., a Spotted

Fever Group *Rickettsia*, from Ticks (*Ixodes ricinus*) Collected in a European City Park. Appl Environ Microbiol, 2002, vol. 68, no. 9, pp. 4559-4566. DOI: 10.1128/AEM.68.9.4559-4566.2002

49. Jado I., Oteo J.A., Aldámiz M., Gil H., Escudero R., Ibarra V., Portu J., Portillo A., Lezaun M.J., García-Amil C., Rodríguez-Moreno I., Anda P. *Rickettsia monacensis* and human disease, Spain. Emerg Infect Dis, 2007, vol. 13, no. 9, pp. 1405-1407. DOI: 10.3201/eid1309.060186

50. Dunaj J., Drewnowska J., Moniuszko-Malinowska A., Swiecicka I., Pancewicz S. First metagenomic report of *Borrelia americana* and *Borrelia carolinensis* in Poland — a preliminary study. Ann Agric Environ Med, 2021, vol. 28, no. 1, pp. 49-55. DOI: 10.26444/aaem/118134

51. Madeddu G., Mancini F., Caddeo A., Ciervo A., Babudieri S., Maida I., Fiori M.L., Rezza G., Mura M.S. *Rickettsia monacensis* as cause of Mediterranean spotted fever-like illness, Italy. Emerg Infect Dis, 2012, vol. 18, no. 4, pp. 702-704. DOI: 10.3201/eid1804.111583

52. de Sousa R., Dos Santos M.L., Cruz C., Almeida V., Garrote A.R., Ramirez F., Seixas D., Manata M.J., Maltez F. Rare Case of Rickettsiosis Caused by *Rickettsia monacensis*, Portugal, 2021. Emerg Infect Dis, 2022, vol. 28, no. 5, pp. 1068-1071. DOI: 10.3201/eid2805.211836

53. Beati L., Meskini M., Thiers B., Raoult D. *Rickettsia aeschlimannii* sp. nov., a new spotted fever group rickettsia associated with *Hyalomma marginatum* ticks. Int J Syst Bacteriol, 1997, vol. 47, no. 2, pp. 548-554. DOI: 10.1099/00207713-47-2-548

54. Raoult D., Fournier P.E., Abboud P., Caron F. First documented human *Rickettsia aeschlimannii* infection. Emerg. Infect. Dis, 2002, vol. 8, no. 7, pp. 748-749. DOI: 10.3201/eid0807.010480

55. Movila A., Alekseev A.N., Dubinina H.V., Toderas I. Detection of tick-borne pathogens in ticks from migratory birds in the Baltic region of Russia. Med Vet Entomol, 2013, vol. 27, no. 1, pp. 113-117. DOI: 10.1111/j.1365-2915.2012.01037.x

56. Capligina V., Salmane I., Keišs O., Vilks K., Japina K., Baumanis V., Ranka R. Prevalence of tick-borne pathogens in ticks collected from migratory birds in Latvia. Ticks Tick Borne Dis, 2014, vol. 5, no. 1, pp. 75-81. DOI: 10.1016/j.ttbdis.2013.08.007

57. Igolkina Y., Rar V., Krasnova E., Filimonova E., Tikunov A., Epikhina T., Tikunova N. Occurrence and clinical manifestations of tick-borne rickettsioses in Western Siberia: First Russian cases of *Rickettsia aeschlimannii* and *Rickettsia slovaca* infections. Ticks Tick Borne Dis, 2022, vol. 13, no. 3. DOI: 10.1016/j.ttbdis.2022.101927

58. Mokrani N., Parola P., Tebbal S., Dalichaouche M., Aouati A., Raoult D. *Rickettsia aeschlimannii* infection, Algeria. Emerg Infect Dis, 2008, vol. 14, no. 11, pp. 1814-1815. DOI: 10.3201/eid1411.071221

59. Fournier P.E., Takada N., Fujita H., Raoult D. *Rickettsia tamurae* sp. nov., isolated from *Amblyomma testudinarium* ticks. Int J Syst Evol. Microbiol, 2006, vol. 56, no. 7, pp. 1673-1675. DOI: 10.1099/ijs.0.64134-0

60. Imaoka K., Kaneko S., Tabara K., Kusatake K., Morita E. The first human case of *Rickettsia tamurae* infection in Japan. Case Rep. Dermatol, 2011, vol. 3, no. 1, pp. 68-73. DOI: 10.1159/000326941

---

*Авторский коллектив:*

*Кармоков Ислам Анатольевич* — младший научный сотрудник лаборатории зооантропонозных инфекций Санкт-Петербургского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Пастера; тел.: 8(812)644-63-81, e-mail: karmokov@pasteurorg.ru

*Халилов Эрик Серкалиевич* — биолог вирусологической лаборатории Северо-Западной противочумной станции; тел.: 8(812)714-91-04, e-mail: erik.khalilov@yandex.ru

*Токаревич Николай Константинович* — профессор, заведующий лабораторией зооантропонозных инфекций Санкт-Петербургского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, д.м.н.; тел.: 8(812)644-63-81, email: tokarevich@pasteurorg.ru





# МОДЕЛИРОВАНИЕ ЭКОНОМИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОВЕДЕНИЯ ВАКЦИНАЦИИ ПОДРОСТКОВ ОБОЕГО ПОЛА ПРОТИВ ВПЧ

И.С. Крысанов<sup>1,2,3</sup>, К.А. Кокушкин<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Российский биотехнологический университет (РОСБИОТЕХ), Москва, Россия

<sup>2</sup> Институт клинко-экономической экспертизы и фармакоэкономики, Мытищи, Россия

<sup>3</sup> Российский университет медицины, Москва, Россия

<sup>4</sup> Научно-практический центр клинко-экономического анализа, Красногорск, Россия

## Modelling the economic effects of HPV-vaccination for adolescents of both sexes

I.S. Krysanov<sup>1,2,3</sup>, K.A. Kokushkin<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Russian Biotechnological University, Moscow, Russia

<sup>2</sup> Institute of Clinical and Economic Expertise and Pharmacoeconomics, Mytishchi, Russia

<sup>3</sup> Russian University of Medicine, Moscow, Russia

<sup>4</sup> Clinical and Economic Analysis Scientific-Practical Center, Krasnogorsk, Russia

### Резюме

Вирус папилломы человека является самой распространенной инфекцией, передаваемой половым путем, заражение которой может привести к целому ряду заболеваний. Во всем мире бремя злокачественных новообразований, связанных с вирусом папилломы человека, велико. Московская область является передовым регионом России по вакцинопрофилактике вируса папилломы человека со значительным накопленным опытом. Существует необходимость учитывать экономическую сторону вопроса, в частности, влияние на бюджет региона, снижение социально-экономического ущерба через прирост ВПЧ-ассоциированных заболеваний с учетом региональных особенностей и актуальных эпидемиологических данных.

Цель: провести фармакоэкономическую оценку проведения вакцинации подростков обоего пола в возрасте 12 лет против вируса папилломы человека с использованием четырехвалентной вакцины на примере Московской области.

Материалы и методы: исследование проводили с позиции общества и государства (учет прямых и косвенных затрат) с применением марковского моделирования на 100 тыс. девочек и мальчиков 12 лет. Рассматривали 2 сценария — без проведения вакцинации и при проведении вакцинации в двухдозовом режиме с использованием четырехвалентной вакцины против вируса папилломы человека — с последующим сравнительным анализом расходов системы здравоохранения. Продолжительность марковского цикла составила 1 год. Анализ проводился на период дожития 12-летних подростков обоего пола. В рамках моделирования рассматривались следующие нозологические формы — рак шейки матки, анального канала, вульвы и влагалища, аногенитальные бородавки. Показатели по возрастной заболеваемости и летальности соответствовали опубликованным российским и зарубежным данным. Анализ осуществлялся без дисконтирования.

Результаты: для Московской области моделирование на 100 тыс. 12-летних девочек и мальчиков на период их до-

### Abstract

Human Papillomavirus (HPV) is the most common sexually transmitted infection that can lead to a range of diseases. Globally, the burden of HPV-related malignant neoplasms is significant. Moscow Region is a leading region in Russia for HPV vaccine prevention with considerable accumulated experience. There is a need to consider the economic aspects, particularly the impact on the regional budget and reduction of socio-economic burden through HPV-associated diseases, taking into account regional characteristics and current epidemiological data.

Objective: To conduct a pharmacoeconomic evaluation of gender-neutral HPV vaccination among 12-year-old adolescents using a quadrivalent vaccine in Moscow Region.

Materials and Methods: The study was conducted from societal and governmental perspectives (considering direct and indirect costs) using Markov modeling for 100,000 12-year-old girls and boys. Two scenarios were considered — without vaccination and with two-dose quadrivalent HPV vaccination — followed by comparative analysis of the resulting healthcare system expenditures. The Markov cycle duration was 1 year. The analysis covered the life expectancy period of 12-year-old adolescents of both genders. The modeling considered the following conditions: cervical cancer, anal cancer, vulvar and vaginal cancer, and anogenital warts. Age-specific incidence and mortality rates corresponded to published Russian and international data. Analysis was performed without discounting.

Results: For Moscow Region, modeling of 100,000 12-year-old girls and boys over their lifetime under the current scenario (without vaccination) showed that the total number of HPV-associated diseases would be 1,648 malignant neoplasms and 2,043 anogenital warts, with 509 deaths from HPV-associated malignant neoplasms. Vaccination would prevent 1,008 new cases of HPV-associated malignant neoplasms and 303 related deaths, as well as 1,907 new cases of anogenital warts. Analysis of gender-neutral HPV vaccination showed that 330 12-year-old adolescents need to be vaccinated to prevent one death from HPV-associated malignant neoplasms. Vaccination costs to prevent one death from

жизни в рамках текущего сценария (без вакцинации) показало, что суммарное число случаев ВПЧ-ассоциированных заболеваний составит 1648 злокачественных новообразований и 2043 аногенитальные бородавки, суммарное число летальных исходов от ВПЧ-ассоциированных злокачественных новообразований — 509. Проведение вакцинации позволит предотвратить 1008 случаев развития новых ВПЧ-ассоциированных злокачественных новообразований и 303 смерти от них, а также 1907 новых случаев аногенитальных бородавок. При гендерно-нейтральном подходе количество подростков 12 лет, которое нужно провакцинировать для предотвращения 1 летального исхода от ВПЧ-ассоциированных злокачественных новообразований, составляет 330 человек. Затраты на вакцинацию для предотвращения 1 летального исхода от ВПЧ-ассоциированных злокачественных новообразований составят 5,8 млн руб. Анализ расходов системы здравоохранения на лечение ВПЧ-ассоциированных заболеваний с учетом только прямых медицинских затрат демонстрирует, что разница между текущей и моделируемой практиками составляет 228,9 млн руб., или 67,0 % на уровне Московской области.

**Заключение:** проведение вакцинопрофилактики ВПЧ среди подростков обоего пола в возрасте 12 лет является экономически целесообразным подходом для Московской области.

**Ключевые слова:** вирус папилломы человека, папилломавирусная инфекция, вакцинация, подростки, фармакоэкономика, моделирование, затраты.

## Введение

Вирус папилломы человека (ВПЧ) является самой распространенной инфекцией, передаваемой половым путем, наряду с такими заболеваниями, как трихомониаз, хламидиоз, гонорея, сифилис, генитальный герпес. Сам вирус (ВПЧ, HPV — англ. human papillomavirus) — неинкапсулированный ДНК-вирус семейства *Papillomaviridae*, который обладает тропизмом к клеткам плоского эпителия [1–4]. ВПЧ — это название группы из более чем 200 известных вирусов [4–10].

Для большинства людей они не представляют особой угрозы, однако заражение некоторыми типами ВПЧ высокого риска встречается довольно часто и может привести к появлению целого ряда заболеваний. Вирусы рода альфа подразделяются на типы в зависимости от их онкогенного потенциала: ВПЧ высокого (hrHPV) и низкого риска (lrHPV). ВПЧ высокого онкогенного потенциала может привести к раку шейки матки (РШМ) и ВПЧ-ассоциированному раку других локализаций: вульвы, влагалища, головы и шеи у женщин, полового члена, ануса, головы и шеи — у мужчин. Предраковые и раковые поражения шейки матки, мужских и женских аногенитальных зон и ротоглотки чаще всего вызываются типами 16 и 18 ВПЧ, однако типы 31, 33, 35, 45, 52 и 58 также относятся к группе ВПЧ высокого онкогенного ри-

*HPV-associated malignant neoplasms would be 5.8 million rubles. Comparative analysis results, considering only direct medical costs, show that the difference between current and modeled practices amounts to 228.9 million rubles or 67.0 % at the Moscow Region level.*

**Conclusion:** Implementation of HPV vaccination among 12-year-old adolescents using a gender-neutral approach is an economically viable strategy for Moscow Region.

**Key words:** HPV, papillomavirus infection, vaccination, adolescents, pharmacoeconomics, modelling, costs.

ска [2, 4, 11–17]. ВПЧ низкого онкогенного потенциала (6 и 11, а также 1, 2, 3, 4, 10, 27 и 57) вызывают широкий спектр других ВПЧ-ассоциированных заболеваний: аногенитальные бородавки (АБ) у мужчин и женщин, респираторный рецидивирующий папилломатоз у детей раннего возраста. Они не считаются значимыми триггерами злокачественной трансформации, но могут значительно ухудшать качество жизни пациентов. Однако в некоторых публикациях типы 6 и 11 относят к ВПЧ, который обладает хоть и низким, но онкогенным потенциалом [2–5, 9, 18].

Точные сведения о глобальной распространенности инфекции ВПЧ и ассоциированных заболеваний в открытых источниках отсутствуют, так как не во всех странах проводят учет и регистрацию клинических проявлений, а также расчет статистических показателей (в том числе в России). По международным оценкам, в мире инфицировано ВПЧ около 660 млн человек, в течение всей жизни 70–80% населения контактирует с этим вирусным агентом с 60–65% вероятностью заражения [19, 20].

Во всем мире бремя злокачественных новообразований (ЗНО), связанных с ВПЧ, велико. Около 5% всех онкологических заболеваний в мире связано с ВПЧ высокого риска [21]. По данным Международного агентства по изучению рака (МАИР, IARC), среди инфекционных агентов, связанных

с раком различной локализации, ВПЧ занимает доминирующее место у женщин (35,9–75,9%) и варьирует в широком диапазоне значений у мужчин (1,3–17,8%) в зависимости от континента [22, 23]. По прогнозам МАИР, за период с 2022 по 2050 г. среднегодовая заболеваемость только РШМ возрастет с 662 тыс. до 948 тыс. случаев, а среднегодовая смертность увеличится с 349 тыс. до 543 тыс. случаев [24]. По оценкам отечественных экспертов, экономическое бремя заболеваний, ассоциированных с ВПЧ, для нашей страны оценивается в 63,638 млрд руб. [25].

К ЗНО, ассоциированным с папилломавирусной инфекцией, МАИР относит рак полости рта, миндалин и ротоглотки, гортани (далее – орорингеальный), анального канала и кожи периаанальной области, вульвы, влагалища, шейки матки и полового члена [26]. Согласно оценкам, в 2019 г. ВПЧ стал причиной 620 000 случаев заболевания раком среди женщин и 70 000 случаев рака у мужчин [27].

С ВПЧ высокой степени риска связано развитие РШМ практически в 100% случаев, рака вульвы – 45% случаев, рака влагалища – 40% случаев, рака анального канала – 92% случаев, рака полового члена – 42,5% случаев, раковых заболеваний головы и шеи – 26% случаев [28]. В структуре ВПЧ-ассоциированных ЗНО на долю 2 высокоонкогенных типов ВПЧ (16 и 18) приходится до 70% случаев рака шейки матки, 80% рака вульвы и влагалища, 92% – анального рака, 95% – рака ротовой полости, 89% – рака ротоглотки, 63% – рака полового члена [28]. При этом 16-й тип имеет самый высокий канцерогенный потенциал. ВПЧ 6 и 11 вызывают практически все виды АБ и боль-

шинство случаев рецидивирующего респираторного папилломатоза. Кроме того, данные типы выявляются в 9,3% случаев рака влагалища, в 5% случаев рака полового члена, а также плоскоклеточной карциномы полости рта, ротоглотки и гортани в 2,5–5,1% и 0,5–1,6% случаев соответственно [28].

По данным Брико Н.И. и др., [29] за 10-летний период с 2007 по 2016 г. в России расчетное число ВПЧ-ассоциированных поражений, включая ЗНО шейки матки, ануса и анального канала, вульвы, влагалища, полового члена, головы и шеи (полости рта, глотки, гортани), а также АБ и предраковые поражения шейки матки (CIN 1 – 3-й степени), составило 5 761 170 случаев, из них 224 630 – среди мужчин и 5 536 540 – среди женщин. Расчетное число смертей от ВПЧ-ассоциированных ЗНО составило 109 510 случаев, из них 32 080 – среди мужчин и 77 430 – среди женщин. Если экстраполировать методику по оценке вовлеченности ВПЧ в возникновение патологических изменений [30], примененную в данной работе, на более свежие эпидемиологические данные [31], то, по оценочным данным, в 2023 г. число ВПЧ-ассоциированных случаев ЗНО среди мужчин и женщин в России составило 24 951, в Московской области – 1 292 случая (табл. 1), часть из которых можно было предотвратить при проведении массовой профилактики путем вакцинации подростков. Злокачественные ВПЧ-ассоциированные новообразования еще характеризуются высокой летальностью и, кроме того, приводят к поражению органов репродуктивной системы, влекут за собой потерю репродуктивной способности.

Для снижения бремени ВПЧ-ассоциированных заболеваний, в том числе ЗНО, разработана специ-

Таблица 1

**Расчетное ежегодное число случаев заболеваний ВПЧ-ассоциированными ЗНО в РФ и Московской области за 2007–2016 гг. [29] и 2023 г. (собственные расчеты)**

Заболевание	Потенциальная доля ВПЧ-ассоциированных случаев, % [30]	Российская Федерация				Московская область	
		За период 2007–2016 гг. [29]		За период 2023 г. [31] (расчетное значение)		За период 2023 г. [31] (расчетное значение)	
		Среднегодовое число случаев ЗНО	Число ВПЧ-ассоциированных случаев	Число случаев ЗНО	Число ВПЧ-ассоциированных случаев	Число случаев ЗНО	Число ВПЧ-ассоциированных случаев
РШМ	100	15 166	15 166	16 356	16 356	924	924
Рак ануса и анального канала	88	842	741	1059	932	46	41
Рак вульвы	43	1 858	799	2185	940	106	46
Рак влагалища	70	441	309	538	377	35	25
Рак полового члена	50	502	251	665	333	37	19
Рак головы и шеи (полость рта, глотка, гортань)	25	21 119	5280	24 052	6 013	947	237

фическая профилактика ВПЧ-инфекции, а именно вакцинация [32 – 36]. В Глобальном плане действий Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по профилактике неинфекционных заболеваний и борьбе с ними на 2013 – 2020 гг. вакцинация против ВПЧ и скрининг на рак шейки матки отнесены к «решениям, оптимальным по затратам» [37]. Вакцинация и скрининг входят в составленный ВОЗ перечень медико-санитарных мероприятий, рекомендуемых для включения в национальные планы в области здравоохранения [38].

Вакцинация против ВПЧ является самым эффективным мероприятием длительного действия, снижающим риск развития ВПЧ-ассоциированных ЗНО. Имеются убедительные доказательства того, что высокий уровень охвата вакцинацией против ВПЧ приводит к образованию популяционного иммунитета, защищающего непривитых людей, что еще больше усиливает защитный эффект для населения [38, 39]. Недавние модели показали, что гендерно-нейтральный подход к вакцинации более эффективен там, где охват вакцинацией умеренный или низкий [40, 41]. При вакцинации только девочек мужчины получают косвенную пользу посредством коллективной защиты, но остаются в группе риска рака, связанного с ВПЧ. Вакцинация лиц обоего пола не только обеспечивает защиту мальчиков, но и дает возможность усилить коллективный иммунитет [42].

Первая вакцина для профилактики заболеваний, связанных с ВПЧ, была зарегистрирована в 2006 г. К настоящему времени в мире зарегистрированы 7 профилактических вакцин против ВПЧ 3 типов: 3 двухвалентные (против ВПЧ типов 16 и 18), 3 четырехвалентные (против ВПЧ типов 6, 11, 16 и 18) и девятивалентная (против ВПЧ типов 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 и 58). 5 марта 2025 г. на территории России была зарегистрирована отечественная четырехвалентная вакцина (против ВПЧ типов 6, 11, 16 и 18) пока только для взрослых лиц обоего пола 18 – 45 лет, клиническое исследование с участием здоровых детей в возрасте 9 – 17 лет было завершено в августе 2025 г., ожидаются изменения в инструкции по применению. Большинство вакцин предназначено для введения, если это возможно, до начала половой жизни, то есть до первого контакта с ВПЧ. Все вакцины изготовлены с применением технологии на основе рекомбинантной ДНК и клеточных культур

из очищенного структурного белка L1, который самостоятельно собирается, формируя типоспецифические пустые оболочки ВПЧ, называемые вирусоподобными частицами (VLP). Вакцины не содержат вирусных ДНК и живых биологических продуктов, поэтому инфицирование вирусом при вакцинации исключено.

Программы вакцинации против ВПЧ успешно внедрены во многих странах мира, причем их количество ежегодно растет. К концу 2019 г. рутинная вакцинация против ВПЧ проводилась в 106 странах, к середине 2020 г. вакцинация против ВПЧ была внедрена в национальные календари 131 страны, треть государств в их числе использовала принцип гендерно-нейтральной вакцинации. А по состоянию на декабрь 2025 г.<sup>1</sup> уже 156 стран включили вакцинацию против ВПЧ в национальные программы иммунизации, в 85 из них проводится вакцинация девочек и мальчиков [43 – 51].

В настоящее время вакцинация против ВПЧ не включена в национальный календарь профилактических прививок в России, однако внедрена в региональные программы иммунизации в некоторых субъектах (г. Москва, Московская область, Свердловская область, г. Санкт-Петербург, Ханты-Мансийский автономный округ, Республика Удмуртия, Новосибирская и Челябинская области и др.) [44, 52 – 54]. В отдельных регионах, например, в г. Москве, с 2011 г. вакцинация против ВПЧ включена в региональный календарь профилактических прививок [54]. По состоянию на декабрь 2025 г. более чем в 40 регионах действуют региональные программы профилактики ВПЧ-ассоциированных заболеваний, при этом в 13 регионах проводится вакцинация девочек и мальчиков.

В рамках региональных программ вакцинация с целью профилактики проводится детям различного возраста и пола. Например, девочкам в 12 – 13 лет в Московской области (2008 – 2013 гг.) [55], в 11 – 14 лет – в г. Санкт-Петербурге (2012 – 2014 гг.), а в 2015 – 2018 гг. возраст вакцинируемых девочек был увеличен до 17 лет [53], девочкам в 12 лет в Свердловской области<sup>2</sup>. Контингент лиц, подлежащих вакцинации против ВПЧ-инфекции, например, в Челябинской области, шире: прививают девочек и мальчиков 12 лет<sup>3</sup>.

Передовым регионом РФ по вакцинопрофилактике РШМ является Московская область, где за время вакцинации с 2008 г. привито уже более

<sup>1</sup> Всемирная организация здравоохранения. URL: <https://app.powerbi.com/view?r=eyJrIjoibNDIxZTFkZGUtMDQ1Ny00MDZkLT-hiZDktYWFIYTdkOGU2NDcwIiwidCI6ImY2MTBjMGI3LWJkMjQtNGlzM04MTBiLTNkYzI4MGFmYjU5MCIsImMiOiJh9> (по состоянию на 17 июля 2025 г. на сайте). Дата последнего доступа 10.12.2025.

<sup>2</sup> Приказ Министерства здравоохранения Свердловской области № 870-п от 22.04.22 «Об организации вакцинации населения Свердловской области против вируса папилломы человека».

<sup>3</sup> Приказ Министерства здравоохранения Челябинской области № 721 от 01.11.2024 «Об организации и проведении мероприятий по вакцинации против папилломавирусной инфекции среди детского населения Челябинской области в 2024 – 2025 гг.».



нескольких десятков тысяч девочек и женщин, получены первые положительные результаты по снижению заболеваемости АБ, а также наметилась аналогичная тенденция в заболеваемости РШМ у молодых женщин [56, 57]. В работе Краснопольского В.И. и др. [58] были впервые представлены данные по ВПЧ-ассоциированным ЗНО и предраковым заболеваниям шейки матки в Московской области в сравнении с показателями РФ, а также данные по смертности от ЗНО, ассоциированных с ВПЧ. В результате проводимой областной программы вакцинопрофилактики было отмечено снижение заболеваемости ВПЧ-ассоциированным РШМ с 20,2 на 100 тыс. населения в 2015 г. до 18,9 на 100 тыс. населения в 2021 г. Стоит отметить также снижение количества пациенток с РШМ в возрасте 15–24 лет, в последние годы статистические показатели достигли нулевых значений [59]. За 15-летний период программы было отмечено стойкое снижение заболеваемости АБ у пациенток, которая в 2021 г. достигла значения 1,8 на 100 тыс. девочек по сравнению с 127,2 на 100 тыс. в 2009 г. [57, 60].

Таким образом, в настоящее время уже имеется практический опыт проведения вакцинопрофилактики ВПЧ на региональном уровне, демонстрирующий неоспоримую клиническую эффективность таких мер для системы общественного здоровья. Однако необходимо учитывать также экономическую сторону вопроса, в частности, влияние на бюджет региона таких проводимых мероприятий, снижение социально-экономического ущерба через призму ВПЧ-ассоциированных заболеваний с учетом региональных особенностей и актуальных эпидемиологических данных.

**Цель исследования** — провести фармакоэкономическую оценку проведения вакцинации подростков обоего пола в возрасте 12 лет против ВПЧ с использованием четырехвалентной вакцины на примере Московской области.

#### **Задачи исследования:**

1. Провести поиск и анализ научных публикаций о влиянии ВПЧ на развитие доброкачественных и злокачественных заболеваний у детей, подростков, женщин и мужчин, а также по клинической эффективности и безопасности применения четырехвалентной вакцины против ВПЧ (типов 6, 11, 16, 18).

2. На основе анализа статистических данных и обобщения литературных источников определить размер популяции подростков (мальчиков и девочек) 12 лет для проведения гендерно-нейтральной вакцинации против ВПЧ на территории Московской области.

3. Разработать модель для оценки эффективности проведения вакцинопрофилактики ВПЧ у подростков 12 лет обоего пола.

4. Осуществить анализ прямых и непрямых затрат, связанных с ВПЧ-ассоциированными заболеваниями.

5. Провести анализ расходов системы здравоохранения на терапию ВПЧ-ассоциированных заболеваний с учетом текущей и моделируемой практики проведения вакцинации подростков 12 лет на территории Московской области.

#### **Материалы и методы исследования**

На первом этапе исследования был проведен обзор литературы в доступных источниках (Кокрановская библиотека, электронная база данных Medline, российская научная электронная библиотека eLIBRARY.ru). Литературный поиск был выполнен в июле 2024 г. по нескольким ключевым словам: «ВПЧ», «Эпидемиология», «ВПЧ-ассоциированные заболевания», «Вакцинация», «Гендерно-нейтральный подход». Данные, обнаруженные в ходе поиска литературы, легли в основу разрабатываемой модели. Проведенный анализ литературы позволил выявить основные тенденции в проведении фармакоэкономической оценки вакцинопрофилактики ВПЧ на территории России, демонстрируя пути имплементации подходов на федеральном уровне к региональным системам здравоохранения.

Размер когорты подростков 12 лет (девочки и мальчики) на уровне Московской области определялся на основании официальных статистических данных о численности населения по состоянию на 1 января 2024 г. Федеральной службы государственной статистики (Росстат)<sup>4</sup>. В качестве допущения было принято, что полный курс вакцинации получают 90% подростков в возрасте 12 лет, так как данный уровень охвата соответствует целевым показателям Глобальной стратегии ВОЗ [37, 38]. Таким образом, размер когорты для вакцинации составил 91 924 чел.

Анализ проводился с применением марковского моделирования на 100 тыс. девочек и мальчиков. Рассматривали 2 сценария — без проведения вакцинации и при проведении вакцинации с использованием четырехвалентной вакцины против ВПЧ. Продолжительность марковского цикла составила 1 год. Анализ проводился на период дожития 12-летних подростков обоего пола.

В рамках моделирования рассматривались следующие нозологические формы — РШМ (код по Международной классификации болезней 10-го пересмотра — МКБ-10 C53), рак анального канала

<sup>4</sup> Федеральная служба государственной статистики (Росстат). Численность населения Российской Федерации по полу и возрасту на 1 января 2024 г. (статистический бюллетень). <https://rosstat.gov.ru/folder/11110/document/13284>

(код по МКБ-10 C21), рак вульвы (код по МКБ-10 C51) и рак влагалища (код по МКБ-10 C52). В модели было заложено, что в когорте детей, начиная с 12-летнего возраста, возможно развитие любого из рассматриваемых ВПЧ-ассоциированных ЗНО, при развитии которого возможно наступление летального исхода. Показатели по возрастной заболеваемости и летальности соответствовали опубликованным российским и зарубежным данным (зарубежные данные использовались в случае отсутствия опубликованных отечественных данных) [31, 61–63]. Данные об уровне заболеваемости раком анального канала в РФ в опубликованных отечественных источниках отсутствуют, в связи с этим была экстраполирована частота рака анального канала (код по МКБ-10 C21) в структуре заболеваемости ЗНО прямой кишки, ректосигмоидного соединения, ануса (код по МКБ-10 C19–21) — 3,2% [28]. Также в рамках моделирования учитывалась общая смертность среди рассматриваемых возрастных групп, не связанная с ВПЧ-ассоциированными заболеваниями ([www.who.int](http://www.who.int)).

В моделирование были включены данные о заболеваемости АБ у лиц старше 18 лет, уровень заболеваемости АБ в России составил 17,0 на 100 тыс. населения в 2021 г. [64]. С учетом имеющихся в открытом доступе данных об уровне заболеваемости АБ в России только за 2021 г. без по возрасту распределения [64] и относительно благоприятного прогноза (отсутствие влияния на смертность) было принято решение не включать данное ВПЧ-ассоциированное заболевание в базовый вариант модели, а рассмотреть его отдельно только в рамках анализа расходов системы здравоохранения.

При моделировании рассматривался двухдозовый режим вакцинации против ВПЧ подростков в возрасте 12 лет с учетом гендерно-нейтрального подхода — вакцинации будут подлежать мальчики и девочки, расчетная эффективность вакцинации в отношении РШМ, рака вульвы, рака влагалища и рака анального канала соответствовала ранее опубликованным данным — 68,0%, 14,2%, 44,3%, 69,4% соответственно [65, 66]. В отношении АБ в рамках моделирования предполагали, что при вакцинации 2 дозами риск их возникновения снижается на 93% [67, 68]. Было сделано допущение, что эффект проводимой вакцинации сохраняется на протяжении всей жизни и с учетом гендерно-нейтрального подхода будет развиваться популяционный эффект (заболеваемость у мужчин при вакцинации девочек снижается на 10% [69]).

Таким образом, построенная модель позволила определить количество случаев развития

ВПЧ-ассоциированных ЗНО и смерти от них, количество случаев АБ на 100 тыс. населения с учетом горизонта моделирования для конкретного региона (Московская область). На основании этих данных определялось относительное снижение риска их развития при вакцинации, данное значение использовалось для определения количества предотвращенных случаев заболевания и смерти от ВПЧ-ассоциированных ЗНО путем вакцинации с учетом реальных эпидемиологических данных в регионе. Коэффициент относительного снижения риска развития ВПЧ-ассоциированного ЗНО и наступления смертельного исхода от него определялся путем деления количества предотвращенных случаев на количество случаев при отсутствии вакцинации.

Проводилось сравнение ущерба от ВПЧ-ассоциированных онкологических заболеваний (случаи заболевания и летальные случаи) и предполагаемых затрат на вакцинацию против ВПЧ подростков 12 лет (девочек и мальчиков) для предотвращения этих летальных случаев с учетом актуальных эпидемиологических данных.

На следующем этапе проводился непосредственно фармакоэкономический анализ, который подразумевает под собой соотнесение полученного результата лечения, профилактики, диагностики с затраченными ресурсами в условиях системы здравоохранения, в которой они оцениваются. В связи с этим полнота и правильность учтенных затрат оказывают непосредственное влияние на результат фармакоэкономического исследования, порой меняя его на противоположный [70, 71].

Перечень затрат, учитываемых при проведении анализа, определяется позицией исследования (экономическими интересами плательщика). Позиция исследования должна отражать интересы целевой аудитории [71]. В рамках настоящей работы проводилась оценка с позиции общества и государства — учитывались прямые и непрямые затраты.

Сначала проводилась оценка затрат на проведение вакцинопрофилактики ВПЧ. Для этого был проведен анализ стоимости 1 упаковки четырехвалентной вакцины за 5-летний период (2020–2024 гг.) на территории Московской области по данным Единой информационной системы в сфере закупок<sup>5</sup>. За указанный период на территории региона было закуплено более 48 000 упаковок такой вакцины, среднегодовое количество упаковок составило 9700 шт. За 5-летний период отмечался рост стоимости 1 упаковки на 19,1% (среднегодовое увеличение составило 5%) при средней стоимости 7 878,09 руб. Для более высокой актуализа-

<sup>5</sup> <https://zakupki.gov.ru/epz/main/public/home.html>

ции расчетов и отражения текущей ситуации затрат на вакцинацию были использованы данные по средней стоимости 1 дозы вакцины против ВПЧ в 2024 г. (8 349,33 руб.).

При оценке затрат на 1 подростка, подлежащего вакцинации против ВПЧ, был использован подход с использованием двухдозового режима, при этом перед каждой вакцинацией предполагалось проведение осмотра педиатром в амбулаторно-поликлинических условиях. Затраты на 1 осмотр педиатром рассчитывались на основании среднего норматива финансовых затрат на 1 посещение с иными целями в амбулаторных условиях за счет средств обязательного медицинского страхования (ОМС) — 414,00 руб.<sup>6</sup>

Таким образом, с учетом рекомендуемой схемы вакцинации, затраты на 1 подростка составляют 17 526,66 руб. При вакцинации всей когорты 91 924 подростков 12 лет (девочки и мальчики) при условии 90% охвата суммарные затраты составят 1,6 млрд руб.

В рамках моделирования определялись затраты на проведение вакцинопрофилактики ВПЧ с позиции оценки предотвращенного количества смертей. Для этого определялись затраты на вакцинацию необходимого числа подростков 12 лет (девочки и мальчики) для предотвращения 1 летального случая от ВПЧ-ассоциированных ЗНО с последующим определением итоговых затрат на вакцинацию для предотвращения суммарного числа летальных случаев от ВПЧ-ассоциированных ЗНО с учетом реальных эпидемиологических данных.

Для оценки прямых медицинских затрат на терапию пациентов с наиболее распространенными ВПЧ-ассоциированными заболеваниями рассчитывали расходы на стационарное лечение на основании норматива финансовых затрат на 1 случай лечения в условиях круглосуточного или дневного стационара за счет средств ОМС согласно Территориальной программе государственных гарантий на 2024 г. (далее ППГ) с учетом Методических рекомендаций по способам оплаты медицинской помощи за счет средств ОМС Федерального фонда ОМС и методических рекомендаций Центра экспертизы и контроля качества медицинской помощи. В качестве допущения было принято, что затраты на 1 случай лечения ВПЧ-ассоциированного заболевания равны затратам на 1 случай оказания специализированной медицинской помощи в стационарных условиях (круглосуточный или дневной стационар). Такое допущение было принято

в связи с недостаточностью данных из открытых источников о среднем количестве госпитализаций на 1 случай лечения ВПЧ-ассоциированного заболевания.

На основании определенного нами перечня кодов МКБ-10 для ВПЧ-ассоциированных заболеваний были определены соответствующие клинико-статистические группы (КСГ), для которых был определен коэффициент затратноёмкости (КЗ). Для оценки прямых медицинских затрат на терапию АБ были проанализированы рекомендованные подходы к лечению (консервативные и хирургические)<sup>7</sup>, исходя из которых, был определен перечень медицинских услуг, наиболее подходящих для терапии данного заболевания, с соответствующими КСГ, для которых был определен КЗ.

Расчеты для стационарной помощи осуществлялись по следующей формуле:

$$C = H \times K3 \times PK,$$

где  $C$  — средняя стоимость законченного случая госпитализации, включённого в КСГ, в медицинских организациях (их структурных подразделениях), оказывающих медицинскую помощь в стационарных условиях за счёт средств ОМС;

$H$  — средний норматив финансовых затрат на 1 случай госпитализации в медицинских организациях (их структурных подразделениях), оказывающих медицинскую помощь в стационарных условиях за счёт средств ОМС;

$K3$  — коэффициент затратноёмкости КСГ, к которой отнесён данный случай госпитализации;

$PK$  — поправочный коэффициент, отражающий нижний уровень базовой ставки от норматива финансовых затрат, установленного ППГ (для круглосуточно стационара — 0,65 и для дневного стационара — 0,6).

Стоимость 1 случая госпитализации по КСГ, в составе которых ППГ установлена доля заработной платы и прочих расходов, определялась с ее учетом согласно Методическим рекомендациям по способам оплаты медицинской помощи за счёт средств ОМС Федерального фонда ОМС.

Для Московской области расчет затрат на оказание стационарной помощи осуществлялся с учетом размера базовой ставки для круглосуточного стационара — 29 600,11 руб. и для дневного стационара — 16 939,42 руб. с учетом коэффициента дифференциации в значении 1,057<sup>8,9</sup>.

Среднее значение затрат на 1 случай лечения ВПЧ-ассоциированного ЗНО составило

<sup>6</sup> Тарифное соглашение по реализации Московской областной программы обязательного медицинского страхования на 2024 г., 31.01.2024 (в ред. от 08.08.2024), Приложение 6а.

<sup>7</sup> Клинические рекомендации «Аногенитальные (венерические) бородавки». 2024 г. Одобрено Научно-практическим советом Минздрава РФ ([https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/204\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/204_2)).

170 042,83 руб. и на 1 случай лечения АБ — 30 178,33 руб.

При расчетах потерь ввиду неосуществления одним взрослым гражданином трудовой деятельности (непрямые затраты) учитывался размер валового внутреннего продукта (ВВП) на душу населения трудоспособного возраста — 1 437 498,4 руб., так как было сделано допущение, что при развитии ВПЧ-ассоциированного ЗНО человек не может в полной мере осуществлять свою трудовую деятельность (временная утрата трудоспособности) или по причине наступления смерти (недополученный государством доход в виде ВВП за 10 лет трудовой деятельности)<sup>10</sup>. При расчетах учитывали, что, по данным Росстата, средняя величина заработной платы женщин составляет в РФ 72,5% от заработной платы мужчин<sup>11</sup>. При расчете потерь ВВП в связи с временной утратой трудоспособности учитывался каждый случай развития ВПЧ-ассоциированного ЗНО, было принято допущение, что при прохождении стационарного лечения пациент утрачивает свою трудоспособность. При расчете не прямых затрат, связанных с наступлением смерти от ВПЧ-ассоциированного ЗНО, учитывался тот факт, что основная доля смертельных исходов приходится на женщин (почти 100%). В связи с этим производился расчет числа летальных случаев от ВПЧ-ассоциированных ЗНО в каждом возрастном диапазоне, начиная с 30 лет, с учетом горизонта исследования (на период дожития 12-летних подростков) — 30—34 года, 35—39 лет, 40—44 года и т.д. Потери ВВП от летальных случаев рассчитывались для каждого отдельно взятого возрастного диапазона с учетом уровня занятости женщин в осуществлении трудовой деятельности и доли производимого ВВП, приходящегося на данную возрастную группу. Было принято допущение о расчете потерь ВВП в связи с наступлением каждого летального исхода с горизонтом 10 лет.

С практической точки зрения, на заключительном этапе исследования был проведен сравнительный анализ расходов системы здравоохранения Московской области, в рамках которого сравнивались прямые медицинские затраты на рассматриваемые ВПЧ-ассоциированные заболевания в рамках текущей практики (без вакцинации) и моделируемой практики (гендерно-нейтральная

вакцинация подростков 12 лет) без учета затрат на проведение вакцинопрофилактики.

Анализ осуществляли без дисконтирования.

### Результаты исследования

Построенная фармакоэкономическая модель позволила определить количество случаев заболевания и смерти от ВПЧ-ассоциированных заболеваний при проведении вакцинации и без нее (табл. 2). По результатам моделирования на 100 тыс. 12-летних девочек и мальчиков на период их дожития в рамках текущего сценария (без вакцинации) суммарное число случаев ВПЧ-ассоциированных заболеваний составило 1648 ЗНО и 2043 АБ и 509 летальных исходов от ВПЧ-ассоциированных ЗНО. При проведении вакцинации можно будет предотвратить 1008 случаев развития новых ВПЧ-ассоциированных ЗНО и 303 смерти от них, а также 1907 новых случаев развития АБ.

При гендерно-нейтральном подходе количество подростков 12 лет, которое нужно вакцинировать для предотвращения 1 летального исхода от ВПЧ-ассоциированных ЗНО, составляет 330 чел. В таком случае при отсутствии дисконтирования затраты на вакцинацию для предотвращения 1 летального исхода от ВПЧ-ассоциированных ЗНО составят 5 779 904,97 руб.

С учетом актуальных данных заболеваемости и летальности (по состоянию на 2023 г.), если бы ранее была проведена гендерно-нейтральная вакцинация подростков в 12-летнем возрасте, то в 2023 г. можно было бы сохранить 212 жизней из 381 случая смертей от ВПЧ-ассоциированных ЗНО, при этом размер предотвращаемого экономического ущерба с учетом прямых медицинских затрат на лечение ВПЧ-ассоциированных ЗНО, затрат в связи с временной нетрудоспособностью и недополученного ВВП в связи с летальным исходом за 10 лет составил бы 2,897 млрд руб. А при сопоставлении с затратами на вакцинацию в подростковом возрасте (1,225 млрд руб.) можно говорить об экономии в размере 1,671 млрд руб., или 57,7%. При этом вакцинация позволит предотвратить, помимо летальных случаев, еще и 594 новых случая заболевания РШМ, 141 случай других ВПЧ-ассоциированных онкологических заболеваний (рака вульвы и влагалища, рака анального канала).

<sup>8</sup> Постановление Правительства Российской Федерации от 05.05.2012 № 462 «О порядке распределения, предоставления и расходования субвенций из бюджета Федерального фонда обязательного медицинского страхования бюджетам территориальных фондов обязательного медицинского страхования на осуществление переданных органам государственной власти субъектов Российской Федерации полномочий Российской Федерации в сфере обязательного медицинского страхования».

<sup>9</sup> Тарифное соглашение по реализации Московской областной программы обязательного медицинского страхования на 2024 г., 31.01.2024 (в ред. от 08.08.2024).

<sup>10</sup> Методические рекомендации по расчету затрат при проведении клинико-экономических исследований лекарственных препаратов. Утверждены приказом ФГБУ «ЦЭКМП» Минздрава России от 29 декабря 2017 г. №185-од. Москва, 2017 г. 24 с.

<sup>11</sup> [https://rosstat.gov.ru/labour\\_costs](https://rosstat.gov.ru/labour_costs)



Таблица 2

**Результаты моделирования влияния вакцинации 100 тыс. 12-летних подростков (девочки и мальчики) на число случаев заболевания и летальных исходов от ВПЧ-ассоциированных ЗНО на период их дожития**

Параметр	Без вакцинации	С вакцинацией	Предотвращено при вакцинации
<i>Количество случаев заболевания ВПЧ-ассоциированными заболеваниями на 100 тыс. чел.</i>			
Случаи РШМ	1299	416	883
Случаи рака вульвы	185	159	26
Случаи рака влагалища	67	37	30
Случаи рака анального канала	97	28	69
Случаи АБ	2043	136	1907
<i>Количество случаев смерти от ВПЧ-ассоциированных ЗНО на 100 тыс. чел.</i>			
Случаи смерти от РШМ	420	135	285
Случаи смерти от рака вульвы и влагалища	89	71	18
Случаи смерти от рака анального канала	1	0	1

Естественно, следует принять во внимание, что рассматриваемые эффекты от проведения вакцинации были получены в ходе моделирования на период дожития 12-летних подростков, и как клинический, так и экономический эффекты максимально проявляются через достаточно отдаленный промежуток времени после вакцинации.

Отдельно для детальной оценки влияния проведения вакцинопрофилактики ВПЧ на бюджет региона был проведен сравнительный анализ расходов системы здравоохранения с учетом только прямых медицинских затрат (табл. 3). Как видно из таблицы 3, с учетом результатов моделирования на когорту 100 тыс. 12-летних девочек и мальчиков на период их дожития в рамках текущей практики (без вакцинации) суммарные прямые медицинские затраты на терапию ВПЧ-ассоциированных заболеваний составляют 341,9 млн руб., в рамках моделируемой практики (с вакцинацией) — 112,9 млн руб. Разница составляет 228,95 млн руб., или 67%.

### Обсуждение

Настоящая работа является не единственным примером фармакоэкономической оценки проведения вакцинопрофилактики ВПЧ у подростков с учетом гендерно-нейтрального подхода [66], однако в настоящем исследовании была проведена детальная оценка вакцинации на региональном уровне — на примере Московской области. Данный регион является передовым в России в отношении вакцинопрофилактики ВПЧ, накоплен значительный практический опыт применения четырехвалентной вакцины против ВПЧ у девочек с положительными результатами [55–60]. В связи с этим важно было оценить с фармакоэкономической точки зрения эффект вакцинации как девочек, так и мальчиков.

Настоящая работа была выполнена с несколькими допущениями. В рамках работы был использован метод моделирования с учетом ранее опубликованных данных [66], использование ко-

Таблица 3

**Сравнительный анализ расходов системы здравоохранения Московской области на лечение ВПЧ-ассоциированных заболеваний**

Количество случаев заболевания на 100 тыс. чел.	Без вакцинации		С вакцинацией	
	Случаи	Затраты, руб.	Случаи	Затраты, руб.
РШМ	1299	220 885 636,97 Р	416	70 737 817,54 Р
Рак вульвы	185	31 457 923,66 Р	159	27 036 810,07 Р
Рак влагалища	67	11 392 869,65 Р	37	6 291 584,73 Р
Рак анального канала	97	16 494 154,57 Р	28	4 761 199,26 Р
АБ	2043	61 654 337,06 Р	136	4 104 253,47 Р
Итого	3691	341 884 921,92 Р	776	112 931 665,07 Р
Разница, руб.	228 953 256,86 Р, или 67,0%			

Результаты приведены без учета дисконтирования

того обусловлено недостаточным количеством эпидемиологических данных в открытых источниках. В настоящее время не ведется прицельный учет всех ВПЧ-ассоциированных заболеваний и, возможно, в реальной практике ущерб от данной инфекции отличается от тех цифр, которые мы получили.

При оценке затрат на лечение ВПЧ-ассоциированных заболеваний (ЗНО и АБ) было рассчитано среднее значение стоимости 1 случая лечения, однако в реальной практике в рамках терапии как ЗНО, так и АБ в течение 1 года может быть больше, чем 1 обращение за специализированной медицинской помощью в круглосуточный или дневной стационар. Но с учетом того, что в исследование было включено 5 различных ВПЧ-ассоциированных заболеваний как у мужчин, так и у женщин, для которых в открытом доступе не было обнаружено сведений о среднем количестве госпитализаций в течение года в рамках лечения 1 случая заболевания, такой подход оправдан.

Существенным ограничением является то, что в рамках настоящей работы не применялось дисконтирование, что могло оказать значительное влияние на рассчитанный уровень затрат на предотвращение 1 летального исхода и привести к завышению общего объема предотвращенных затрат.

Полученные нами данные могут не в полной степени отражать уровень экономического бремени от ВПЧ-ассоциированных заболеваний. Это выявляет необходимость более детальной оценки экономического бремени ВПЧ-ассоциированных заболеваний с учетом данных реальной клинической практики как на федеральном, так и на региональном уровнях.

Стоит отметить, что разработанный нами калькулятор позволяет оценить влияние изменения значений различных входных параметров моделирования (так называемый анализ чувствительности), однако в рамках настоящей публикации отдельно результаты анализа чувствительности не приводились, что может быть расценено как ограничение исследования.

### Заключение

На основании анализа официальных статистических данных было установлено, что размер когорты подростков 12 лет (девочки и мальчики) для проведения двухдозовой вакцинации против ВПЧ составит 91 924 чел. на уровне Московской области, для вакцинации которой при условии 90% охвата суммарные затраты составят 1,6 млрд руб.

На уровне Московской области по результатам моделирования на 100 тыс. 12-летних девочек и мальчиков на период их дожития в рамках текущего сценария (без вакцинации) суммарное

число случаев ВПЧ-ассоциированных заболеваний составит 1648 ЗНО и 2043 АБ, суммарное число летальных исходов от ВПЧ-ассоциированных ЗНО — 509. При проведении вакцинации суммарное число случаев ВПЧ-ассоциированных заболеваний составит 640 ЗНО и 136 АБ, суммарное число летальных исходов от ВПЧ-ассоциированных ЗНО — 206. То есть проведение вакцинации позволит предотвратить 1008 случаев развития новых ВПЧ-ассоциированных ЗНО и 303 смерти от них, а также 1907 новых случаев АБ.

При гендерно-нейтральном подходе количество подростков 12 лет, которое нужно вакцинировать для предотвращения 1 летального исхода от ВПЧ-ассоциированных ЗНО, составляет 330 чел. Затраты на вакцинацию для предотвращения 1 летального исхода от ВПЧ-ассоциированных ЗНО с учетом принятых допущений составят 5,8 млн руб.

С учетом заболеваемости и летальности от ВПЧ-ассоциированных ЗНО в Московской области, если бы в 12-летнем возрасте была проведена гендерно-нейтральная вакцинация подростков, в 2023 г. можно было бы сохранить 212 жизней из 381 случая смертей от ВПЧ-ассоциированных ЗНО, при этом размер предотвращенного экономического ущерба с учетом прямых и косвенных затрат составил бы 2,897 млрд руб., что при сопоставлении с затратами на вакцинацию дает экономию в размере 1,671 млрд руб., или 57,7%.

Сравнительный анализ расходов системы здравоохранения Московской области на лечение ВПЧ-ассоциированных заболеваний с учетом только прямых медицинских затрат (без учета затрат на проведение вакцинации) демонстрирует, что разница между текущей и моделируемой практиками составляет 228,9 млн руб., или 67,0% на уровне региона.

### Конфликт интересов

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

### Литература

1. Привалова Т.Е., Суровцева О.В., Андриянов Д.В. Преимущества гендерно-нейтральной стратегии вакцинации для профилактики ВПЧ-ассоциированных заболеваний и искоренения ВПЧ-инфекции в целом. Актуальное состояние вакцинации против ВПЧ в мире. Педиатрическая фармакология. 2021;18(3):239–244. doi: 10.15690/pf.v18i3.2285
2. Harden ME, Munger K. Human papillomavirus molecular biology. Mutat Res Rev Mutat Res. 2017;772:3–12. doi:10.1016/j.mrrev.2016.07.002
3. Bacaj P, Burch D. Human Papillomavirus Infection of the Skin. Arch Pathol Lab Med. 2018;142(6):700–705. doi:10.5858/arpa.2017-0572-RA
4. Luria L, Cardoza-Favarato G. Human Papillomavirus. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; January 24, 2021. Available online: <https://www.statpearls.com/ArticleLibrary/viewarticle/23034>. Accessed on July 6, 2024.

5. Steinbach A, Riemer AB. Immune evasion mechanisms of human papillomavirus: An update. *Int J Cancer*. 2018;142(2):224–229. doi: 10.1002/ijc.31027
6. Egawa N, Egawa K, Griffin H, Doorbar J. Human Papillomaviruses; Epithelial Tropisms, and the Development of Neoplasia. *Viruses*. 2015;7(7):3863–3890. doi: 10.3390/v7072802
7. Bravo IG, Féllez-Sánchez M. Papillomaviruses: Viral evolution, cancer and evolutionary medicine. *Evol Med Public Health*. 2015;2015(1):32–51. doi: 10.1093/emph/eov003
8. Nunes EM, Talpe-Nunes V, Sicheo L. Epidemiology and biology of cutaneous human papillomavirus. *Clinics (Sao Paulo)*. 2018;73(Suppl 1):e489s. doi: 10.6061/clinics/2018/e489s
9. Egawa N, Doorbar J. The low-risk papillomaviruses. *Virus Res*. 2017;231:119–127. doi: 10.1016/j.virusres.2016.12.017
10. Papillomavirus Episteme (PaVE): A resource of the Bioinformatics and Computational Biosciences Branch at the National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) Office of Cyber Infrastructure and Computational Biology. Available online: <https://pave.niaid.nih.gov>.
11. Kobayashi K, Hisamatsu K, Suzui N, Hara A, Tomita H, Miyazaki T. A Review of HPV-Related Head and Neck Cancer. *J Clin Med*. 2018;7(9):241. doi: 10.3390/jcm7090241
12. Timbang MR, Sim MW, Bewley AF, Farwell DG, Mantravadi A, Moore MG. HPV-related oropharyngeal cancer: a review on burden of the disease and opportunities for prevention and early detection. *Hum Vaccin Immunother*. 2019;15(7–8):1920–1928. doi:10.1080/21645515.2019.1600985
13. Spence T, Bruce J, Yip KW, Liu FF. HPV Associated Head and Neck Cancer. *Cancers (Basel)*. 2016;8(8):75. doi: 10.3390/cancers8080075
14. Bratman SV, Bruce JP, O'Sullivan B, et al. Human Papillomavirus Genotype Association With Survival in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *JAMA Oncol*. 2016;2(6):823–826. doi: 10.1001/jamaoncol.2015.6587
15. Wittekindt C, Wagner S, Sharma SJ, et al. HPV – A different view on Head and Neck Cancer. *Laryngorhinootologie*. 2018;97(S 01):S48–S113. doi: 10.1055/s-0043-121596
16. Stratton KL, Culkin DJ. A Contemporary Review of HPV and Penile Cancer. *Oncology (Williston Park)*. 2016;30(3):245–249.
17. Berman TA, Schiller JT. Human papillomavirus in cervical cancer and oropharyngeal cancer: One cause, two diseases. *Cancer*. 2017;123(12):2219–2229. doi: 10.1002/cncr.30588
18. Ilboudo M, Zohoncon TM, Traore IMA, et al. Implication of low risk human papillomaviruses, HPV6 and HPV11 in laryngeal papillomatosis in Burkina Faso. *Am J Otolaryngol*. 2019;40(3):368–371. doi: 10.1016/j.amjoto.2019.02.003
19. Зароченцева Н. В., Трушина О. И., Новикова Е.Г. и др. Вакцинация против ВПЧ: теоретические аспекты и практические результаты профилактики рака шейки матки. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2019; 18 (6): 98–108. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-6-98-108>.
20. Bruni L, Albero G, Serrano B, Mena M, Gómez D, Muñoz J, Bosch FX, de Sanjosé S. ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in the World.
21. National Cancer Institute. The Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER). Available online: <https://seer.cancer.gov/statistics>.
22. World Health Organization International Agency for Research on Cancer. Global Cancer Observatory. Available online: <https://gco.iarc.fr>.
23. Van Dyne EA, Henley SJ, Saraiya M, Thomas CC, Markowitz LE, Benard VB. Trends in Human Papillomavirus-Associated Cancers – United States, 1999–2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2018;67(33):918–924. doi: 10.15585/mmwr.mm6733a2
24. Ferlay J, Laversanne M, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Soerjomataram I, Bray F (2024). Global Cancer Observatory: Cancer Tomorrow (version 1.1). Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Available from: <https://gco.iarc.who.int/tomorrow>
25. Баранов А.А., Плакида А.В., Намазова-Баранова Л.С., Семёнов М.А., Илюшина О.В., Гурецкий Е.В., Федосеенко М.В., Рудакова А.В. Анализ экономического и социально-демографического бремени ВПЧ-ассоциированных заболеваний и экономической эффективности вакцинации против ВПЧ в России. *Педиатрическая фармакология*. 2019;16(2):101–110. <https://doi.org/10.15690/pf.v16i2.2007>
26. Wild CP, Weiderpass E, Stewart BW, et al. World Cancer Report: Cancer Research for Cancer Prevention. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. 2020. Available from: <http://publications.iarc.fr/586>.
27. de Martel C, Georges D, Bray F, Ferlay J, Clifford GM. Global burden of cancer attributable to infections in 2018: a worldwide incidence analysis. *Lancet Glob Health*. 2020;8(2):e180–e190. doi:10.1016/S2214-109X(19)30488-7
28. Костин А.А., Старинский В.В., Самсонов Ю.В., Асратов А.Т. Анализ статистических данных о злокачественных новообразованиях, ассоциированных с вирусом папилломы человека. *Исследования и практика в медицине*. 2016; 3 (1): 66–78.
29. Брико Н.И., Лопухов П.Д., Каприн А.Д. и др. ВПЧ-ассоциированные поражения в Российской Федерации: оценка состояния проблемы. *Современная Онкология*. 2019; 21 (1): 45–50. DOI: 10.26442/18151434.2019.190199
30. de Martel C, Plummer M, Vignat J, Franceschi S. Worldwide burden of cancer attributable to HPV by site, country and HPV type. *Int J Cancer* 2017; 141 (4): 664–70. <https://doi.org/10.1002/ijc.30716>
31. Злокачественные новообразования в России в 2023 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А.Д. Каприна [и др.] – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2024. – илл. – 276 с.
32. World Health Organization. Recommendations for routine immunization (updated: September 2020) Available online: [http://www.who.int/immunization/policy/Immunization\\_routine\\_table1.pdf](http://www.who.int/immunization/policy/Immunization_routine_table1.pdf)
33. Chan CK, Aimagambetova G, Ukybassova T, Kongrtay K, Azizan A. Human Papillomavirus Infection and Cervical Cancer: Epidemiology, Screening, and Vaccination-Review of Current Perspectives. *J Oncol*. 2019;2019:3257939. doi: 10.1155/2019/3257939
34. Schiller J, Lowy D. Explanations for the high potency of HPV prophylactic vaccines. *Vaccine*. 2018;36(32 Pt A):4768–4773. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.12.079
35. Handler NS, Handler MZ, Majewski S, Schwartz RA. Human papillomavirus vaccine trials and tribulations: Vaccine efficacy. *J Am Acad Dermatol*. 2015;73(5):759–768. doi: 10.1016/j.jaad.2015.05.041
36. Nygård M, Saah A, Munk C, et al. Evaluation of the Long-Term Anti-Human Papillomavirus 6 (HPV6), 11, 16, and 18 Immune Responses Generated by the Quadrivalent HPV Vaccine. *Clin Vaccine Immunol*. 2015;22(8):943–948. doi: 10.1128/CI.00133-15
37. ВОЗ. Глобальный план действий по профилактике неинфекционных заболеваний и борьбе с ними на 2013–2020 гг. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2013 г. ([https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/94384/9789244506233\\_rus.pdf](https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/94384/9789244506233_rus.pdf)).
38. Глобальная стратегия по ускорению ликвидации рака шейки матки как проблемы общественного здравоохранения [Global strategy to accelerate the elimination of

cervical cancer as a public health problem]. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2022 г. Лицензия: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

39. Drolet M, Bénard E, Pérez N, Brisson M, on behalf of the HPV Vaccination Impact Study Group. Population level impact and herd effects following the introduction of human papillomavirus vaccination programmes: updated systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2019;394(10197):497–509. doi:10.1016/S01406736(19)30298-3.

40. Brisson M., Bénard É., Drolet M., Bogaards J.A., Bausano I., Vänskä S., Walsh C. Population-level impact, herd immunity, and elimination after human papillomavirus vaccination: a systematic review and metaanalysis of predictions from transmission-dynamic models // *Lancet Public Health*. — 2016. — Vol. 1(1). — P. e8–e17. [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(16\)30001-9](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(16)30001-9);

41. Elfström KM, Lazzarato F, Franceschi S, Dillner J, Bausano I. Human Papillomavirus Vaccination of Boys and Extended Catchup Vaccination: Effects on the Resilience of Programs. *J Infect Dis*. 2016;213(2):199–205. doi: 10.1093/infdis/jiv368

42. Vänskä S, Luostarinen T, Baussano I, Apter D, Eriksson T, Natunen K, Nieminen P, Paavonen J, Pimenoff VN, Pukkala E, Söderlund-Strand A, Dubin G, Garnett G, Dillner J, Lehtinen M. Vaccination With Moderate Coverage Eradicates Oncogenic Human Papillomaviruses If a Gender-Neutral Strategy Is Applied. *J Infect Dis*. 2020 Aug 17;222(6):948–956. doi: 10.1093/infdis/jiaa099. PMID: 32161969; PMCID: PMC7430169.

43. Brotherton JML. Impact of HPV vaccination: Achievements and future challenges. *Papillomavirus Res*. 2019;7:138–140. doi:10.1016/j.pvr.2019.04.004

44. Резолюция совета экспертов «Папилломавирусная инфекция: обзор накопленного опыта в решении мультидисциплинарной проблемы» // *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. — 2018. — Т. 17. — № 6. — С. 109–113.

45. Tanaka H, Shirasawa H, Shimizu D, et al. Preventive effect of human papillomavirus vaccination on the development of uterine cervical lesions in young Japanese women. *J Obstet Gynaecol Res*. 2017;43(10):1597–1601. doi: 10.1111/jog.13419

46. World Health Organization. Progress and Challenges with Achieving Universal Immunization Coverage 2019 (data as July 2020). Available online: [https://www.who.int/immunization/monitoring\\_surveillance/who-immuniz.pdf](https://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/who-immuniz.pdf).

47. Sheikh S, Biundo E, Courcier S, et al. A report on the status of vaccination in Europe [published correction appears in *Vaccine*. 2019 Feb 28;37(10):1374–1376]. *Vaccine*. 2018;36(33):4979–4992. doi: 10.1016/j.vaccine.2018.06.044

48. Toh ZQ, Russell FM, Garland SM, Mulholland EK, Patton G, Licciardi PV. Human Papillomavirus Vaccination After COVID-19. *JNCI Cancer Spectr*. 2021;5(2):pkab011. doi: 10.1093/jncics/pkab011

49. Gavi. Overview of COVID-19 Situation in GAVI-Supported Countries and GAVI's Response 30th June 2020. Available online: <https://www.gavi.org/vaccineswork/30-june-2020-overview-covid-19-situation-gavi-supported-countries-gavi-response>.

50. Introduction of HPV (human papillomavirus) vaccine. Geneva: World Health Organization ([https://immunization-data.who.int/global/wiise-detail-page/introduction-of-hpv-\(human-papilloma-virus\)-vaccine?ISO\\_3\\_CODE=&YEAR=](https://immunization-data.who.int/global/wiise-detail-page/introduction-of-hpv-(human-papilloma-virus)-vaccine?ISO_3_CODE=&YEAR=)).

51. ВОЗ. Информационный бюллетень. Охват иммунизацией (обновлено 15 июля 2024 г.). Ссылка: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/immunization-coverage>

52. Девятилова А.Н. Возможности профилактики и ранней диагностики рака шейки матки на региональном уровне // *Смоленский медицинский альманах*. — 2019. — № 1. — С. 95–97.

53. Симаходский А.С., Ипполитова М.Ф. Опыт формирования и реализации региональной программы иммуниза-

ции детского населения Санкт-Петербурга против папилломавирусной инфекции // *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. — 2019. — Т. 18. — № 3. — С. 65–70.

54. Филиппов О.В., Большакова Л.Н., Елагина Т.Н. и др. Региональный календарь профилактических прививок в Москве: история, развитие, перспективы. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика* 2020;19(4):63–75. DOI: 10.11631/2073-30462020-19-4-63-75

55. Краснополяский В.И., Логутова Л.С., Зароченцева Н.В. и др. Эффективность вакцинопрофилактики ВПЧ-ассоциированных заболеваний и рака шейки матки в Московской области. *Альманах клинической медицины* 2015;(37):105–110. DOI: 10.18786/2072-0505-2015-37-105-110

56. Зароченцева НВ, Белая ЮМ. Современный взгляд на остроконечные кондиломы. Возможности лечения и профилактики. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2017;1:109–12.

57. Зароченцева НВ, Белая ЮМ. Опыт реализации программ первичной профилактики заболеваний, вызываемых вирусом папилломы человека, в Московской области. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2017;6(97):59–65. DOI: 10.11631/2073-3046-2017-16-6-59-65

58. Краснополяский В.И., Зароченцева Н.В., Белая Ю.М., Джиджихия Л.К. Предраковые и злокачественные заболевания, ассоциированные с вирусом папилломы человека. Анализ статистики в Московской области за последнее десятилетие. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2019; 18(6): 113–118. DOI: 10.20953/1726-1678-2019-6-113-118.

59. Зароченцева Н.В., Белая Ю.М. Результаты региональной программы вакцинопрофилактики ВПЧ-ассоциированных заболеваний в Московской области. *Вопросы практической кольпоскопии. Генитальные инфекции*. 2023; (1): 6–13. DOI 10.46393/27826392\_2023\_1\_6

60. Зароченцева Н.В., Краснополяский В.И., Белая Ю.М. Успехи вакцинопрофилактики ВПЧ-ассоциированных заболеваний и рака шейки матки в мире и в России. *Обзор литературы. Вопросы практической кольпоскопии. Генитальные инфекции*. 2022; (1): 8–16. DOI 10.46393/27826392\_2022\_1\_8

61. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. Состояние онкологической помощи населению России в 2023 году. — Москва: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2024. — илл. — 262 с.

62. Cancer Research UK, <https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics-for-the-uk>, Accessed July, 2024.

63. Заридзе, Д.Г. Рак шейки матки и другие ВПЧ-ассоциированные опухоли в России / Д.Г. Заридзе, Д.М. Максимович, И.С. Стилиди // *Вопросы онкологии*. — 2020. — Т.66, № 4. — С. 325–335

64. Кубанов А.А., Богданова Е.В. Результаты деятельности медицинских организаций, оказывающих медицинскую помощь по профилю «дерматовенерология», в 2019–2021 гг. в Российской Федерации. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2022;98(5):18–33. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1337>

65. Qendri V, Bogaards JA, Baussano I, Lazzarato F, Vänskä S, Berkhof J. The cost-effectiveness profile of sex-neutral HPV immunisation in European tender-based settings: a model-based assessment [published correction appears in *Lancet Public Health*. 2020 Nov 2;]. *Lancet Public Health*. 2020;5(11):e592–e603. doi:10.1016/S2468-2667(20)30209-7

66. Рудакова А.В., Харит С.М., Тихомирова К.К., Лобзин Ю.В. Фармакоэкономические аспекты гендер-независимой вакцинации подростков против папилломавирусной инфекции в Российской Федерации. *Журнал инфекто-*



гии. 2023;15(4):102-109. <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2023-15-4-102-109>

67. Leval A, Herweijer E, Ploner A, Eloranta S, Fridman Simard J, Dillner J, Young C, Netterlid E, Sparén P, Arnheim-Dahlström L. Quadrivalent human papillomavirus vaccine effectiveness: a Swedish national cohort study// J Natl Cancer Inst.- 2013.- Vol. 105.- N7.- P. 469-74.

68. Tabrizi S., Brotherton J., Kaldor J., et al. Fall in human papillomavirus prevalence following a National Vaccination Program// The Journal of Infectious Disease.- 2012.- Vol. 206.- P. 1645 – 1651

69. Simons JJM, Vida N, Westra TA, Postma MJ. Cost-effectiveness analysis of a gender-neutral human papillomavirus vaccination program in the Netherlands. Vaccine. 2020;38(30):4687-4694. doi:10.1016/j.vaccine.2020.05.031

70. Хабриев Р.У., Куликов А.Ю., Аринина Е.Е. Методологические основы фармакоэкономического анализа. М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2011. – 128 с.

71. Омеляновский В.В., Авксентьева М.В., Сура М.В. и др. Методические рекомендации по расчету затрат при проведении клинико-экономических исследований лекарственных препаратов. Утверждены приказом ФГБУ «ЦЭКМП» Минздрава России от 29 декабря 2017 г. №185-од. Москва, 2017 г. 24 с. [Электронный ресурс]

## References

1. Privalova T.E., Surovtseva O.V., Andriyanov D.V. Preimushchestva genderno-neytral'noy strategii vaksinatсии dlya profilaktiki VPCh-assotsirovannykh zabolevaniy i iskoreneniya VPCh-infektsii v tselom. Aktual'noe sostoyanie vaksinatсии protiv VPCh v mire. Pediatricheskaya farmakologiya. 2021;18(3):239 – 244. doi:10.15690/pf.v18i3.2285

2. Harden ME, Munger K. Human papillomavirus molecular biology. Mutat Res Rev Mutat Res. 2017;772:3 – 12. doi:10.1016/j.mrrev.2016.07.002

3. Bacaj P, Burch D. Human Papillomavirus Infection of the Skin. Arch Pathol Lab Med. 2018;142(6):700 – 705. doi:10.5858/arpa.2017-0572-RA

4. Luria L, Cardoza-Favarato G. Human Papillomavirus. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; January 24, 2021. Available online: <https://www.statpearls.com/ArticleLibrary/viewarticle/23034>. Accessed on July 6, 2024.

5. Steinbach A, Riemer AB. Immune evasion mechanisms of human papillomavirus: An update. Int J Cancer. 2018;142(2):224 – 229. doi: 10.1002/ijc.31027

6. Egawa N, Egawa K, Griffin H, Doorbar J. Human Papillomaviruses; Epithelial Tropisms, and the Development of Neoplasia. Viruses. 2015;7(7):3863 – 3890. doi: 10.3390/v7072802

7. Bravo IG, Féllez-Sánchez M. Papillomaviruses: Viral evolution, cancer and evolutionary medicine. Evol Med Public Health. 2015;2015(1):32 – 51. doi: 10.1093/emph/eov003

8. Nunes EM, Talpe-Nunes V, Sichero L. Epidemiology and biology of cutaneous human papillomavirus. Clinics (Sao Paulo). 2018;73(Suppl 1):e489s. doi: 10.6061/clinics/2018/e489s

9. Egawa N, Doorbar J. The low-risk papillomaviruses. Virus Res. 2017;231:119 – 127. doi: 10.1016/j.virusres.2016.12.017

10. Papillomavirus Episteme (PaVE): A resource of the Bioinformatics and Computational Biosciences Branch at the National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) Office of Cyber Infrastructure and Computational Biology. Available online: <https://pave.niaid.nih.gov>.

11. Kobayashi K, Hisamatsu K, Suzui N, Hara A, Tomita H, Miyazaki T. A Review of HPV-Related Head and Neck Cancer. J Clin Med. 2018;7(9):241. doi: 10.3390/jcm7090241

12. Timbang MR, Sim MW, Bewley AF, Farwell DG, Mantravadi A, Moore MG. HPV-related oropharyngeal cancer: a review on burden of the disease and opportunities for prevention and early detection. Hum Vaccin Immunother. 2019;15(7 – 8):1920 – 1928. doi:10.1080/21645515.2019.1600985

13. Spence T, Bruce J, Yip KW, Liu FF. HPV Associated Head and Neck Cancer. Cancers (Basel). 2016;8(8):75. doi: 10.3390/cancers8080075

14. Bratman SV, Bruce JP, O'Sullivan B, et al. Human Papillomavirus Genotype Association With Survival in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. JAMA Oncol. 2016;2(6):823 – 826. doi: 10.1001/jamaoncol.2015.6587

15. Wittekindt C, Wagner S, Sharma SJ, et al. HPV – A different view on Head and Neck Cancer. Laryngorhinotologie. 2018;97(S 01):S48 – S113. doi: 10.1055/s-0043-121596

16. Stratton KL, Culkin DJ. A Contemporary Review of HPV and Penile Cancer. Oncology (Williston Park). 2016;30(3):245 – 249.

17. Berman TA, Schiller JT. Human papillomavirus in cervical cancer and oropharyngeal cancer: One cause, two diseases. Cancer. 2017;123(12):2219 – 2229. doi: 10.1002/cncr.30588

18. Ilboudo M, Zohoncon TM, Traore IMA, et al. Implication of low risk human papillomaviruses, HPV6 and HPV11 in laryngeal papillomatosis in Burkina Faso. Am J Otolaryngol. 2019;40(3):368 – 371. doi: 10.1016/j.amjoto.2019.02.003

19. Zarochentseva N.V., Trushina O.I., Novikova E.G., et al. Vaksinatсия protiv VPCh: teoreticheskie aspekty i prakticheskie rezul'taty profilaktiki raka sheyki matki. Epidemiologiya i Vaksinoprofilaktika. 2019;18(6):98 – 108. doi:10.31631/2073-3046-2019-18-6-98-108

20. Bruni L, Albero G, Serrano B, Mena M, Gómez D, Muñoz J, Bosch FX, de Sanjosé S. ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in the World.

21. National Cancer Institute. The Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER). Available online: <https://seer.cancer.gov/statistics>.

22. World Health Organization International Agency for Research on Cancer. Global Cancer Observatory. Available online: <https://gco.iarc.fr>.

23. Van Dyne EA, Henley SJ, Saraiya M, Thomas CC, Markowitz LE, Benard VB. Trends in Human Papillomavirus-Associated Cancers – United States, 1999 – 2015. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2018;67(33):918 – 924. doi: 10.15585/mmwr.mm6733a2

24. Ferlay J, Laversanne M, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Soerjomataram I, Bray F (2024). Global Cancer Observatory: Cancer Tomorrow (version 1.1). Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Available from: <https://gco.iarc.who.int/tomorrow>

25. Baranov A.A., Plakida A.V., Namazova-Baranova L.S., Semenov M.A., Ilyushina O.V., Guretskiy E.V., Fedosenko M.V., Rudakova A.V. Analiz ekonomicheskogo i sotsial'no-demograficheskogo bremeni VPCh-assotsirovannykh zabolevaniy i ekonomicheskoy effektivnosti vaksinatсии protiv VPCh v Rossii. Pediatricheskaya farmakologiya. 2019;16(2):101 – 110. doi:10.15690/pf.v16i2.2007

26. Wild CP, Weiderpass E, Stewart BW, et al. World Cancer Report: Cancer Research for Cancer Prevention. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. 2020. Available from: <http://publications.iarc.fr/586>.

27. de Martel C, Georges D, Bray F, Ferlay J, Clifford GM. Global burden of cancer attributable to infections in 2018: a worldwide incidence analysis. Lancet Glob Health. 2020;8(2):e180-e190. doi:10.1016/S2214-109X(19)30488-7

28. Kostin A.A., Starinskiy V.V., Samsonov Yu.V., Asratov A.T. Analiz statisticheskikh dannyykh o zlokachestvennykh no-

voobrazovaniyakh, assotsirovannykh s virusom papillomy cheloveka. Issledovaniya i praktika v meditsine. 2016;3(1):66–78.

29. Briko N.I., Lopukhov P.D., Kaprin A.D., et al. VPCh-assotsirovannyye porazheniya v Rossiyskoy Federatsii: otsenka sostoyaniya problemy. Sovremennaya Onkologiya. 2019;21(1):45–50. doi:10.26442/18151434.2019.190199

30. de Martel C, Plummer M, Vignat J, Franceschi S. World-wide burden of cancer attributable to HPV by site, country and HPV type. *Int J Cancer* 2017; 141 (4): 664–70. <https://doi.org/10.1002/ijc.30716>

31. Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2023 godu (zabolevaemost' i smertnost'). Pod red. A.D. Kaprina [i dr.]. Moskva: MNI OI im. P.A. Gertsena – filial NMITS radiologii Minzdrava Rossii; 2024. 276 s.

32. World Health Organization. Recommendations for routine immunization (updated: September 2020) Available online: [http://www.who.int/immunization/policy/Immunization\\_routine\\_table1.pdf](http://www.who.int/immunization/policy/Immunization_routine_table1.pdf)

33. Chan CK, Aimagambetova G, Ukybassova T, Kongrtay K, Azizan A. Human Papillomavirus Infection and Cervical Cancer: Epidemiology, Screening, and Vaccination-Review of Current Perspectives. *J Oncol*. 2019;2019:3257939. doi:10.1155/2019/3257939

34. Schiller J, Lowy D. Explanations for the high potency of HPV prophylactic vaccines. *Vaccine*. 2018;36(32 Pt A):4768–4773. doi:10.1016/j.vaccine.2017.12.079

35. Handler NS, Handler MZ, Majewski S, Schwartz RA. Human papillomavirus vaccine trials and tribulations: Vaccine efficacy. *J Am Acad Dermatol*. 2015;73(5):759–768. doi:10.1016/j.jaad.2015.05.041

36. Nygård M, Saah A, Munk C, et al. Evaluation of the Long-Term Anti-Human Papillomavirus 6 (HPV6), 11, 16, and 18 Immune Responses Generated by the Quadrivalent HPV Vaccine. *Clin Vaccine Immunol*. 2015;22(8):943–948. doi:10.1128/CI.00133-15

37. VOZ. Global'nyy plan deystviy po profilaktike neinfektsionnykh zabolevaniy i bor'be s nimi na 2013–2020 gg. Zheneva: Vsemirnaya organizatsiya zdoravookhraneniya; 2013.

38. Global'naya strategiya po uskoreniyu likvidatsii raka sheyki matki kak problemy obshchestvennogo zdoravookhraneniya. Zheneva: Vsemirnaya organizatsiya zdoravookhraneniya; 2022. (CC BY-NC-SA 3.0 IGO).

39. Drolet M, Bénard E, Pérez N, Brisson M, on behalf of the HPV Vaccination Impact Study Group. Population level impact and herd effects following the introduction of human papillomavirus vaccination programmes: updated systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2019;394(10197):497–509. doi:10.1016/S01406736(19)30298-3.

40. Brisson M., Bénard É., Drolet M., Bogaards J.A., Bausano I., Vänskä S., Walsh C. Population-level impact, herd immunity, and elimination after human papillomavirus vaccination: a systematic review and metaanalysis of predictions from transmission-dynamic models // *Lancet Public Health*. – 2016. – Vol. 1(1). – P. e8-e17. [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(16\)30001-9](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(16)30001-9);

41. Elfström KM, Lazzarato F, Franceschi S, Dillner J, Bausano I. Human Papillomavirus Vaccination of Boys and Extended Catchup Vaccination: Effects on the Resilience of Programs. *J Infect Dis*. 2016;213(2):199–205. doi:10.1093/infdis/jiv368

42. Vänskä S, Luostarinen T, Baussano I, Apter D, Eriksson T, Natunen K, Nieminen P, Paavonen J, Pimenoff VN, Pukkala E, Söderlund-Strand A, Dubin G, Garnett G, Dillner J, Lehtinen M. Vaccination With Moderate Coverage Eradicates Oncogenic Human Papillomaviruses If a Gender-Neutral Strategy Is Applied. *J Infect Dis*. 2020 Aug 17;222(6):948-956. doi:10.1093/infdis/jiaa099. PMID: 32161969; PMCID: PMC7430169.

43. Brotherton JML. Impact of HPV vaccination: Achievements and future challenges. *Papillomavirus Res*. 2019;7:138–140. doi:10.1016/j.pvr.2019.04.004

44. Rezolyutsiya soveta ekspertov «Papillomavirusnaya infektsiya: obzor nakoplennoy opyta v reshenii mul'tidistsiplinarnoy problemy». *Epidemiologiya i Vaktsinoprofilaktika*. 2018;17(6):109–113.

45. Tanaka H, Shirasawa H, Shimizu D, et al. Preventive effect of human papillomavirus vaccination on the development of uterine cervical lesions in young Japanese women. *J Obstet Gynaecol Res*. 2017;43(10):1597–1601. doi:10.1111/jog.13419

46. World Health Organization. Progress and Challenges with Achieving Universal Immunization Coverage 2019 (data as July 2020). Available online: [https://www.who.int/immunization/monitoring\\_surveillance/who-immuniz.pdf](https://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/who-immuniz.pdf).

47. Sheikh S, Biundo E, Courcier S, et al. A report on the status of vaccination in Europe [published correction appears in *Vaccine*. 2019 Feb 28;37(10):1374-1376]. *Vaccine*. 2018;36(33):4979–4992. doi:10.1016/j.vaccine.2018.06.044

48. Toh ZQ, Russell FM, Garland SM, Mulholland EK, Patton G, Licciardi PV. Human Papillomavirus Vaccination After COVID-19. *JNCI Cancer Spectr*. 2021;5(2):pkab011. doi:10.1093/jncics/pkab011

49. Gavi. Overview of COVID-19 Situation in GAVI-Supported Countries and GAVI's Response 30th June 2020. Available online: <https://www.gavi.org/vaccineswork/30-june-2020-overview-covid-19-situation-gavi-supported-countries-gavi-response>.

50. Introduction of HPV (human papillomavirus) vaccine. Geneva: World Health Organization ([https://immunization-data.who.int/global/wiise-detail-page/introduction-of-hpv-\(human-papilloma-virus\)-vaccine?ISO\\_3\\_CODE=&YEAR=](https://immunization-data.who.int/global/wiise-detail-page/introduction-of-hpv-(human-papilloma-virus)-vaccine?ISO_3_CODE=&YEAR=))).

51. VOZ. Informatsionnyy byulleten'. Okhvat immunizatsiy (obnovleno 15 iyulya 2024 g.). Ssylka: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/immunization-coverage>

52. Devyatilova A.N. Vozmozhnosti profilaktiki i ranney diagnostiki raka sheyki matki na regional'nom urovne. *Smolenskiy meditsinskiy al'manakh*. 2019;(1):95–97.

53. Simakhodskiy A.S., Ippolitova M.F. Opyt formirovaniya i realizatsii regional'noy programmy immunizatsii detskogo naseleniya Sankt-Peterburga protiv papillomavirusnoy infektsii. *Epidemiologiya i Vaktsinoprofilaktika*. 2019;18(3):65–70.

54. Filippov O.V., Bol'shakova L.N., Elagina T.N., et al. Regional'nyy kalendar' profilakticheskikh privivok v Moskve: istoriya, razvitie, perspektivy. *Epidemiologiya i Vaktsinoprofilaktika*. 2020;19(4):63–75. doi:10.31631/2073-3046-2020-19-4-63-75

55. Krasnopolskiy V.I., Logutova L.S., Zarochen'tseva N.V., et al. Effektivnost' vaktsinoprofilaktiki VPCh-assotsirovannykh zabolevaniy i raka sheyki matki v Moskovskoy oblasti. *Al'manakh klinicheskoy meditsiny*. 2015;(37):105–110. doi:10.18786/2072-0505-2015-37-105-110

56. Zarochentseva N.V., Belaya Yu.M. Sovremennyy vzglyad na ostrokonechnye kondilomy. *Vozmozhnosti lecheniya i profilaktiki*. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa*. 2017;1:109–112.

57. Zarochentseva N.V., Belaya Yu.M. Opyt realizatsii programmy pervichnoy profilaktiki zabolevaniy, vyzyvayemykh virusom papillomy cheloveka, v Moskovskoy oblasti. *Epidemiologiya i Vaktsinoprofilaktika*. 2017;6(97):59–65. doi:10.31631/2073-3046-2017-16-6-59-65

58. Krasnopolskiy V.I., Zarochen'tseva N.V., Belaya Yu.M., Dzhidzhikhya L.K. Predrakovye i zlokachestvennye zabolevaniya, assotsirovannyye s virusom papillomy cheloveka. Analiz statistiki v Moskovskoy oblasti za poslednee desyatiletie. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2019;18(6):113–118. doi:10.20953/1726-1678-2019-6-113-118

59. Zarochentseva N.V., Belaya Yu.M. Rezultaty regional'noy programmy vaktsinoprofilaktiki VPCh-assotsi-

irovannykh zabolevaniy v Moskovskoy oblasti. Voprosy prakticheskoy kol'poskopii. Genital'nye infektsii. 2023;(1):6–13. doi:10.46393/27826392\_2023\_1\_6

60. Zarochentseva N.V., Krasnopol'skiy V.I., Belaya Yu.M. Uspekhi vaktsinoprofilaktiki VPCh-assotsirovannykh zabo-levaniy i raka sheyki matki v mire i Rossii. Obzor literatury. Voprosy prakticheskoy kol'poskopii. Genital'nye infektsii. 2022;(1):8–16. doi:10.46393/27826392\_2022\_1\_8

61. Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Shakhzadova A.O., eds. Sostoyanie onkologicheskoy pomoshchi naseleniyu Rossii v 2023 godu. Moskva: MNIOI im. P.A. Gertsena — filial NMITs radiologii Minzdrava Rossii; 2024. 262 s.

62. Cancer Research UK, <https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics-for-the-uk>, Accessed July, 2024.

63. Zaridze D.G., Maksimovich D.M., Stilidi I.S. Rak sheyki matki i drugie VPCh-assotsirovannye opukholi v Rossii. Vo-prosy onkologii. 2020;66(4):325–335.

64. Kubanov A.A., Bogdanova E.V. Rezultaty deyatel'nosti meditsinskikh organizatsiy, okazyvayushchikh meditsinskuyu pomoshch' po profilu «dermatovenerologiya», v 2019–2021 gg. v Rossiyskoy Federatsii. Vestnik dermatologii i venerologii. 2022;98(5):18–33. doi:10.25208/vdv1337

65. Qendri V, Bogaards JA, Baussano I, Lazzarato F, Vänskä S, Berkhof J. The cost-effectiveness profile of sex-neutral HPV immunisation in European tender-based settings: a model-based assessment [published correction appears in Lancet Pub-

lic Health. 2020 Nov 2;]. Lancet Public Health. 2020;5(11):e592-e603. doi:10.1016/S2468-2667(20)30209-7

66. Rudakova A.V., Kharit S.M., Tikhomirova K.K., Lobzin Yu.V. Farmakoeconomicheskie aspekty gender-nezavisimoy vaktsinatsii podrostkov protiv papillomavirusnoy infektsii v Rossiyskoy Federatsii. Zhurnal infektologii. 2023;15(4):102–109. doi:10.22625/2072-6732-2023-15-4-102-109

67. Leval A, Herweijer E, Ploner A, Eloranta S, Fridman Simard J, Dillner J, Young C, Netterlid E, Sparén P, Arnheim-Dahlström L. Quadrivalent human papillomavirus vaccine effective-ness: a Swedish national cohort study// J Natl Cancer Inst.- 2013.- Vol. 105.- N7.- P. 469-74.

68. Tabrizi S, Brotherton J, Kaldor J., et al. Fall in human papil-lomavirus prevalence follow-ing a National Vaccination Program// The Journal of Infectious Disease.- 2012.- Vol. 206.- P. 1645 — 1651

69. Simons JJM, Vida N, Westra TA, Postma MJ. Cost-effectiveness analysis of a gender-neutral human papillo-mavirus vaccination program in the Netherlands. Vaccine. 2020;38(30):4687-4694. doi:10.1016/j.vaccine.2020.05.031

70. Khabriev R.U., Kulikov A.Yu., Arinina E.E. Metodologicheskie osnovy farmakoeconomicheskogo analiza. Moskva: Meditsina; 2011. 128 s.

71. Omelyanovskiy V.V., Avksent'eva M.V., Sura M.V., et al. Metodicheskie rekomendatsii po raschetu zatrat pri prove-denii kliniko-ekonomicheskikh issledovaniy lekarstvennykh preparatov. Prikaz TsEKKMP Minzdrava Rossii №185-od ot 29 dekabrya 2017 g. Moskva; 2017. 24 s.

#### Авторский коллектив:

*Крысанов Иван Сергеевич* — заведующий курсом фармации на кафедре терапии с курсом фармакологии и фармации, Российского биотехнологического университета «РОСБИОТЕХ»; начальник отдела клинко-экономического анализа Института клинко-экономической экспертизы и фармакоэкономики; заведующий лабораторией оценки технологий здравоохранения и клинко-экономической экспертизы Российского университета медицины, к.фарм.н., доцент; e-mail: krysanov-ivan@mail.ru

*Кокушкин Константин Александрович* — научный руководитель Научно-практического центра клинко-экономического анализа



## ТЕЧЕНИЕ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКИ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ НА ФОНЕ ТРАВМАТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ И ОСТРОГО АППЕНДИЦИТА (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

Д.О. Ефремов, П.Е. Шорохов, Н.В. Тимошевская

*Национальный медицинский исследовательский центр высоких медицинских технологий — Центральный военно-клинический госпиталь им. А.А. Вишневого, Красногорск, Россия*

**The course of hemorrhagic fever with renal syndrome on the background of traumatic illness and acute appendicitis (clinical case)**

D.O. Efremov, P.E. Shorokhov, N.V. Timoshevskaya

*The National Medical Research Center of High Medical Technologies — the Central Military Clinical Hospital named after A.A. Vishnevsky, Krasnogorsk, Russia*

### Резюме

Описан клинический случай течения геморрагической лихорадки с почечным синдромом на фоне травматической болезни и острого аппендицита. Пациент К., 22 года, поступил 08.08.2025 в хирургическое отделение с диагнозом «Сочетанное ранение груди, таза, конечностей от 31.07.2025». 12.08.2025 при осмотре жалобы на боль в эпигастриальной области и внизу живота, повышение температуры тела. Живот мягкий, резко болезненный при пальпации в правых отделах, симптомы раздражения брюшины положительные. Лабораторно выявлены лейкоцитоз, нейтрофилез с палочкоядерным сдвигом влево, тромбоцитопения, признаки острого почечного повреждения, протеинурия. Выполнена диагностическая лапароскопия с последующей аппендектомией, санацией и дренированием брюшной полости. 13.08.2025 заподозрено продолжающееся внутрибрюшное кровотечение, в связи с чем выполнена лапаротомия, санация и дренирование брюшной полости. Острая хирургическая патология органов брюшной полости и характер ранения не объясняли причину лабораторных изменений, диффузных внутрибрюшных геморрагических изменений. Дополнительно дифференциально-диагностический поиск был направлен на выявление инфекционных заболеваний. Обнаружены иммуноглобулины класса М к хантавирусам 15.08.2025. На фоне комплексного лечения состояние пациента стабилизировано, на 35-е сутки пациент выписан с восстановлением здоровья.

**Ключевые слова:** геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, тяжелое течение, аппендицит, травматическая болезнь, зооноз, клинический случай.

### Abstract

The article describes a clinical case of hemorrhagic fever with renal syndrome against the background of traumatic disease and acute appendicitis. Patient K., 22 years old, was admitted to the surgical department on 08.08.2025 with the diagnosis of "Combined wound of the chest, pelvis, limbs from 30.07.2025". On 12.08.2025, during examination, complaints of pain in the epigastric region and lower abdomen, an increase in body temperature. The abdomen is soft, sharply painful on palpation in the right sections, symptoms of peritoneal irritation are positive. Laboratory tests revealed leukocytosis, neutrophilia with a band shift to the left, thrombocytopenia, signs of acute kidney injury, and proteinuria. Diagnostic laparoscopy was performed, followed by appendectomy, sanitation and drainage of the abdominal cavity. 13.08.2025, ongoing intra-abdominal bleeding was suspected, in connection with which laparotomy, sanitation and drainage of the abdominal cavity were performed. Acute surgical pathology of the abdominal organs and the nature of the wound did not explain the cause of laboratory changes, diffuse intra-abdominal hemorrhagic changes. In addition, the differential diagnostic search was aimed at identifying infectious diseases. Immunoglobulins of class M to hantaviruses were detected on 15.08.2025. Against the background of complex treatment, the patient's condition stabilized, on the 35th day the patient was discharged with restoration of health.

**Key words:** Hemorrhagic fever with renal syndrome, severe course, appendicitis, traumatic disease, zoonosis, clinical case.

### Введение

Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) — широко распространенный природно-очаговый нетрансмиссивный зооноз вирусной этиологии, занимающий первое место по заболеваемости среди регистрируемых в Рос-

сийской Федерации (РФ) природно-очаговых инфекций [8]. В европейской части РФ циркулируют 3 вируса возбудителя ГЛПС: Пуумала, Хантаан и Добrava, при этом доминирует вирус Пуумала. На территории Дальневосточного федерального округа возбудителями ГЛПС являются вирусы:



Хантаан, Суел и Амур. Известно, что этиология возбудителя обуславливает тяжесть, клинические проявления и особенности течения заболевания [1, 9, 10].

В РФ природные очаги ГЛПС распространены на всей территории страны, и случаи заболевания регистрируются во всех федеральных округах [6]. Эпидемиологическая ситуация в РФ по ГЛПС сохраняется напряженной. В течение последних 15 лет показатель заболеваемости носит волнообразный характер, и не отмечается тенденции к его снижению. Несмотря на низкий показатель летальности, высокая социальная и медицинская значимость ГЛПС в РФ обусловлена длительным периодом утраты работоспособности и применением дорогостоящих средств высокотехнологичной медицинской помощи [6, 9].

ГЛПС характеризуется системным поражением мелких сосудов, гемодинамическими нарушениями и поражением почек по типу интерстициального нефрита с развитием острого почечного повреждения [3]. Основа патогенеза при ГЛПС — системное повреждение и дисфункция эндотелия сосудов. Считается, что основным органом-мишенью, в котором происходят изменения, являются почки. В почках возникают участки некрозов и кровоизлияний, что приводит к развитию обструктивного сегментарного гидронефроза. Патологические изменения в виде полнокровия, кровоизлияний, отеков и некрозов происходят также и в других паренхиматозных органах, центральной нервной системе, эндокринных железах и желудочно-кишечном тракте [10, 14].

Для ГЛПС характерна четкая цикличность течения и многообразие клинических вариантов, от abortивных лихорадочных форм до тяжелых, с выраженным геморрагическим синдромом и острым почечным повреждением. В клинической картине принято выделять 4 периода, характеризующихся последовательным развитием: лихорадочный, олигоурический, полиурический и период реконвалесценции [7, 14].

Проблемным вопросом в лечении ГЛПС остается отсутствие этиотропной терапии с доказанной клинической эффективностью. Результаты исследований применения рибавирина в качестве противовирусного средства противоречивы. Терапия больных с ГЛПС основана на коррекции патофизиологических изменений, возникающих в соответствующие периоды заболевания, и включает применение противовоспалительных средств, коррекцию водно-электролитных, гемодинамических и гемокоагуляционных нарушений, а в случае тяжелого течения — применение методов экстракорпоральной детоксикации [7, 13].

Диагностика заболевания на раннем этапе (в лихорадочном периоде) может представлять

определенные трудности ввиду отсутствия патогномоничных симптомов, относительной информативности показателей неспецифических лабораторных исследований. При этом даже в случае ранней диагностики ГЛПС и своевременно назначенной терапии не гарантировано упреждение развития тяжелой формы заболевания [13].

Отдельную проблему при диагностике ГЛПС, как и при других инфекционных заболеваниях, представляют случаи, в которых приходится проводить дифференциальную диагностику с острыми хирургическими заболеваниями органов брюшной полости, а также случаи, когда инфекционное и хирургическое заболевание являются конкурирующими.

Общеизвестно, что локальные войны и военные конфликты всегда сопровождаются ростом инфекционной заболеваемости. Анализируя опыт оказания медицинской помощи советским военнослужащим в Афганистане, а также во внутреннем вооруженном конфликте на территории Северо-Кавказского региона РФ, следует отметить, что во время ведения боевых действий возрастает вероятность сочетания 2 или более инфекций и комбинаций инфекционных заболеваний с сочетанными боевыми ранениями и травмами [3, 4].

Все вышеуказанное определило необходимость представления данного клинического случая.

### Клинический случай

Пациент К., 22 года, поступил 08.08.2025 в хирургическое отделение филиала № 1 Национального медицинского исследовательского центра высоких медицинских технологий — Центрального военно-клинического госпиталя им. А. А. Вишневского с направительным диагнозом «Сочетанное ранение груди, таза, конечностей от 31.07.2025. Слепое осколочное непроникающее ранение груди. Осколочное слепое и касательное ранение наружных половых органов. Слепое осколочное ранение мягких тканей левого плеча, левого бедра, правого бедра, правой голени».

Из анамнеза заболевания установлено: длительное время проживает на территории Курской области в частном доме. Получил ранение в результате атаки беспилотного летательного аппарата 31.07.2025. Бригадой скорой медицинской помощи доставлен в приемное отделение Курской центральной районной больницы 31.07.2025.

31.07.2025 в ходе стационарного обследования выполнено рентгенографическое исследование органов грудной клетки, живота, таза, верхних и нижних конечностей — признаков патологии со стороны внутренних органов и костно-мышечной системы нет, выявлены инородные тела (осколки) в мягких тканях грудной клетки, левого плеча, левого бедра, правого бедра и правой голени. В кли-

ническом анализе крови: лейкоциты  $5,0 \times 10^{12}/\text{л}$ , гемоглобин 125 г/л, эритроциты  $4,0 \times 10^{12}/\text{л}$ , тромбоциты  $250 \times 10^9/\text{л}$ . По результатам обследования установлен предварительный диагноз «Сочетанное ранение груди, таза, конечностей от 31.07.2025. Слепое осколочное непроникающее ранение груди. Осколочное слепое и касательное ранение наружных половых органов. Слепое осколочное ранение мягких тканей левого плеча, левого бедра, правого бедра, правой голени». Пациент госпитализирован в хирургическое отделение. Назначена терапия: антибактериальная (цефтриаксон по 2 г в сутки), обезболивающая, гастропротективная, перевязки.

08.08.2025 доставлен санитарным транспортом в г. Красногорск (Московская область), госпитализирован в филиал № 1 Национального медицинского исследовательского центра высоких медицинских технологий — Центрального военно-клинического госпиталя им. А. А. Вишневского.

При поступлении пациент предъявлял жалобы на боль в области ран, повышение температуры тела, общую слабость. При объективном осмотре состояние удовлетворительное. Сознание ясное. Кожные покровы и видимые слизистые обычной окраски, сыпи нет. Температура тела  $37,5^\circ\text{C}$ . Гемодинамика стабильная: артериальное давление 115/75 мм рт. ст., пульс ритмичный с частотой 78 в минуту, удовлетворительных характеристик. Дыхание везикулярное, хрипы не выслушиваются. Частота дыхания 18 в 1 минуту.  $\text{SpO}_2 = 98\%$ . Живот мягкий, не вздут, при пальпации безболезненный, не напряжен. Печень не увеличена. Селезенка не пальпируется. Перитонеальные симптомы отрицательные. Поколачивание по поясничной области безболезненно с обеих сторон. Диурез сохранен. В области груди, левого бедра, на половом члене — поверхностные раны под струпом, без признаков воспаления. В области левого бедра и правой голени раны глубиной до 1,5 см, гнойного отделяемого нет.

По данным лабораторного исследования выявлена умеренная тромбоцитопения ( $143 \times 10^9/\text{л}$ ), снижение уровня гемоглобина до 119 г/л. Значимых изменений остальных показателей выявлено не было. Пациент размещен в хирургическом отделении, продолжена антибактериальная терапия, перевязки.

В период с 09.08.2025 по 11.08.2025 регистрировалось повышение температуры тела до  $39,5^\circ\text{C}$ , при этом дополнительных жалоб пациент не предъявлял. По данным лабораторного исследования от 11.08.2025 выявлено нарастание тромбоцитопении ( $66 \times 10^9/\text{л}$ ), снижение уровня гемоглобина до 116 г/л, повышение концентрации креатинина до 135 мкмоль/л, уровня С-реактивного белка (СРБ) до 40 мг/л. По данным компьютерной томогра-

фии органов грудной клетки патологических изменений в легких не выявлено, по контуру правой почки определяется жидкостное образование. По данным ультразвукового исследования органов брюшной полости, малого таза, почек и мочевого пузыря выявлены отек паравезикальной клетчатки вокруг желчного пузыря, свободная жидкость в паранефральной области с обеих сторон, в малом тазу, спленомегалия. При объективном осмотре 11.08.2025 убедительных данных за острую хирургическую патологию не выявлено. Причина лихорадки, изменений в лабораторных показателях и патологии, выявленной при инструментальной диагностике, не установлена. Продолжено динамическое наблюдение.

При объективном осмотре 12.08.2025 пациент предъявлял жалобы на боль в эпигастриальной области и внизу живота. Отмечалось повышение температуры тела до  $37,7^\circ\text{C}$ , живот мягкий, резко болезненный при пальпации в правых отделах, симптомы раздражения брюшины положительные (Кохера, Воскресенского, Менделя, Образцова, Ситковского). По данным лабораторного исследования выявлены лейкоцитоз ( $18,1 \times 10^{12}/\text{л}$ ), нейтрофилез ( $10,3 \times 10^{12}/\text{л}$ ) с палочкоядерным (11%) сдвигом влево, тромбоцитопения ( $79 \times 10^9/\text{л}$ ), нарастание концентрации креатинина (213 мкмоль/л) и мочевины (10,1 ммоль/л), СРБ 39 мг/л, прокальцитонин (ПКТ) 1,6 нг/мл, протеинурия (5,2 г/л).

С учетом вышеизложенного, у пациента нельзя было исключить развитие клиники острого аппендицита. По неотложным показаниям выполнена операция: диагностическая лапароскопия с последующей аппендектомией, санацией и дренированием брюшной полости. В аппендикулярном отростке были выявлены катарально-флегмонозные изменения. При наблюдении пациента в послеоперационном периоде в течение 1-х суток наблюдалось скудное сукровичное отделяемое из подкожно-жировой клетчатки в области троакарного прокола и области стояния дренажной трубки слева. Также в течение 1-х суток объем серозно-геморрагического отделяемого по дренажу из левого фланка составил более 300 мл. По данным лабораторного исследования выявлена анемия средней степени (эритроциты —  $2,7 \times 10^{12}/\text{л}$ , гемоглобин — 83 г/л), нарастание нейтрофильного лейкоцитоза ( $21,1 \times 10^{12}/\text{л}$ ), гипертрансаминаземия (аспартатаминотрансфераза (АСТ) — 138 МЕ/мл, аланинаминотрансфераза (АЛТ) — 104 МЕ/мл), признаки острого повреждения почек (креатинин 352,5 мкмоль/л, мочевина 18,7 ммоль/л), протеинурия (1 г/л). У пациента заподозрено продолжающееся внутрибрюшное кровотечение, в связи с чем 13.08.2025 по неотложным показаниям были выполнены лапаротомия, санация и дренирование брюшной полости. Явных источников кровоте-

ния выявлено не было, однако выявлялась обширная имбиция и участки геморрагий на серозных оболочках внутренних органов и париетальных участках брюшины. По тяжести состояния пациент был переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Произведена смена антибактериальной терапии (левофлоксацин 1000 мг/сут), также в рамках гомеостатической терапии проводилась трансфузия свежезамороженной плазмы в объеме 2 доз и эритроцитарной взвеси в объеме 2 доз, вводилась транексановая кислота.

Острая хирургическая патология органов брюшной полости и характер полученного ранения не объясняли причину развития тромбоцитопении, почечной недостаточности, диффузных внутрибрюшных геморрагических изменений, протеинурию, наличие жидкости в паранефральной области. Учитывая данные эпиданамнеза (проживание в Курской области в частном доме), клинические и лабораторные данные (лихорадка, признаки острого повреждения почек, тромбоцитопения, протеинурия), наличие жидкости в паранефральной области, одним из направлений дифференциально-диагностического поиска стало выявление у больного инфекционных заболеваний, протекающих с указанными синдромами, а именно: геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, лептоспироз.

Проводилась специфическая лабораторная диагностика с целью идентификации возбудителей данных инфекционных заболеваний. Результат исследования крови методом иммуноферментного анализа (ИФА) на выявление иммуноглобулинов класса М к *Leptospira interrogans* отрицательный (15.08.2025), при исследовании крови методом ИФА обнаружены иммуноглобулины класса М (15.08.2025) и иммуноглобулины класса G (23.08.2025) к хантавирусам.

В ходе обследования был выставлен диагноз: «Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, тяжелое течение. Острый флегмонозный аппендицит. Состоявшееся внутрибрюшное диффузное кровотечение».

Осложнение: «Острая кровопотеря. Постгеморрагическая анемия тяжелой степени».

Сопутствующий диагноз: «Сочетанное ранение груди, таза, конечностей от 31.07.2025. Слепое осколочное непроникающее ранение груди. Осколочное слепое и касательное ранение наружных половых органов. Слепое осколочное ранение мягких тканей левого плеча, левого бедра, правого бедра, правой голени».

К моменту диагностики инфекционного заболевания, протекающего в тяжелой форме, у пациента уже отмечалась позитивная динамика клинико-лабораторных показателей (нормализация

температуры тела, снижение уровня креатина, мочевины), а клиническая картина ГЛПС соответствовала олигурическому периоду. Учитывая, что в настоящее время отсутствует эффективная этиотропная терапия ГЛПС и поздние сроки заболевания, от назначения рибавирина было решено воздержаться. Было продолжено ранее начатое лечение, основные направления которого включали инфузионную терапию и коррекцию системы гемостаза.

На фоне комплексных лечебных мероприятий регрессировали проявления острого почечного повреждения, гипертрансаминаземия, протеинурия, лейкоцитоз, тромбоцитопения, нормализовалась температура тела. Пациент переведен из ОРИТ в инфекционное отделение 20.08.2025, продолжены мероприятия госпитального этапа лечения. Выписан из стационара с восстановлением здоровья 12.09.2025 на 35-е сутки.

### Обсуждение

Целью представления данного клинического случая является привлечение повышенного внимания к природно-очаговым заболеваниям, в частности к ГЛПС, диагностика которой может представлять сложность на раннем этапе заболевания, особенно в случаях, когда причиной госпитализации является неинфекционное заболевание.

Особенность представленного клинического случая — наличие 3 конкурирующих заболеваний, каждое из которых в отдельности или через развитие осложнений может угрожать здоровью и жизни больного, а также приводить к летальным исходам.

В опубликованных материалах, посвященных клиническим аспектам ГЛПС, указывается, что в лихорадочном периоде длительностью в среднем от 3 до 6 дней, наиболее часто наблюдается лихорадка, головная боль, миалгии, а также другие проявления интоксикационного синдрома. При этом указанные симптомы не являются высокоспецифичными только для ГЛПС и могут наблюдаться как при других инфекционных, так и при неинфекционных заболеваниях. К концу лихорадочного периода может развиваться геморрагический синдром в виде петехиальной сыпи на лице, шее, в подмышечных впадинах и области ключиц, а в случае тяжелого течения могут наблюдаться кровотечения. В случаях ГЛПС, вызванной вирусом Доброва, у больных отмечаются признаки поражения желудочно-кишечного тракта в виде болей в животе, тошноты, рвоты. В лабораторных показателях специфических изменений, как правило, не наблюдается [1]. В нашем случае у пациента проявлений геморрагического синдрома в виде петехиальной сыпи не было, при этом геморрагии определялись на серозных оболочках внутренних органов и париетальных участках брюшины.

Диагностика ГЛПС в начальном периоде представляет значительные сложности, особенно в случаях, когда у пациента отсутствуют проявления геморрагического синдрома и еще нет проявлений острого повреждения почек [2]. В представленном клиническом случае определить начальный период инфекционного заболевания стало возможно только ретроспективно, анализируя и сопоставляя клинико-лабораторные данные с имеющимися знаниями о клинической картине заболевания. При этом проводимое с первых дней пребывания в стационаре лечение включало весь необходимый комплекс патогенетической и симптоматической терапии в соответствии с действующими клиническими рекомендациями.

Несмотря на то, что клиническая картина ГЛПС в большинстве случаев характеризуется определенной цикличностью, в представленном нами случае олигурия как основное проявление олигурического периода не регистрировалась [1, 14]. При этом комплексная оценка лабораторных данных: тромбоцитопения, повышение показателей креатинина и мочевины (как отражение острого повреждения почек), протеинурия в виде «белкового выстрела», а также развитие диффузного внутрибрюшного кровотечения после оперативного лечения как проявления геморрагического синдрома послужили причиной для проведения дифференциальной диагностики с целью выявления инфекционного заболевания.

Течение заболевания в представленном нами клиническом случае во многом соответствует имеющимся данным [1, 14]. Однако наличие у пациента травматической болезни, а впоследствии развитие острой хирургической патологии органов брюшной полости, по-видимому, сузили фокус внимания специалистов.

При этом следует отметить, что выявленные у пациента в начальном периоде симптомы и изменения в лабораторных показателях не являются высокоспецифичными только для ГЛПС и могут наблюдаться как при других инфекционных, так и при неинфекционных заболеваниях, особенно у пациентов в ОРИТ.

Отдельного внимания заслуживают случаи ГЛПС, сопровождающиеся проявлениями со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота, боль в животе). В литературе описаны случаи, в которых острые хирургические заболевания органов брюшной полости диагностировались ошибочно. Также встречаются описания случаев, в которых острый аппендицит был ассоциирован с вирусом Пуумала, Добрава и Хантаан. Наличие вируса в образцах плазмы крови и тканей аппендикса подтверждалось с помощью полимеразой цепной реакции и анализа филогенетического древа [11, 12]. Таким образом, можно говорить об остром аппендиците как еще об одном из проявлений ГЛПС. В представлен-

ном клиническом случае у пациента был диагностирован и в последующем подтвержден результатами гистологического исследования острый флегмонозный аппендицит. Выявление возбудителя в тканях аппендикса и плазме крови не проводилось, поэтому причинно-следственная связь между вирусным инфекционным заболеванием и острой хирургической патологией не установлена.

### Заключение

Диагностика ГЛПС, особенно в начальном периоде, у пациентов с уже диагностированным неинфекционным заболеванием представляет значительные сложности в связи с неспецифичностью клинико-лабораторных проявлений. Некоторое время причина лихорадки, тромбоцитопении, почечной недостаточности, продолжающегося внутрибрюшного кровотечения, протеинурии, наличия жидкости в паранефральной области оставалась неустановленной ввиду низкой настороженности врачей в отношении природно-очаговых заболеваний. Пациентам, прибывшим из эндемичных по ГЛПС районов с наличием симптомов, характерных для начального периода болезни (острое начало, лихорадка, интоксикационный синдром), даже в случае уже имеющегося подтвержденного диагноза следует проводить лабораторные исследования, направленные на диагностику ГЛПС.

Следует помнить, что ГЛПС является острой инфекцией, характеризуется цикличностью течения и носит обратимый характер. Правильно организованная терапия, учитывающая определенные патофизиологические механизмы, свойственные каждому из периодов, может считаться достаточной для обеспечения выздоровления пациентов.

### Литература

1. Булатова, А. Х. Клинико-патогенетические особенности геморрагической лихорадки с почечным синдромом у детей и взрослых в сравнительном аспекте: диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Булатова Асия Халитовна, 2023. — 123 с.
2. Воронина Н. В. и др. Особенности течения геморрагической лихорадки с почечным синдромом // Актуальные вопросы терапевтической практики: обмен опытом, достижения, подготовка кадров. — 2023. — С. 24-35.
3. Жданов К. В. и др. Военная инфектология в системе обеспечения биологической безопасности // Кубанский научный медицинский вестник. — 2020. — Т. 27. — №. 4. — С. 38-50.
4. Жданов К. В. и др. Противодействие инфекциям в эпоху современных угроз // Инфекционные болезни: Новости. Мнения. Обучение. — 2017. — №. 6 (23). — С. 85-91.
5. Иванов Д. О. и др. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом у ребенка раннего возраста // Журнал инфектологии. — 2021. — Т. 12. — №. 5. — С. 152-158.
6. Иванова А. В. и др. Методические подходы к оценке экономического ущерба, связанного с заболеваемостью геморрагической лихорадкой с почечным синдромом в Рос-



сийской Федерации //Проблемы особо опасных инфекций. — 2023. — №. 1. — С. 96-104.

7. Малинин О. В. Терапия геморрагической лихорадки с почечным синдромом: патофизиологическое обоснование и практическое применение //Архивъ внутренней медицины. — 2025. — Т. 15. — №. 4. — С. 252-261.

8. Нафеев А. А., Сибеева Э. И., Хайсарова А. Н. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, новые вопросы изучения //Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2015. — Т. 20. — №. 6. — С. 47-49.

9. Савицкая Т. А. и др. Эпидемиологические и клинические аспекты геморрагической лихорадки с почечным синдромом на современном этапе //Инфекционные болезни: Новости. Мнения. Обучение. — 2024. — Т. 13. — №. 2 (49). — С. 59-67.

10. Салухов В. В. и др. Современные представления о патогенезе хантавирусной нефропатии (Обзор литературы) //Нефрология. — 2021. — Т. 25. — №. 4. — С. 23-32.

11. Jakab, Ferenc et al. "Dobrava-Belgrade hantavirus infection mimics acute appendicitis." Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology vol. 50,2 (2011): 164-166

12. Lim S. C. et al. Acute appendicitis associated with Hantaan virus infection //The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene. — 2021. — Т. 105. — №. 3. — С. 801.

13. Sehgal A. et al. Hemorrhagic fever with renal syndrome in Asia: history, pathogenesis, diagnosis, treatment, and prevention //Viruses. — 2023. — Т. 15. — №. 2. — С. 561.

14. Tariq M., Kim D. M. Hemorrhagic fever with renal syndrome: literature review, epidemiology, clinical picture and pathogenesis //Infection & chemotherapy. — 2022. — Т. 54. — №. 1. — С. 1.

## References

1. Bulatova, A. H. Kliniko-patogeneticheskie osobennosti gemorragicheskoy lihoradki s pochechnym sindromom u detej i vzroslyh v sravnitel'nom aspekte: dissertaciya na soiskanie uchenoj stepeni kandidata medicinskih nauk / Bulatova Asiya Halitovna, 2023. — 123 s.

2. Voronina N. V. i dr. Osobennosti techeniya gemorragicheskoy lihoradki s pochechnym sindromom //Aktual'nye voprosy terapevticheskoy praktiki: obmen opytom, dostizheniya, podgotovka kadrov. — 2023. — S. 24-35.

3. Zhdanov K. V. i dr. Voennaya infektologiya v sisteme obespecheniya biologicheskoy bezopasnosti //Kubanskiy nauchnyy medicinskiy vestnik. — 2020. — Т. 27. — №. 4. — С. 38-50.

4. Zhdanov K. V. i dr. Protivodejstvie infekciyam v epohu sovremennyh ugroz //Infekcionnye bolezni: Novosti. Mneniya. Obuchenie. — 2017. — №. 6 (23). — С. 85-91.

5. Ivanov D. O. i dr. Gemorragicheskaya lihoradka s pochechnym sindromom u rebenka rannego vozrasta //ZHurnal infektologii. — 2021. — Т. 12. — №. 5. — С. 152-158.

6. Ivanova A. V. i dr. Metodicheskie podhody k ocenke ekonomicheskogo ushcherba, svyazannogo s zabolevaemost'yu gemorragicheskoy lihoradkoj s pochechnym sindromom v Rossijskoj Federacii //Problemy osobo opasnyh infekcij. — 2023. — №. 1. — С. 96-104.

7. Malinin O. V. Terapiya gemorragicheskoy lihoradki s pochechnym sindromom: patofiziologicheskoe obosnovanie i prakticheskoe primeneniye //Arhiv" vnutrennej mediciny. — 2025. — Т. 15. — №. 4. — С. 252-261.

8. Nafeev A. A., Sibaeva E. I., Hajsarova A. N. Gemorragicheskaya lihoradka s pochechnym sindromom, novye voprosy izucheniya //Epidemiologiya i infekcionnye bolezni. — 2015. — Т. 20. — №. 6. — С. 47-49.

9. Savickaya T. A. i dr. Epidemiologicheskie i klinicheskie aspekty gemorragicheskoy lihoradki s pochechnym sindromom na sovremennom etape //Infekcionnye bolezni: Novosti. Mneniya. Obuchenie. — 2024. — Т. 13. — №. 2 (49). — С. 59-67.

10. Saluhov V. V. i dr. Sovremennye predstavleniya o patogeneze hantavirusnoj nefropatii (Obzor literatury) //Nefrologiya. — 2021. — Т. 25. — №. 4. — С. 23-32.

11. Jakab, Ferenc et al. "Dobrava-Belgrade hantavirus infection mimics acute appendicitis." Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology vol. 50,2 (2011): 164-166

12. Lim S. C. et al. Acute appendicitis associated with Hantaan virus infection //The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene. — 2021. — Т. 105. — №. 3. — С. 801.

13. Sehgal A. et al. Hemorrhagic fever with renal syndrome in Asia: history, pathogenesis, diagnosis, treatment, and prevention //Viruses. — 2023. — Т. 15. — №. 2. — С. 561.

14. Tariq M., Kim D. M. Hemorrhagic fever with renal syndrome: literature review, epidemiology, clinical picture and pathogenesis //Infection & chemotherapy. — 2022. — Т. 54. — №. 1. — С. 1.

## Авторский коллектив:

*Ефремов Дмитрий Олегович* — начальник инфекционного центра Национального медицинского исследовательского центра высоких медицинских технологий — Центрального военно-клинического госпиталя им. А.А. Вишневского, к.м.н.; тел.: +7-911-179-96-44, e-mail: Efremov-d24@mail.ru

*Шорохов Павел Евгеньевич* — начальник отделения неотложной хирургии Национального медицинского исследовательского центра высоких медицинских технологий — Центрального военно-клинического госпиталя им. А.А. Вишневского; e-mail: scrol92@rambler.ru

*Тимошевская Надежда Валериевна* — врач-инфекционист инфекционного отделения Национального медицинского исследовательского центра высоких медицинских технологий — Центрального военно-клинического госпиталя им. А.А. Вишневского; e-mail: nadintim@yandex.ru



## КОРЬ У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННОГО ПОДРОСТКА: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

А.Д. Иброхимова<sup>1</sup>, Д.С. Крутикова<sup>1</sup>, О.Н. Леонова<sup>1,2</sup>, Е.В. Эсауленко<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup>Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина, Санкт-Петербург, Россия

### Measles in an HIV-infected adolescent: a clinical case

A.D. Ibrokhimova<sup>1</sup>, D.S. Krutikova<sup>1</sup>, O.N. Leonova<sup>1,2</sup>, E.V. Esaulenko<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russia

<sup>2</sup>Clinical Infectious Diseases Hospital named after S.P. Botkin, Saint-Petersburg, Russia

### Резюме

Корь является одной из наиболее высококонтагиозных инфекций. Вирус эффективно распространяется не только при кашле или чихании инфицированного, но даже при дыхании или разговоре. Заболевание может протекать в тяжелой форме, с осложнениями и заканчиваться летально. В большинстве случаев осложнения развиваются у непривитых детей до 5 лет и у взрослых старше 20 лет. Однако важным фактом является то, что заболевание корью может вызывать и «отсроченную смертность», особенно у детей до 2 лет, амнезию иммунной системы, развитие болезни Крона, болезни Педжета, красную волчанку и подострый склерозирующий панэнцефалит. Своевременная постановка диагноза и начало терапии способны снизить летальность. В статье представлен клинический случай пациента с ВИЧ-инфекцией стадия 4В, находившегося в Клинической инфекционной больнице им. С.П. Боткина с диагнозом «Корь. Стертая форма».

**Ключевые слова:** корь, ВИЧ-инфекция, атипичное течение.

### Abstract

Measles is one of the most highly contagious infections. The measles virus spreads effectively not only when an infected person coughs or sneezes, but even when breathing or talking. Infection can cause serious illness, complications, and even death. Most often, complications develop in unvaccinated children under 5 years of age and in adults over 20 years of age. However, an important fact is that measles can also cause "delayed mortality", especially in children under 2 years of age, immune system amnesia, Crohn's disease, Paget's disease, lupus erythematosus and subacute sclerosing panencephalitis. Timely diagnosis and initiation of treatment can reduce mortality. The article presents a clinical case of a patient with HIV infection stage 4B who was in St. Petersburg State Medical Institution "Clinical Infectious Diseases Hospital named after S.P. Botkin" with a diagnosis of measles erased form.

**Key words:** measles, HIV infection, atypical course.

### Введение

Корь — острое высококонтагиозное вирусное заболевание, передающееся воздушно-капельным путем и характеризующееся лихорадкой, интоксикацией, поражением дыхательных путей, конъюнктивитом, наличием пятнисто-папулезной экзантемы с переходом в пигментацию. Патогенез кори определяется 3 основными свойствами возбудителя: эпителиотропностью, лимфо- и нейротропностью [1, 2]. В зависимости от их сочетания у больных возникают различные по тяжести и продолжительности клинические формы болезни [3, 4].

Согласно данным государственной статистической отчетности по инфекционной заболеваемости

в Российской Федерации (форма № 2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях»), случаи кори в 2023 и 2024 гг. зарегистрированы в большинстве субъектов страны. Наибольшее количество случаев выявлено в 2023 г. в Москве — 2244 случая (17,18 на 100 тыс. населения, 17,2%). В последующий год — 5035 (38,36 на 100 тыс. населения), что составило 22,4% от общей заболеваемости в стране. В Санкт-Петербурге в 2023 г. зарегистрировано 159 случаев кори, из них 90 у детей до 17 лет. Заболеваемость составила 2,9 на 100 тыс. населения. В 2024 г. продолжилось эпидемиологическое неблагополучие по кори, заболеваемость существенно превысила регламентированный уровень ВОЗ — 1 случай на 1 млн жителей или не

более 5 случаев местной передачи (0,1 на 100 тыс. населения). Сложившаяся в городе эпидемическая ситуация была обусловлена очередным циклическим подъемом заболеваемости, а также завозом инфекции вследствие активизации миграционных и туристических потоков и вовлечением в эпидемический процесс местного неиммунного населения. Эпидемический процесс кори поддерживался за счет непривитых лиц и лиц с неизвестным прививочным анамнезом, на долю которых приходилось 89,5% заболевших [5, 6].

Одновременно эпидемиологическая обстановка, связанная с ВИЧ, в 2023 г., несмотря на снижение заболеваемости, продолжала оставаться напряженной: за год в России было выявлено 58 740 новых случаев, пораженность составила 0,8% от всего населения страны. К наиболее пораженным ВИЧ регионам относилась Ленинградская область. Снижение иммунитета у пациентов приводит к тому, что организм становится более уязвим по отношению к инфекциям, прежде всего, вирусным, передающимся воздушно-капельно. В литературе довольно много сообщений о тяжелом течении кори у больных с ВИЧ-инфекцией. Большинство из них представлены наблюдениями 1980–1990-х гг. (период до активного внедрения антиретровирусной терапии (АРТ)) и случаями, связанными с проведением иммунизации в развивающихся странах [7].

На ранних стадиях ВИЧ-инфекции течение кори не отличается от такового у лиц с нормальным иммунитетом. Однако при иммунодефиците возможно развитие атипичной формы заболевания, что приводит к диагностическим трудностям. Приблизительно у 30% пациентов с отягощенным преморбидным фоном, особенно у лиц с нарушениями иммунитета, наблюдаются тяжелое и осложненное клиническое течение болезни. Тяжелое осложненное течение кори у детей, инфицированных ВИЧ, приводит к высокой смертности: более 50% заболевших погибают [8–10].

Активная иммунизация рекомендуется людям с бессимптомной ВИЧ-инфекцией и лицам с симптоматической инфекцией, у которых нет серьезных нарушений иммунитета. Независимо от статуса иммунизации, ВИЧ-инфицированные пациенты, подвергшиеся воздействию вируса кори, должны получать профилактику иммуноглобулином, поскольку активная иммунизация может не обеспечить защиты [11,12]. Оказание медицинской помощи при кори у пациентов с ВИЧ-инфекцией осуществляется в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями «ВИЧ-инфекция у детей» [13] и «Корь» [14], а также в регламентирующих документах по профилактики и лечению.

### Клинический случай

Пациент Н., 14 лет, мужского пола, ВИЧ-инфекция впервые диагностирована в апреле 2022 г.

Из анамнеза жизни известно, что у матери беременность первая, протекала без особенностей, роды срочные, самостоятельные. Масса мальчика при рождении 3750 г. Кормление грудью. Ребенок рос и развивался по возрасту. Из эпидемиологического анамнеза известно, что проживает в городской квартире, жилищно-бытовые условия удовлетворительные. Наследственность не отягощена (мать и отец обследованы на антитела к ВИЧ, результат отрицательный). Вредные привычки, половые контакты отрицает.

Со слов матери, с сентября 2021 г. у ребенка отмечается постоянное повышение температуры тела до фебрильных цифр, снижение массы тела, кашель. На фоне симптоматической и антибактериальной терапии был достигнут положительный эффект, но кратковременный.

В декабре 2021 г. ребенок госпитализирован в пульмонологическое отделение Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии с диагнозом: «Бронхоэктатическая болезнь в структуре недифференцированной дисплазии соединительной ткани».

В марте 2022 г. вновь отмечались лихорадка, кашель, дальнейшее снижение массы тела, появились боли в животе и клинические проявления герпес-вирусной инфекции (*Herpes simplex*). В связи с вышеперечисленной симптоматикой пациент госпитализирован в Киришскую клиническую межрайонную больницу, где был проведен скрининг на ВИЧ и получен положительный результат. Пациент переведен в Республиканскую клиническую инфекционную больницу для решения вопроса о назначении этиотропной терапии. В ходе обследования выявлен низкий уровень CD4-лимфоцитов (4 кл/мкл, 0,9%) и высокая вирусная нагрузка (133 892 копий/мл.), что послужило показаниями к назначению АРТ с использованием схемы: Абакавир 600 мг + Ламивудин 300 мг + Долутегравир 50 мг. У пациента сохранялись жалобы на боли в животе.

Для дальнейшего обследования пациент переведен в детское отделение Областной туберкулезной больницы в городе Выборге, где находился с 13.02.2023 по 26.02.2023 с диагнозом: «ВИЧ-инфекция, стадия 4В, фаза неполной ремиссии на фоне начала АРТ. Атипичный микобактериоз? Туберкулез кишечника, брызжеечных л/у? Кахексия. Анемия средней степени тяжести». Проведено обследование больного: на УЗИ органов брюшной полости выявлены гепатоспленомегалия

и лимфаденопатия. Проведена диагностическая лапароскопия. Диагноз туберкулеза лимфатических узлов не подтвержден.

При данной госпитализации у пациента был контакт по кори с ребенком, который находился с ним в одной палате. В настоящее время известно, что ВИЧ-инфицирование повышает восприимчивость к кори в связи со снижением титров антител после вакцинации [9]. Поэтому, несмотря на то, что пациент Н. был вакцинирован в соответствии с Национальным календарем профилактических прививок, у него был высокий риск инфицирования, не учтенный медицинским персоналом. Средняя продолжительность инкубационного периода кори у детей составляет 9–17 сут, но у привитых может пролонгироваться до 21 дня. Учитывая, что индекс контагиозности кори составляет практически 100%, можно предположить, что пациент был инфицирован в первый день контакта.

С 11.03.2023 состояние ухудшилось, появились симптомы ОРВИ, интоксикация, лихорадка до 38,5°C и сохранялись боли в животе в вечернее время. В связи с тем, что у ребенка имелся контакт по кори, ему было выполнено иммуноферментное исследование сыворотки крови на определение антител класса М (IgM) к вирусу кори в крови. Диагноз кори был подтвержден на основании вирус-специфических антител (АТ) класса IgM, выявленных методом иммуноферментного анализа, в связи с чем больной 15.03.2023 переведен в Клиническую инфекционную больницу им. С.П. Боткина с основным диагнозом: «B05.9 — Корь, атипичная

форма. ВИЧ-инфекция стадия 4В, фаза ремиссии на фоне АРТ. Лимфаденопатия брюшной полости. Кахексия. Анемия средней степени тяжести. Состояние после лапароскопии». На момент поступления в стационар состояние пациента расценено как тяжелое, в связи с чем он был направлен из приемного отделения в ОРИТ.

Пятна Бельского — Филатова — Коплика не определялись. Кожные покровы умеренно бледные, сыпи не было. Известно, что у пациентов с ВИЧ-инфекцией корь протекает атипично. Кроме того, ВИЧ-инфицирование ассоциировано с длительным выведением вируса кори из организма [15, 16]. При осмотре больного в области груди определялись небольшие узелки 1–3 мм (контагиозный моллюск). Температура тела 36,9°C, АД 109/67 мм рт. ст., ЧСС 83 в мин. Пульс ритмичный, удовлетворительного наполнения и напряжения. Тоны сердца приглушены, ритмичны. Дыхание самостоятельное, при аускультации жесткое, равномерно проводится по всем легочным полям, симметрично ослаблено в задних базальных отделах обоих легких, хрипов нет. Живот мягкий, незначительно болезненный. Перистальтика выслушивается. Мочеиспускание самостоятельное, безболезненное.

По результатам лабораторного обследования: количество эритроцитов и лимфоцитов, уровень гемоглобина и гематокрита снижены, что характерно для коревой инфекции. Динамика лабораторных показателей пациента представлена в таблице.

Таблица

Динамика лабораторных показателей

Показатель	Единица измерения	Норма	Дата		
			15.03	17.03	21.03
			День болезни		
			4	6	10
<i>Клинический анализ крови</i>					
Лейкоциты	10 <sup>9</sup> /л	3,84–9,84	8,11	5,59	5,94
Эритроциты	10 <sup>12</sup> /л	4,1–5,6	3,49	3,4	4,08
Гемоглобин	10 <sup>12</sup> /л	117–145	83	79	101
Гематокрит	%	35–48	26,4	26	31,4
Тромбоциты	10 <sup>9</sup> /л	218–419	317	283	327
Лимфоциты	10 <sup>9</sup> /л	0,97–3,33	0,79	0,51	1,01
Нейтрофилы	10 <sup>9</sup> /л	1,54–7,47	6,92	4,77	4,47
<i>Биохимический анализ крови</i>					
Амилаза	Ед/л	28–100	394	—	—
СРБ	мг/л	0–5	107,7	135,4	46,1
Прокальцитонин	нг/мл	0–0,1	0,41	—	—
Общий белок	г/л	66–87	61,2	—	—
ПТИ	%	70–105	96	—	89
Д-димер	мкг/мл	0–0,53	5,22	—	2,5



Пациенту проведены инструментальные методы диагностики, которые включали: электрокардиографию — синусовая тахикардия ЧСС 123/мин. Местная внутрижелудочковая блокада. Легкие изменения процессов реполяризации передне-перегородочной области ЛЖ. QT — 280 мс. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости — диффузные изменения печени. Деформация желчного пузыря. Диффузные изменения паренхимы почек. УЗ-признаки лимфаденопатии. Рентгенологическое исследование органов грудной клетки — в легких без очагово-инфильтративных изменений.

Пациент осмотрен специалистами: неврологом — очаговой, менингеальной симптоматики нет; хирургом — на передней брюшной стенке после лапароскопического исследования 3 послеоперационных раны, без признаков воспаления, швы сняты; дерматологом — кожные покровы бледно-розовые, на коже груди папулезные элементы телесного цвета (контагиозный моллюск), подкожно-жировая клетчатка истончена.

За время наблюдения в ОРИТ отмечалось улучшение самочувствия и состояния пациента. Боли в животе беспокоили меньше. Состояние больного расценивалось как среднетяжелое, стабильное. Сознание ясное. Неврологический статус прежний. Кожные покровы без сыпи. Температура тела 36,6°C, АД 117/73 мм рт. ст. ЧСС 126/минуту пульс ритмичный удовлетворительного наполнения и напряжения. Тоны сердца приглушены, ритмичны. Дыхание самостоятельное, аускультативно жесткое, симметрично ослаблено в задне-базальных отделах обоих легких, хрипов нет. Живот мягкий, болезненный при пальпации. Печень и селезенка увеличены. Для дальнейшего лечения и наблюдения пациента перевели в детское боксированное отделение.

На фоне проводимой терапии отмечена положительная динамика, в связи с чем пациента перевели в Республиканскую клиническую инфекционную больницу для дальнейшего лечения и обследования и далее на амбулаторное наблюдение в центре ВИЧ/СПИД по месту жительства.

### Обсуждение

В большинстве случаев корь протекает типично, но в ряде случаев её сложно распознать, так как она протекает в атипичной форме. Патогномичный симптом кори (пятна Бельского — Филатова — Коплика), характерная для кори сыпь не наблюдались. У пациента единственными проявлениями кори были: подъем температуры тела и катарально-респираторный синдром.

Микст-инфекция корь/ВИЧ приводит к иммунодефициту у детей, в то время как вирус кори приводит к временному иммунодефициту с по-

давлением клеточно-опосредованного иммунитета, а ВИЧ-инфекция у пациентов, не получающих противовирусную терапию, — к прогрессирующему иммунодефициту как гуморального, так и клеточного иммунитета. По данным литературы, лица, заразившиеся ВИЧ после перенесённой кори или вакцинации против кори, могут сохранять антитела к кори на защитном уровне [8, 9, 10, 17]. Однако более поздние исследования продемонстрировали снижение уровня антител к вирусу кори по мере прогрессирования ВИЧ-инфекции. У ВИЧ-инфицированных после вакцинации от кори, как правило, развивается слабый иммунный ответ по сравнению со здоровыми с быстрым снижением уровня коревых антител [18].

В подростковом периоде особое значение приобретает профилактика и контроль инфекционных заболеваний, таких как корь и ВИЧ-инфекция. ВИЧ-инфицированные дети могут оставаться восприимчивыми к кори, несмотря на вакцинацию. Иммунизация наиболее эффективна на ранних этапах развития ВИЧ-инфекции, однако даже вакцинация не гарантирует защиту у пациентов с выраженными нарушениями иммунной системы. Поэтому обязательным компонентом профилактики кори у данной группы является введение специфического иммуноглобулина вне зависимости от предшествующего прививочного анамнеза.

### Заключение

Люди, живущие с ВИЧ, подвергаются более высокому риску заражения корью, даже если они вакцинированы. Клиническая картина кори у ВИЧ-инфицированных, в том числе детей, в большинстве случаев протекает в атипичной форме, усложняя диагностику и своевременное начало лечения, что и демонстрирует данный клинический случай. Высокий уровень смертности с сочетанной корью и ВИЧ-инфекцией требует особого внимания медицинских работников к профилактике и лечению кори у уязвимой категории пациентов.

### Литература

1. Тимченко В. Н. Актуальные проблемы коревой инфекции / В. Н. Тимченко, Т. А. Каплина, О. А. Леоничева [и др.] // Педиатр. — 2017. — Т. 8, № 3. — С. 120-129.
2. ВИЧ-инфекция на рубеже веков: Руководство для врачей всех специальностей / В. В. Леванович, В. Н. Тимченко, Ю. А. Архипова [и др.]. — Санкт-Петербург: ООО «Издательство Н-Л», 2012. — 496 с.
3. Басина В.В. Клинические и эпидемиологические особенности кори у взрослых в современный период / В.В. Басина, Е.В. Эсауленко, К.Е. Новак, М.А. Бичурина, Л.В. Лялина // Ж. Инфектологии. — 2021. — Т. 13. № 2. — С. 70-78.
4. ВИЧ-инфекция и коморбидные состояния в Северо-Западном федеральном округе Российской Федерации в 2020 году: Аналитический обзор / Н. А. Беляков, Е. В. Боева, А. Д. Иброхимова [и др.]. — Санкт-Петербург: Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, 2021. — 60 с.

5. Назарова А.Н. Клинико-эпидемиологическая характеристика кори в период ликвидации/ А.Н. Назарова, В.Н. Тимченко, А.Д. Алехина, Вишневская Т.Е. // Журнал инфектологии. 2025. — Т. 17. № 1 S1. — С.45
6. Тян Н.С. Клинико-лабораторная характеристика кори у детей в Санкт-Петербурге в период подъема заболеваемости 2023—2024 гг. / Н.С. Тян, И.В. Бабаченко, Ю.В. Нестерова, К.В. Жданов // Журнал инфектологии. — 2025. — Т.17(1) — С.76-80.
7. Семененко Т.А. Корь: эпидемиологические особенности в период элиминации, современные возможности профилактики, диагностики и лечения. Значение серологического исследования популяционного иммунитета населения / Т.А. Семененко, С.В. Сметанина, Л.В. Колобухина, Г.Н. Кареткина и др. — Москва, 2020. — 38 с.
8. Maria Isabel de Moraes-Pinto Interaction between Pediatric HIV Infection and Measles Disclosures Future Virology. 2011;6(12):1471-1479
9. Mutembo S. Measles immunity gaps among children and adolescents with HIV in Zambia despite high measles vaccination and antiretroviral therapy coverage / Yang Y, Carcelen A, Winter AK, Mwansa FD, Chilumba I, Mutale I, Chongwe G, Monze M, Mulundu G, Nkamba H, Mulenga L, Hayford K, Moss WJ. // AIDS. 2023 Nov 1;37(13):2021-2029. doi: 10.1097/QAD.0000000000003634. Epub 2023 Jun 28. PMID: 37418463; PMCID: PMC10664789.
10. Kaur G. Preventing measles in children and adolescents with HIV / G. Kaur, R.T. Perry // AIDS. 2023 Nov 1;37(13):2087-2089. doi: 10.1097/QAD.0000000000003649. Epub 2023 Sep 28. PMID: 37755425; PMCID: PMC10683796.
11. Loevinsohn G. Measles Seroprevalence and Vaccine Responses in Human Immunodeficiency Virus-infected Adolescents and Adults: A Systematic Review / G. Loevinsohn, L. Rosman, W.J. Moss // Clin Infect Dis. 2019 Aug 16;69(5):836-844. doi: 10.1093/cid/ciy980. PMID: 30452621.
12. Rearigh L. Surprisingly Low Levels of Measles Immunity in Persons With HIV: A Seroprevalence Survey in a United States HIV Clinic / L. Rearigh, J. O'Neill, M. Kubat, H. Sayles, S. Swindells, S.H. Bares // Open Forum Infect Dis. 2020 Sep 12;7(10):ofaa428. doi: 10.1093/ofid/ofaa428. PMID: 33072815; PMCID: PMC7553243.
13. Клинические рекомендации «ВИЧ-инфекция у детей» (утв. Министерством здравоохранения Российской Федерации, 2024 г.), 170с. Режим доступа: [https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/459\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/459_2), дата обращения 07.07.2025
14. Клинические рекомендации «Корь» (утв. Министерством здравоохранения Российской Федерации, 2024 г.), 48с. Режим доступа: [https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/563\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/563_2), дата обращения 07.07.2025.
15. Dumitrescu F. Complicated Measles in an HIV-Infected Patient—A Case Report and Review of the Literature / F. Dumitrescu, L. Dragonu, E.-A. Marcu, R. Pădureanu, L. Giubelan, C.-L. Rădoi-Troacă, A. Dudușche, I.-A. Georgescu, A.G. Istrate, M. Olteanu // J. Mind Med. Sci. 2025, 12, 15. <https://doi.org/10.3390/jmms12010015>
16. Diana N.E. Measles in adults: A comparison of hospitalised HIV-infected and HIV-uninfected patients. S Afr / N.E. Diana, C. Feldman // J HIV Med. 2019;20(1), a877. <https://doi.org/10.4102/sajhivmed.v20i1.877>
17. Scott P. Measles vaccination in HIV-infected children: systematic review and meta-analysis of safety and immunogenicity / P. Scott, W.J. Moss, Z. Gilani, N. Low // J Infect Dis. 2011 Jul;204 Suppl 1:S164-78. doi: 10.1093/infdis/jir071. PMID: 21666158.
18. Mehtani N.J. Immunogenicity and Safety of the Measles Vaccine in HIV-Infected Children: An Updated Systematic Review. Am / N.J. Mehtani, L. Rosman, W.J. Moss // J Epidemiol. 2019 Dec 31;188(12):2240-2251. doi: 10.1093/aje/kwz144. PMID: 31210268.

## References

1. Timchenko V. N. Aktual'nye problemy korevoj infekcii / V. N. Timchenko, T. A. Kaplina, O. A. Leonicheva [i dr.] // Pediatr. — 2017. — Т. 8, № 3. — С. 120-129.
2. VICH-infekciya na rubezhe vekov: Rukovodstvo dlya vrachej vseh special'nostej / V. V. Levanovich, V. N. Timchenko, Yu. A. Arhipova [i dr.]. — Sankt-Peterburg: OOO "Izdatel'stvo N-L", 2012. — 496 s.
3. Basina V.V. Klinicheskie i epidemiologicheskie osobennosti kori u vzroslykh v sovremennyy period / V.V. Basina, E.V. Esaulenko, K.E. Novak, M.A. Bichurina, L.V. Lyalina // Zh. Infektologii. — 2021. — Т. 13. № 2. — С. 70-78.
4. VICH-infekciya i komorbidnye sostoyaniya v Severo-Zapadnom federal'nom okruge Rossijskoj Federacii v 2020 godu: Analiticheskij obzor / N. A. Belyakov, E. V. Boeva, A. D. Ibrohimova [i dr.]. — Sankt-Peterburg: Sankt-Peterburgskij nauchno-issledovatel'skij institut epidemiologii i mikrobiologii im. Pastera, 2021. — 60 s.
5. Nazarova A.N. Kliniko-epidemiologicheskaya harakteristika kori v period likvidacii/ A.N. Nazarova, V.N. Timchenko, A.D. Alekhina, Vishnevskaya T.E. // Zhurnal infektologii. 2025. — Т. 17. № 1 S1. — С.45
6. Tyan N.S. Kliniko-laboratornaya harakteristika kori u detej v Sankt-Peterburge v period pod'emа zaboлеваemosti 2023—2024 gg. / N.S. Tyan, I.V. Babachenko, Yu.V. Nesterova, K.V. Zhdanov // Zhurnal infektologii. — 2025. — Т.17(1) — С.76-80.
7. Semenenko T.A. Kor': epidemiologicheskie osobennosti v period eliminacii, sovremennye vozmozhnosti profilaktiki, diagnostiki i lecheniya. Znachenie serologicheskogo issledovaniya populyacionnogo immuniteta naseleniya / T.A. Semenenko, S.V. Smetanina, L.V. Kolobuhina, G.N. Karetkina i dr. — Moskva, 2020. — 38 s.
8. Maria Isabel de Moraes-Pinto Interaction between Pediatric HIV Infection and Measles Disclosures Future Virology. 2011;6(12):1471-1479
9. Mutembo S. Measles immunity gaps among children and adolescents with HIV in Zambia despite high measles vaccination and antiretroviral therapy coverage / Yang Y, Carcelen A, Winter AK, Mwansa FD, Chilumba I, Mutale I, Chongwe G, Monze M, Mulundu G, Nkamba H, Mulenga L, Hayford K, Moss WJ. // AIDS. 2023 Nov 1;37(13):2021-2029. doi: 10.1097/QAD.0000000000003634. Epub 2023 Jun 28. PMID: 37418463; PMCID: PMC10664789.
10. Kaur G. Preventing measles in children and adolescents with HIV / G. Kaur, R.T. Perry // AIDS. 2023 Nov 1;37(13):2087-2089. doi: 10.1097/QAD.0000000000003649. Epub 2023 Sep 28. PMID: 37755425; PMCID: PMC10683796.
11. Loevinsohn G. Measles Seroprevalence and Vaccine Responses in Human Immunodeficiency Virus-infected Adolescents and Adults: A Systematic Review / G. Loevinsohn, L. Rosman, W.J. Moss // Clin Infect Dis. 2019 Aug 16;69(5):836-844. doi: 10.1093/cid/ciy980. PMID: 30452621.
12. Rearigh L. Surprisingly Low Levels of Measles Immunity in Persons With HIV: A Seroprevalence Survey in a United States HIV Clinic / L. Rearigh, J. O'Neill, M. Kubat, H. Sayles, S. Swindells, S.H. Bares // Open Forum Infect Dis. 2020 Sep 12;7(10):ofaa428. doi: 10.1093/ofid/ofaa428. PMID: 33072815; PMCID: PMC7553243.
13. Klinicheskie rekomendacii «VICH-infekciya u detej» (utv. Ministerstvom zdrazvoohraneniya Rossijskoj Federacii, 2024 g.), 170s.

14. Klinicheskie rekomendacii «Kor'» (utv. Ministerstvom zdravoohraneniya Rossijskoj Federacii, 2024 g.), 48s.

15. Dumitrescu F. Complicated Measles in an HIV-Infected Patient A Case Report and Review of the Literature / F. Dumitrescu, L. Dragonu, E.-A. Marcu, R. Pădureanu, L. Giubelan, C.-L. Rădoi-Troacă, A. Duduveche, I.-A. Georgescu, A.G. Istrate, M. Olteanu // J. Mind Med. Sci. 2025, 12, 15. <https://doi.org/10.3390/jmms12010015>

16. Diana N.E. Measles in adults: A comparison of hospitalised HIV-infected and HIV-uninfected patients. S Afr / N.E.

Diana, C. Feldman // J HIV Med. 2019;20(1), a877. <https://doi.org/10.4102/sajhivmed.v20i1.877>

17. Scott P. Measles vaccination in HIV-infected children: systematic review and meta-analysis of safety and immunogenicity / P. Scott, W.J. Moss, Z. Gilani, N. Low // J Infect Dis. 2011 Jul;204 Suppl 1:S164-78. doi: 10.1093/infdis/jir071. PMID: 21666158.

18. Mehtani N.J. Immunogenicity and Safety of the Measles Vaccine in HIV-Infected Children: An Updated Systematic Review. Am / N.J. Mehtani, L. Rosman, W.J. Moss // J Epidemiol. 2019 Dec 31;188(12):2240-2251. doi: 10.1093/aje/kwz144. PMID: 31210268.

#### Авторский коллектив:

*Ибромимова Анастасия Дмитриевна* — ассистент 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](mailto:nastya1089@mail.ru)

*Крутикова Дарья Сергеевна* — старший лаборант кафедры инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета; тел.: 8(812)416-52-51, e-mail: [d.s.krutikova@mail.ru](mailto:d.s.krutikova@mail.ru)

*Леонова Ольга Николаевна* — профессор кафедры инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета; руководитель амбулаторной службы Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина, д.м.н., доцент; тел.: 8(812)416-52-51, e-mail: [hiv-hospis@mail.ru](mailto:hiv-hospis@mail.ru)

*Эсауленко Елена Владимировна* — заведующая 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-grpmu@mail.ru](mailto:eve-grpmu@mail.ru)



## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ Т-КЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМЫ У ПАЦИЕНТА С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

А.С. Шеломов<sup>1,2</sup>, Я.Г. Беджаниян<sup>1</sup>, Е.В. Степанова<sup>1,3</sup>, С.С. Бурдаева<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> Санкт-Петербургский медико-социальный институт, Санкт-Петербург, Россия

<sup>3</sup> Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

### A clinical case of peripheral T-cell lymphoma in a patient with HIV infection

A.S. Shelomov<sup>1,2</sup>, Ya.G. Bejanyan<sup>1</sup>, E.V. Stepanova<sup>1,3</sup>, S.S. Burdaeva<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Center for the Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases, Saint-Petersburg, Russia

<sup>2</sup> Saint-Petersburg Medical and Social Institute, Saint-Petersburg, Russia

<sup>3</sup> First Saint-Petersburg State Medical University named after I.P. Pavlov, Saint-Petersburg, Russia

### Резюме

Лимфома является наиболее частым злокачественным заболеванием у пациентов с ВИЧ-инфекцией в поздних стадиях заболевания. Частота Т-клеточных лимфом на фоне ВИЧ-инфекции составляет 12–15%, и, в отличие от В-клеточных лимфом, они, как правило, связаны с худшим результатом лечения. В данной работе представлен случай кожной Т-клеточной лимфомы (грибовидный микоз) у ВИЧ-инфицированного мужчины. Лимфопролиферативные заболевания могут скрываться под маской таких заболеваний, как atopический дерматит, псориаз, парapsoriasis, экзема, микоз кожи, которые трудно поддаются рекомендованному виду терапии.

С целью предотвращения постановки ошибочного диагноза в таких случаях необходимо проводить гистологическое исследование кожного лоскута, на основании которого возможно установление точного характера поражения.

**Ключевые слова:** ВИЧ, Т-клеточная лимфома, клинический случай.

### Abstract

Lymphoma is the most common malignant disease in patients with HIV infection in the advanced stages of the disease. The incidence of T-cell lymphomas in the presence of HIV infection is 12–15%, and, unlike B-cell lymphomas, they are usually associated with a worse treatment outcome. This paper presents a case of cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides) in an HIV-infected man. Lymphoproliferative diseases can be hidden under the mask of diseases such as atopic dermatitis, psoriasis, parapsoriasis, eczema, mycosis of the skin, which are difficult to respond to the recommended type of therapy.

In order to prevent misdiagnosis in such cases, it is necessary to carry out a histological examination of the skin flap, on the basis of which it is possible to establish the exact nature of the lesion.

**Key words:** HIV, T-cell lymphoma, clinical case.

### Введение

Лимфома является наиболее частым злокачественным заболеванием у пациентов с ВИЧ-инфекцией в поздних стадиях заболевания [1]. Большинство ВИЧ-ассоциированных лимфом имеют В-клеточный фенотип, включая лимфому Беркитта и диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому, лимфому Ходжкина. Случаи ВИЧ-ассоциированной Т-клеточной лимфомы регистрируются реже. Частота Т-клеточных лимфом на фоне ВИЧ-инфекции составляет 12–15%, и, в отличие от В-клеточных лимфом, они, как правило, связаны с худшим результатом лечения [2].

ВИЧ-ассоциированная периферическая Т-клеточная лимфома состоит из гетерогенной группы

агрессивных новообразований. Наиболее распространенным первичным местом поражения часто является экстранодальная опухоль, и большинство случаев сопровождаются неспецифическими симптомами опухолевой интоксикации, включая лихорадку выше 38°C не менее 3 дней подряд без признаков воспаления, ночные профузные поты; похудание на 10% массы тела за последние 6 месяцев, низкое количество CD4-лимфоцитов и высокую вирусную нагрузку ВИЧ в крови [3]. Наиболее распространенными местами экстранодального поражения являются костный мозг (31%), голова и шея (23%), легкие (15%), желудочно-кишечный тракт (14%), кожа (9%) и ЦНС (9%) [3, 4].



Биггар и др. показали, что ВИЧ-инфекция способствовала 15-кратному увеличению заболеваемости периферической Т-клеточной лимфомы [5, 6]. В этом исследовании лица, инфицированные ВИЧ, имели повышенный риск развития первичной кожной, а также системной периферической Т-клеточной лимфомы (ПТКЛ). Однако данные о ВИЧ-ассоциированной периферической Т-клеточной лимфоме в значительной степени ограничены отчетами о случаях [6–10]. Следовательно, данные о клинико-патологических характеристиках и прогностических факторах при ВИЧ-ассоциированной ПТКЛ отсутствуют [6].

По данным Чжэн Ян и др., частота кожной Т-клеточной лимфомы (КТКЛ) составляет 10,2 случая на 1 млн человек, что составляет 3,4% всех НХЛ. Существует очень мало исследований КТКЛ у ВИЧ-инфицированных пациентов. Показатель заболеваемости ВИЧ-ассоциированной КТКЛ на 100 000 человек в год за период 2004–2017 гг. составил 0,071. [11].

В данной работе представлен случай кожной Т-клеточной лимфомы (грибовидный микоз) у ВИЧ-инфицированного мужчины.

### Клинический случай

Мужчина 37 лет, с ВИЧ-инфекцией, выявленной в 2005 г., поступил в стационар Центра СПИД 07.03.2024 с основным диагнозом: «ВИЧ-инфекция, стадия 4В, фаза прогрессирования на фоне прерванной антиретровирусной терапии (АРТ) в феврале 2024 г. (В20.7 по МКБ-10)» Осложнения: «Инfiltrативный туберкулез левого легкого с распадом (от 2012 г.), клиническое излечение. Микоз пищевода от 2019 г. Снижение массы тела более 10%, ассоциированное с ВИЧ». Сопутствующие: «Хронический вирусный гепатит С (РНК HCV +). Распространенный псориаз».

При поступлении предъявлял жалобы на кожный зуд, кашицеобразный стул до 5 раз в сутки (без патологических примесей), ежедневное повышение температуры тела до 40°C, общую слабость.

Из анамнеза было известно, что пациент самостоятельно неоднократно прерывал АРТ. Также проводилась неоднократно коррекция АРТ, в том числе в связи с резистентностью (анализ на резистентность от 2019 г. выполнен на 98 584 коп/мл, выявлена устойчивость к ННИОТ, ламивудину, тенофовиру, абакавиру). За все время приема АРТ с 2012 г. в различные схемы были включены следующие препараты: зидовудин, ламивудин, эфавиренз, тенофовир, фосфазид, лопинавир/ритонавир, дарунавир, атазанавир, долутегравир, эльсульфавирин.

Также было известно о длительном стаже употребления пациентом инъекционных наркотических веществ.

Данное ухудшение состояния больной отмечал в течение последних 2 мес. перед поступлением в стационар в виде повышения температуры тела до 40°C, сухого кашля, увеличения и болезненности лимфатических узлов. С февраля 2024 г. появились генерализованные высыпания на коже туловища и конечностей с выраженным кожным зудом и шелушением, геморрагические корки и эрозии на губах. Кроме того, пациент заметил снижение массы тела на 14 кг за текущий период.

Пациент ранее был обследован дерматологом больницы УФСИН (вторичные дескваматозные элементы на фоне токсикоаллергической реакции), получил курс антибактериальной (цефтриаксон) и десенсибилизирующей терапии, а также глюкокортикостероиды (преднизолон) без положительной динамики. На компьютерной томографии органов грудной клетки и брюшной полости от февраля 2024 г. обращали на себя внимание признаки лимфаденопатии надключичных, подключичных, подмышечных, абдоминальных и забрюшинных лимфатических узлов в сочетании с гепатоспленомегалией.

При поступлении в стационар Центра СПИД пациент находился в состоянии выраженного иммунодефицита — CD4-лимфоциты 25 кл/мкл, а вирусная нагрузка ВИЧ в крови достигала 1 723 051 коп/мл.

При объективном осмотре пациента были обнаружены: генерализованная гиперемия кожных покровов, отечность лица, туловища, верхних и нижних конечностей (включая кисти и стопы) с обильным крупнопластинчатым шелушением, десквамация кожи ладоней и стоп (рис. 1). Красная кайма губ была с линейными трещинами. Выявлена выраженная лимфаденопатия периферических лимфатических узлов — передние и задние шейные, подчелюстные, затылочные, надключичные увеличены до 3,0 см, паховые до 4,0 см, подмышечные до 7,0 см (справа образуют конгломерат), подвижные, безболезненные, под неизменной кожей. При пальпации живота определялось увеличение печени на 3,0 см ниже края реберной дуги и селезенки на 4,0 см.

Результаты лабораторных исследований показали наличие эозинофилии (27%); по результатам ПЦР крови на оппортунистические инфекции ДНК EBV — 2,62 lg копий/10<sup>5</sup> клеток, ДНК CMV и HSV — отрицательно. В биохимическом анализе крови — АЛТ- 73 ЕД/л, АСТ — 49 ЕД/л.

При УЗИ органов брюшной полости и почек были выявлены эхопризнаки гепатомегалии с незначительно выраженными диффузными изменениями паренхимы печени; достаточно выраженной спленомегалии с диффузными изменениями паренхимы селезенки; незначительно выраженными диффузными изменениями паренхимы поджелудочной железы.



Рис. 1. Пациент с периферической Т-клеточной лимфомой до лечения

Рентгенография органов грудной клетки не выявила патологических изменений.

В связи с развитием у пациента глубокого иммунодефицита было принято решение возобновить АРТ по схеме: тенофовир 300 мг/сут, ламивудин 300 мг/сут, дарунавир 600 мг — 2 раза в сут

и ритонавир 100 мг 2 раза в сут; а также начать профилактику оппортунистических инфекций (ко-тримоксазол 480 мг 1 раз в сут и азитромицин 1250 мг 1 раз в неделю). Кроме того, была начата диуретическая терапия (верошпирон) с учетом пастозности нижних конечностей) и симптомати-



ческая терапия (купирование кожного зуда и лихорадки — НПВС, хлоропирамин). Проводимое лечение пациент переносил хорошо.

С учетом выраженной генерализованной лимфаденопатии и гепатоспленомегалии для исключения лимфопролиферативного заболевания (ЛПЗ) выполнена биопсия шейного лимфатического узла слева и биопсия кожно-мышечного лоскута в средней трети правого бедра.

По результатам гистологического исследования лимфатического узла выявлена картина поражения Т-клеточной лимфомой с иммунофенотипом периферических Т-лимфоцитов. По результатам биопсии кожи — грибовидный микоз (экспрессия CD8 опухолевыми Т-лимфоцитами).

После получения результатов биопсии пациент был выписан 01.04.2024 с рекомендацией явки к онкологу по месту жительства (окончательный диагноз на момент выписки: Основной: «ВИЧ-инфекция, стадия 4В, фаза прогрессирования на фоне прерванной АРТ в феврале 2024 г., рестарт 15.03.2024». Осложнения: «В20.0 Инфильтративный туберкулез левого легкого с распадом (2012), клиническое излечение. В20.5 Микоз пищевода в 2019 г. Снижение массы тела > 10% (ВИЧ-ассоциированное)». Анемия 1 степени (ВИЧ-ассоциированная). Сопутствующие: «В18.2 Хронический вирусный гепатит С (РНК HCV +). С84.4 Периферическая Т-клеточная лимфома (биопсия шейного узла слева от 13.03.2024, биопсия кожно-мышечного лоскута от 21.03.2024)».

Известно, что при дальнейшем обращении к врачу-онкологу пациент был перенаправлен под наблюдение дерматолога для старта наружной терапии грибовидного микоза и оценки его эффективности.

С 30.05.2024 по 18.06.2024 пациент находился в дерматологическом отделении Городского кожно-венерологического диспансера, где получил курс фототерапевтического лечения (методика — УФБ (средневолновые ультрафиолетовые лучи), 3 фототип, МЭД (минимальная эритемная доза) — 450, 15%. Количество — 7) с диагнозом — Основной: L41.4 «Крупнобляшечный параспориоз, распространенный». Осложнения: «Грибовидный микоз».

Выписан из стационара со значимым клиническим улучшением, пациенту была рекомендована наружная глюкокортикостероидная терапия в течение 2 недель, диспансерное наблюдение дерматолога КВД по месту жительства, онколога и повторение курсов фототерапии через каждые 6 мес. (рис. 2).

### Заключение

Важно отметить, что проявления лимфопролиферативных заболеваний (ЛПЗ) на коже при



Рис. 2. Пациент с периферической Т-клеточной лимфомой после фототерапевтического лечения

ВИЧ-инфекции могут характеризоваться вариабельностью и разнообразием высыпаний. Представленный нами клинический случай иллюстрирует важность дифференциальной диагностики доброкачественных заболеваний или реактивных состояний кожи у ВИЧ-инфицированных пациентов с ЛПЗ. Например, ЛПЗ могут скрываться под маской таких заболеваний, как атопический дерматит, псориаз, параспориоз, экзема, микоз кожи, которые трудно поддаются рекомендованному виду терапии.

С целью предотвращения постановки ошибочного диагноза в таких случаях необходимо проводить гистологическое исследование кожного лоскута, на основании которого возможно установление точного характера поражения.

### Литература

1. Katsura Y, Ota I, Yoshida C, Ohtani H, Komeno T. HIV-associated peripheral T-cell lymphoma with a cytotoxic phenotype. Intern Med. 2014;53(18):2127-31. doi: 10.2169/internal-medicine.53.1990. Epub 2014 Sep 15. PMID: 25224201.
2. Wang M, Kibbi N, Ring N, Siddon A, Foss F, Totony M. DUSP22-IRF4 rearrangement in AIDS-associated ALK-negative anaplastic large cell lymphoma. BMJ Case Rep. 2019 Sep 30;12(9):e230641. doi: 10.1136/bcr-2019-230641. PMID: 31570354; PMCID: PMC6768350.
3. Gong J, Delioukina ML, Hendifar AE. A Rare Case of Primary Gastric HIV-Associated Peripheral T-Cell Lymphoma: Relapsed Disease Treated With Pemetrexed. World J Oncol. 2013 Oct;4(4-5):217-220. doi: 10.4021/wjon708w. Epub 2013 Sep 27. PMID: 29147360; PMCID: PMC5649932.

4. Castillo J, Perez K, Milani C, Dezube BJ, Pantanowitz L. Peripheral T-cell lymphomas in HIV-infected individuals: a comprehensive review. *J HIV Ther.* 2009;14(2):34–40.
5. Biggar RJ, Engels EA, Frisch M, Goedert JJ. Risk of T-cell lymphomas in persons with AIDS. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001;26:371–376.
6. Castillo JJ, Beltran BE, Bibas M, Bower M, Collins JA, Cwynarski K, Diez-Martin JL, Hernandez-Ilizaliturri F, Horwitz SM, Montoto S, Pantanowitz L, Ribera JM, Vose JM. Prognostic factors in patients with HIV-associated peripheral T-cell lymphoma: a multicenter study. *Am J Hematol.* 2011 Mar;86(3):256–61. doi: 10.1002/ajh.21947. Epub 2011 Feb 15. Erratum in: *Am J Hematol.* 2011 Aug;86(8):721. PMID: 21328430.
7. Arzo KK, Bu X, Espina BM, et al. T-cell lymphoma in HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004;36:1020–1027.
8. Brimo F, Michel RP, Khetani K, Auger M. Primary effusion lymphoma: A series of 4 cases and review of the literature with emphasis on cytomorphologic and immunocytochemical differential diagnosis. *Cancer* 2007;111:224–233.
9. Collins JA, Hernandez AV, Hidalgo JA, et al. High proportion of T-cell systemic non-Hodgkin lymphoma in HIV-infected patients in Lima, Peru. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005;40:558–564.
10. Nava VE, Cohen P, Kalan M, Ozdemirli M. HIV-associated anaplastic large cell lymphoma: A report of three cases. *Aids* 2008;22:1892–1894.
11. Yang Z, Gong D, Huang F, Sun Y, Hu Q. Epidemiological Characteristics and the Development of Prognostic Nomograms of Patients With HIV-Associated Cutaneous T-Cell Lymphoma. *Front Oncol.* 2022 Mar 15;12:847710.

---

*Авторский коллектив:*

*Шеломов Алексей Сергеевич* – заведующий приемным отделением Центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями; доцент кафедры инфектологии Санкт-Петербургского медико-социального института, к.м.н.; тел.: 8(812)246-70-39, e-mail: shelomov\_rambov@mail.ru

*Беджанян Яна Гамлетовна* – врач-инфекционист 2-го инфекционного отделения Центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями; тел.: 8(812)246-70-39, e-mail: yanka9726@gmail.com

*Степанова Елена Владимировна* – заместитель главного врача по медицинской части Центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями; профессор кафедры социально-значимых инфекций и фтизиопульмонологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова; д.м.н.; тел.: 8(812)246-70-39, e-mail: evs.55@mail.ru

*Бурдаева Софья Сергеевна* – ординатор кафедры социально-значимых инфекций и фтизиопульмонологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова; тел.: 8(812)246-70-39, e-mail: sonia.burdaewa2014@yandex.ru





## СЛУЧАЙ ИНФЕКЦИИ, ВЫЗВАННОЙ *MALASSEZIA FURFUR*, У НОВОРОЖДЁННОЙ

Д.О. Иванов<sup>1</sup>, А.Ю. Алексеев<sup>1,2</sup>, А.С. Набиева<sup>1</sup>, Н.М. Зеленин<sup>1</sup>, А.А. Агафонникова<sup>1</sup>,  
О.Л. Красногорская<sup>1</sup>, Е.В. Эсауленко<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

### A case of *Malassezia furfur* infection in a newborn

D.O. Ivanov<sup>1</sup>, A.Yu. Alekseev<sup>1,2</sup>, A.S. Nabieva<sup>1</sup>, N.M. Zelenin<sup>1</sup>, A.A. Agafonnikova<sup>1</sup>, O.L. Krasnogorskaya<sup>1</sup>,  
E.V. Esaulenko<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russia

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

### Резюме

Представлен клинико-патоморфологически подтверждённый случай диссеминированного малассезиоза у новорождённой с тяжёлой хирургической патологией и неблагоприятным исходом. Раннее выделение *Malassezia furfur* из нестерильных локусов не было расценено как клинически значимое, тогда как последующие культуральные и гистологические исследования аутопсийного материала доказали инвазивный процесс: внутрисосудистые скопления дрожжевых клеток, васкулит, септические «мишеневидные» тромбы, ишемические и некротические изменения в лёгких, печени, почках и сердце. Рост возбудителя был получен на модифицированном агаре Лиминга – Нотман, вид подтверждён методом MALDI-TOF MS. Тестирование чувствительности к противогрибковым лекарственным средствам показало высокие минимальные подавляющие концентрации для эхинокандинов и флуконазола при сохранении активности амфотерицина В, итраконазола и позаконазола, что коррелировало с клинической неэффективностью микафунгина и флуконазола. Случай подчёркивает необходимость ранней интерпретации выделения *Malassezia spp.* у неонатальных пациентов группы риска, обязательного применения липидосодержащих сред и/или молекулярных методов диагностики, а также выбора антимикотической терапии с учётом видоспецифического профиля чувствительности возбудителя.

**Ключевые слова:** *Malassezia furfur*, новорождённые, инвазивная грибковая инфекция, малассезиоз, сосудистая инвазия, гистологическая верификация.

### Введение

Инвазивные грибковые инфекции (ИГИ) у новорождённых представляют собой одну из ведущих причин инфекционно-воспалительных осложнений в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). У детей с экстремально

### Abstract

We report a clinicopathologically confirmed case of disseminated *Malassezia furfur* infection in a neonate with severe surgical pathology and a fatal outcome. Early isolation of *M. furfur* from non-sterile sites was underestimated, whereas subsequent cultural and histopathological examination of autopsy material confirmed an invasive infection. Yeast cells were detected within and along vessel walls, accompanied by vasculitis, septic "target-like" thrombi, and ischemic and necrotic changes in the lungs, liver, kidneys and heart. Fungal growth was obtained on modified Leeming–Notman agar, and species identification was confirmed by MALDI-TOF MS. Antifungal susceptibility testing revealed high minimal inhibitory concentrations for echinocandins and fluconazole, while amphotericin B, itraconazole, and posaconazole retained activity, which correlated with the lack of clinical response to micafungin and fluconazole. This case emphasizes the potential of *M. furfur* to cause true invasive disease in neonates and highlights the need for early recognition of *Malassezia* isolates in high-risk patients. Accurate identification using lipid-supplemented media or molecular techniques and appropriate antifungal selection based on species-specific susceptibility are crucial for optimal management.

**Key words:** *Malassezia furfur*, neonates, invasive fungal infection, malasseziosis, vascular invasion, histological verification.

низкой массой тела частота ИГИ составляет около 20%, а летальность может достигать 40% [1]. Несмотря на доминирующее значение дрожжей рода *Candida*, в последние годы всё большее внимание привлекают редкие возбудители, такие как дрожжи рода *Malassezia* — облигатно липофильный

микроорганизм, являющийся компонентом нормальной микробиоты кожи и слизистых, а также возбудитель ряда поверхностных инфекций [2]. Накапливается все больше данных о роли вида *M. furfur* как этиологического агента катетер-ассоциированных фунгемий и реже системных инфекций у недоношенных новорождённых, имеющих длительно функционирующие сосудистые катетеры, а также получающих антибактериальную терапию широкого спектра действия и парентеральное питание с липидными эмульсиями [1, 3, 4, 5].

По данным международных молекулярно-эпидемиологических исследований, колонизация новорождённых дрожжами рода *M. furfur* в ОРИТ варьирует от 15 до 33% [5, 6]. Согласно данным Припутневич и др., *M. furfur* была выявлена у 8,5% (n=299) госпитализированных новорождённых, при этом частота инвазивного малассезиоза в ОРИТ составила 2,6%. У пациентов с массой тела < 1500 г инвазивные инфекции встречались значительно чаще — 45,2% против 21,7% при массе ≥ 1500 г, что подчёркивает роль морфофункциональной незрелости как ключевого фактора риска системной инфекции [7].

Диагностика малассезиозов представляет серьёзные трудности, поскольку стандартные питательные среды, такие как агар Сабуро, не обеспечивают рост липидозависимых дрожжей, что часто приводит к ложноотрицательным результатам. Для надёжной диагностики необходимы липидосодержащие среды и/или молекулярные методы [3, 8]. Несмотря на накопление данных о патогенном потенциале этого возбудителя, гистологически подтверждённые случаи диссеминированного малассезиоза у новорождённых остаются единичными: последнее подобное наблюдение описано Shek et al. в 1989 г. [9].

Настоящая работа представляет клинико-патоморфологически подтверждённый случай диссеминированной инфекции, вызванной *M. furfur*, у новорождённой с тяжёлой хирургической патологией и неблагоприятным исходом. Особое внимание уделено морфологическим особенностям сосудистотканевой инвазии и лабораторным аспектам диагностики липидозависимых дрожжей.

Для культуральной диагностики образцы биоматериалов засеивали на липид-содержащую питательную среду — модифицированный Леминг-Нотман агар (mLNA) с последующей инкубацией при 35±2 °C в течение 72 ч. Первичную идентификацию культуры проводили по морфологическим свойствам, окончательно видовую принадлежность определяли с помощью MALDI-TOF MS (Литех, Россия). Значения минимальных подавляющих концентраций (МПК) противогрибковых лекарственных средств (ПГАС) в отношении клинических изолятов *M. furfur* определяли с по-

мощью тест-панелей Fungus AST (Autobio, Китай) с обогащением среды 0,05% об. Твина 80 и 1% об. Глицерина [10].

### Клинический случай

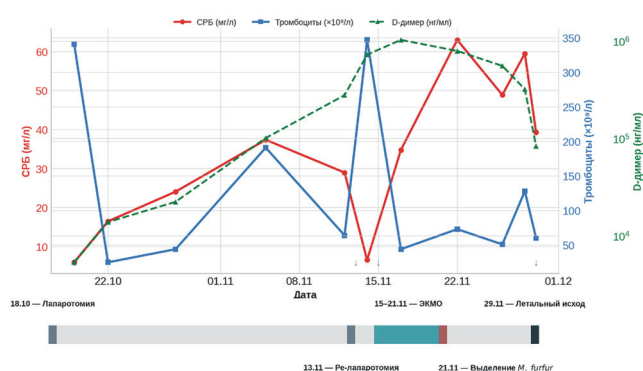
Девочка Н., гестационный возраст 36 <sup>4</sup>/<sub>7</sub> недель, массой 2700 г и длиной тела 52 см, поступила в отделение анестезиологии и реанимации новорождённых перинатального центра Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета (СПбГПМУ) в первые часы жизни в крайне тяжёлом состоянии. Акушерско-гинекологический анамнез матери (40 лет) отягощён многочисленными осложнениями: гестационный сахарный диабет, хроническая венозная недостаточность II степени, варикозная болезнь нижних конечностей, анемия лёгкой степени, эпизоды угрозы прерывания беременности, истмико-цервикальная недостаточность. По данным пренатальной диагностики (УЗИ, МР-фетометрия) выявлялись множественные врождённые пороки развития плода — дефект межжелудочковой перегородки сердца и низкая кишечная непроходимость. Беременность осложнялась многоводием, хронической внутриутробной гипоксией плода и признаками внутриутробной инфекции. Сразу после рождения состояние ребёнка расценено как крайне тяжёлое вследствие дыхательной недостаточности III степени, абдоминального компартмент-синдрома, выраженной метаболической декомпенсации, признаков внутриутробного перитонита и врождённой низкой кишечной непроходимости.

На 2-е сутки жизни выполнена экстренная лапаротомия: выявлен изолированный внутриутробный заворот тонкой кишки с некрозом и перфоративным перитонитом. Произведена резекция некротизированного сегмента тонкой кишки и наложена двойная энтеростомы. Послеоперационный период осложнился синдромом «короткой кишки» и выраженной гастроинтестинальной недостаточностью. Несмотря на интенсивную антибактериальную терапию (цефотаксим/сульбактам, метронидазол, фосфомицин, эртапенем, ванкомицин, имипенем/циластатин, меропенем, линезолид, цефоперазон/сульбактам, полимиксин В и др.) и антимикотическую терапию (флуконазол, микафунгин), отмечалось прогрессирование системного воспалительного ответа при отсутствии микробного роста в посевах крови. К концу 3-й недели жизни на фоне сохраняющейся гиперметаболической реакции, нарастающих нарушений гемостаза и признаков персистирующего инфекционного процесса выполнена релапаротомия с ревизией и санацией брюшной полости.

В последующем у пациентки развилась полиорганная недостаточность с преимущественным

поражением дыхательной и сердечно-сосудистой систем. Отмечалось формирование супрасистемной лёгочной гипертензии, выраженной гипоксемии и рефрактерной артериальной гипотензии, несмотря на комбинированную кардиотоническую и инотропную поддержку (адреналин, норадреналин, добутамин, милринон, левосимендан и др.). В связи с отсутствием эффекта от максимальной медикаментозной терапии на 28-е сутки жизни выполнено подключение к веноартериальной экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО). Экстракорпоральная поддержка проводилась в течение 6 сут и позволила достичь временной стабилизации системной гемодинамики.

К этому времени отмечались нарастание признаков воспалительного синдрома (С-реактивный белок — до 63 мг/л), гиперферритинемия (3167 мкг/л), прогрессирование ДВС-синдрома (АЧТВ до 105 с, фибриноген 0,65 г/л, D-димер  $> 10^6$  нг/мл, тромбоцитопения до  $44 \times 10^9$ /л). Иммунограмма выявила выраженный вторичный иммунодефицит: снижение уровней CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитов, CD19+ В-клеток и NK-популяций. Динамика показателей крови (воспалительные и гемостатические показатели), а также временная шкала основных клинко-микробиологических событий представлены на рисунке 1.

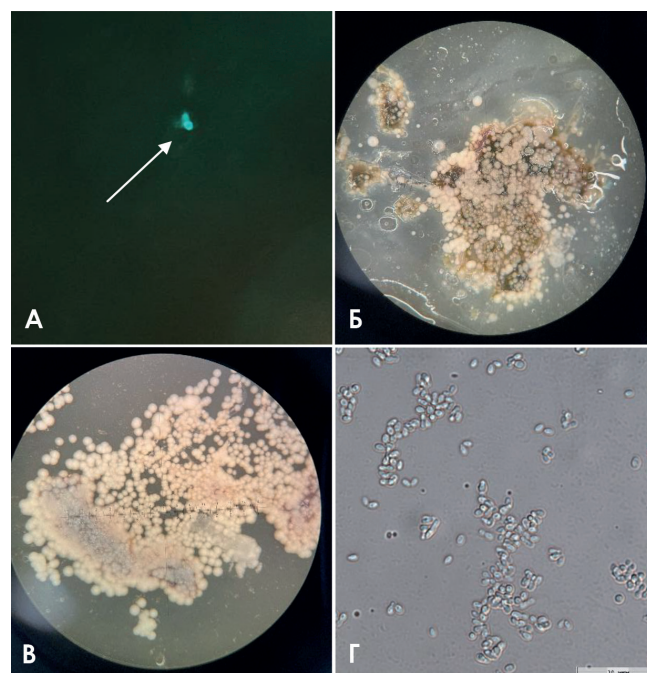


**Рис. 1.** Динамика С-реактивного белка (СРБ), тромбоцитов и D-димера у новорождённой с инвазивным малассезиозом и соответствующие клинические события: лапаротомия, релапаротомия, период нахождения на ЭКМО, выделение *M. furfur* и летальный исход

На 34-е сутки жизни из нескольких биоматериалов (мазки из ротоглотки и кала) были выделены дрожжи, идентифицированные как *Malassezia furfur*. Ввиду редкости возбудителя результат первоначально не был расценён как клинически значимый. Терапия микафунгином была продолжена. Состояние продолжало ухудшаться: отмечалось прогрессирование полиорганной недостаточности, включая острое повреждение почек (олигурия, гиперкалиемия), тяжёлую гипоксемию и массивный геморрагический синдром (желудоч-

ные и лёгочные кровотечения) на фоне тяжелого ДВС-синдрома. На 42-е сутки жизни на фоне нарастающей полиорганной недостаточности зарегистрирована остановка кровообращения по типу брадисистолии. Несмотря на реанимационные мероприятия, была констатирована биологическая смерть.

С учетом предыдущих высевок *M. furfur* из нестерильных локусов, принято решение провести микологическое исследование аутопсийного материала для верификации причин летального исхода. При микроскопии нативного препарата из образцов почек обнаружена дрожжевая почкующаяся клетка (рис. 2А). Через 48 ч культивирования образцов печени, почек и легких на всех питательных средах получен рост кремовых колоний (рис. 2Б, 2В). Микроскопически выявлены дрожжевые почкующиеся клетки кеглевидной формы размерами 2–4 мкм с тонкой двуконтурной стенкой и характерным однополюсным почкованием с образованием узкой перешейки и небольшой «воротничковой» зоны, что соответствует морфологическим признакам рода *Malassezia* (рис. 2Г). По совокупности макро- и микроморфологических характеристик культуры идентифицированы как *M. furfur*, что окончательно подтверждено методом MALDI-TOF MS.



**Рис. 2.** Морфологические и культуральные характеристики *M. furfur*, выделенной из аутопсийного материала: А — дрожжевая почкующаяся клетка (указана стрелкой) в нативном препарате из почек, УФ-микроскопия с калькофлуором белым, ув.  $\times 400$ ; Б — рост колоний из печени на среде mLNA; В — рост колоний из лёгких на среде mLNA; Г — микроскопия культуры (*M. furfur*, препарат нативный)



Для всех изолятов *M. furfur* из аутопсийных материалов и кала определены значения МПК к противогрибковым лекарственным средствам. Результаты представлены в таблице.

Определение чувствительности к антимикотикам выявило высокие МПК к эхинокандинам и флуконазолу, низкие МПК к амфотерицину В, итраконазолу и позаконазолу.

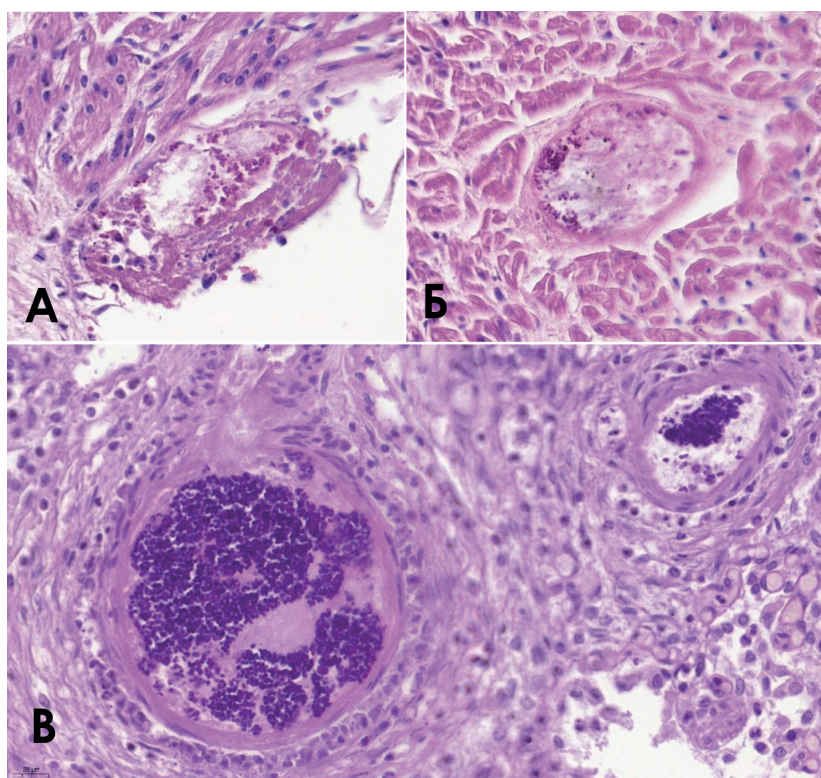
При гистологическом исследовании органов выявлены выраженные воспалительно-некротические и тромботические изменения. В печени обна-

ружены участки гигантоклеточной трансформации гепатоцитов с внутриклеточным расположением дрожжевых клеток, в почках — интерстициальная инфильтрация и очаговые некрозы, в тимусе — грубое истощение лимфоидного компонента с акцидентальной трансформацией III—IV стадии. В сосудах лёгких, печени, почек и сердца обнаружены скопления дрожжевых клеток *M. furfur*, местами формирующих концентрические структуры, соответствующие «мишеневидным» тромбам (рис. 3). В стенках сосудов обнаружены участки васкулита

Таблица

Значения МПК к противогрибковым лекарственным средствам

Наименование ПГЛС	МПК, мг/л	
	<i>M. furfur</i> , аутопсийный материал (n = 3)	<i>M. furfur</i> , кал
Анидулафунгин	>8	>8
Каспофунгин	>16	>16
Микафунгин	>16	>16
Амфотерицин В	1	1
Итраконазол	0,25	0,25
Флуконазол	>256	>256
Вориконазол	4	4
Позаконазол	0,12 – 0,25	0,25
Нистатин	8	8
5-флуцитозин	>64	>64



**Рис. 3.** Гистологические проявления инвазивного малассезиоза:

А — скопления клеток *M. furfur* в просвете сосудов миокарда (вегетация), окраска гематоксилином и эозином, ув.  $\times 400$ ; Б — клетки *M. furfur* в мелких сосудах печени, окраска гематоксилином и эозином, ув.  $\times 400$ ; В — скопления грибковых клеток *M. furfur* в просветах сосудов лёгких, окраска по Шиффу (PAS), ув.  $\times 1000$



с некрозом сосудистой стенки, очагами ишемического повреждения и периваскулярной инфильтрацией нейтрофилами и макрофагами. Морфологическая картина сочетала признаки вторичного иммунодефицита, ДВС-синдрома, множественных геморрагических некрозов внутренних органов и грибково-сосудистого тромбоваскулита.

### Обсуждение

Представленный клинический случай демонстрирует редкий вариант системной инфекции, вызванной *M. furfur*, с доказанной сосудисто-тканевой инвазией и полиорганным поражением. Обнаружение дрожжевых клеток в просветах и стенках сосудов, сопровождавшееся васкулитом, тромбозом и очагами ишемии, подтверждает гематогенный путь диссеминации и способность возбудителя вызывать диссеминированную инфекцию у новорожденных. Гистологическая картина с формированием «мишеневидных» тромбов соответствует классическому описанию Shek et al. в 1989 г. [9]. В последующем в литературе публиковались лишь наблюдения случаев катетер-ассоциированной фунгемии и единичные случаи инвазивных инфекций без подтверждения тканевой инвазии [11]. Таким образом, представленный случай является первым за последние десятилетия документированным примером диссеминированного поражения *M. furfur* новорожденного, подтверждённого как культурально, так и гистологически.

Ключевым аспектом данного наблюдения является недооценка клинического значения высевов *M. furfur* из нестерильных субстратов, полученных за 10 дней до летального исхода. Подобные находки у новорождённых обычно трактуются как колонизация, не имеющая клинического значения. Однако последующее обнаружение возбудителя в стерильных биосубстратах и характерная морфологическая картина свидетельствуют, что колонизация могла представлять собой раннюю стадию системного процесса. Этот факт подчёркивает необходимость пересмотра клинических критериев интерпретации выделения *Malassezia spp.* у пациентов группы риска, особенно при наличии центральных венозных катетеров и парентерального питания с липидными эмульсиями, которые создают условия для персистенции и транслокации липидозависимых дрожжей [6, 7].

Результаты оценки чувствительности к ПГАС продемонстрировали высокие МПК эхинокандинов и флуконазола при сохранении активности амфотерицина В, итраконазола и позаконазола. Этот профиль соответствует литературным данным, отражающим отсутствие  $\beta$ -(1,3)-D-глюкансинтазы у *Malassezia spp.* и, как следствие, низкую эффективность эхинокандинов, а также ограниченную

активность флуконазола в отношении *M. furfur* [12–15]. В представленном наблюдении профилактическое применение флуконазола и эмпирическая терапия микафунгином не привели к клиническому улучшению, что, вероятно, связано с природной нечувствительностью возбудителя к данным ПГАС.

Полученные данные подтверждают способность *M. furfur* вызывать генерализованные формы инфекции с вовлечением сосудистого русла и паренхиматозных органов. Амфотерицин В следует рассматривать в качестве препарата выбора для системной терапии инвазивного малассезиоза. Диагностическая и клиническая настороженность в отношении *M. furfur*, а также применение липид-содержащих сред могут повысить эффективность микологической верификации и снизить риск летальных исходов.

### Литература

1. Weimer K.E.D., Smith P.B., Puia-Dumitrescu, M. et al. Invasive fungal infections in neonates: a review. J. Pediatr Res., 2022, № 91, p. 404–412 <https://doi.org/10.1038/s41390-021-01842-7>
2. Ianiri, G., Leibund Gut-Landmann S., Dawson, T. L. *Malassezia*: A Commensal, Pathogen, and Mutualist of Human and Animal Skin. *Annual review of microbiology*, 2022, № 76, p. 757–782. <https://doi.org/10.1146/annurev-micro-040820-010114>
3. Rhimi W, Theelen B, Boekhout T, Otranto D and Cafarchia C. *Malassezia spp.* Yeasts of emerging concern in fungemia. *Front. Cell. Infect. Microbiol.*, 2020, V. 10, p.10-370. doi: 10.3389/fcimb.2020.00370
4. Mpakosi, A., Cholevas, V., Meletiadiis, J., Theodoraki, M., Sokou, R. Neonatal Fungemia by Non-Candida Rare Opportunistic Yeasts: A Systematic Review of Literature. *International Journal of Molecular Sciences*, 2024, № 25(17), p. 9266. <https://doi.org/10.3390/ijms25179266>
5. Zomorodian, K., Naderibeni, M., Mirhendi, H., Razavi Nejad, M., Saneian, S. M., Mahmoodi, M., Kharazi, M., Khodadadi, H., Pakshir, K., Motamedi, M. Molecular identification of *Malassezia* species isolated from neonates hospitalized in Neonatal intensive care units and their mothers. *Current medical mycology*, (2021), № 7(3), p. 13–17. <https://doi.org/10.18502/cmm.7.3.7800>
6. Okul M, zdemir MA, Ergin H, Ergin . Presence of *Malassezia* Species in Patients Admitted to the Neonatal Intensive Care Unit and Antifungal Sensitivity of *Malassezia furfur*. *Mediterr J. Infect Microb Antimicrob.* 2024, 13:23101.5. DOI: 10.4274/mjima.galenos.2024.23101.5
7. Pripitnevich T. V., Gordeev A.B., Shabanova N.E., Denisov P., Trofimov D. Yu., Balashova E.N., Donnikov A. E., Yarotskaya E.L., Zubkov V.V., Sukhikh G.T. The underestimated role of major skin commensal *Malassezia furfur* in the development of neonatal invasive fungal infections, *Heliyon*, Volume 10, Issue 20, 2024, e38767, <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e38767>.
8. Böhmová, E., Čonková, E., Sihelská, Z., Harčárová, M. Diagnostics of *Malassezia* Species: A Review. *Folia Veterinaria*, 62(2), 2018. 19-29. <https://doi.org/10.2478/fv-2018-0013>
9. Shek, Y. H., Tucker, M. C., Viciani, A. L., Manz, H. J., & Connor, D. H. *Malassezia furfur*-disseminated infection in premature infants. *American journal of clinical pathology*, 1989, 92(5), 595–603. <https://doi.org/10.1093/ajcp/92.5.595>

10. Rojas, F. D., Córdoba, S. B., de los Ángeles Sosa, M., Zalazar, L. C., Fernández, M. S., Cattana, M. E., ... Giusiano, G. E. Antifungal susceptibility testing of *Malassezia* yeast: comparison of two different methodologies. *Mycoses*, 2017, №60(2), p.04-111. <https://doi.org/10.1111/myc.12556>
11. Zhang, X., Jin, F., Ni, F., Xu, Y., Lu, Y., & Xia, W. Clinical data analysis of 86 patients with invasive infections caused by *Malassezia furfur* from a tertiary medical center and 37 studies. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 2023, 13, 1079535. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2023.1079535>
12. Leong C, Buttafuoco A, Glatz M, Bosshard PP. Antifungal Susceptibility Testing of *Malassezia* spp. with an Optimized Colorimetric Broth Microdilution Method. *J Clin Microbiol*. 2017;55(6):1883-1893. doi:10.1128/JCM.00338-17
13. Bogomolova T., Bogdanova T., Alekseev A. et al.. *Malassezia furfur* as a Causative Agent of Invasive Mycoses in Neonates / // Journal of Fungi. — 2021. — Vol. 7, No. 11. — P. 239-240. <https://doi.org/10.3390/jof7110916>
14. Rojas F. D., Sosa M. , Fernández, M. S., Cattana, M. E., Córdoba, S. B., Giusiano, G. E. Antifungal susceptibility of *Malassezia furfur*, *Malassezia sympodialis*, and *Malassezia globosa* to azole drugs and amphotericin B evaluated using a broth microdilution method. *Medical mycology*, 2014, V.52(6), p. 641 – 646. <https://doi.org/10.1093/mmy/myu010>
15. Theelen B., Cafarchia C., Gaitanis G., Bassukas I. D., Boekhout T., Dawson Th. L. *Malassezia* ecology, pathophysiology, and treatment, *Medical Mycology*, 2018, V.56, Issue suppl, p.S10 – S25, <https://doi.org/10.1093/mmy/myx134>

#### Авторский коллектив:

Иванов Дмитрий Олегович — заведующий кафедрой неонатологии с курсами неврологии и акушерства и гинекологии ФП и ДПО, ректор Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, д.м.н., профессор, главный внештатный неонатолог МЗ РФ; тел.: 8(812)416-52-51, e-mail: doivanov@yandex.ru

Алексеев Андрей Юрьевич — врач-эпидемиолог Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, аспирант кафедры эпидемиологии, паразитологии и дезинфектологии, младший научный сотрудник лаборатории микологического мониторинга и биологии грибов Научно-исследовательского института медицинской микологии им. П.Н. Кашкина Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова; тел.: + 7-981-972-65-72, e-mail: Andrei.alekseev@szgmu.ru

Набиева Анна Сергеевна — заведующий эпидемиологическим отделом, врач-эпидемиолог, доцент кафедры общей гигиены Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, к.м.н.; тел.: + 7-951-676-75-57, e-mail: hamatum@bk.ru

Зеленин Назар Мартович — заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии новорожденных, врач-анестезиолог перинатального центра клиники Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета; тел.: + 7-921-380-07-81, e-mail: nm.zelenin@grpmu.org

Агафонникова Александра Алексеевна — ассистент кафедры патологической анатомии с курсом судебной медицины имени профессора Д.Д. Лохова Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета; тел. + 7-921-352-08-34, e-mail: a.tcupogova@gmail.com

Красногорская Ольга Леонидовна — доцент кафедры патологической анатомии с курсом судебной медицины им. Д.Д. Лохова, заведующая патолого-анатомическим отделением Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, к.м.н.; тел. + 7-911-981-80-42, e-mail: krasnogorskaya@yandex.ru

Эсауленко Елена Владимировна — заведующий кафедрой инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, д.м.н., профессор; тел. + 79213243050, e-mail: eve-grpmu@mail.ru



## ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕТАГЕНОМИКИ ДЛЯ ИДЕНТИФИКАЦИИ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ИНТРААБДОМИНАЛЬНОГО СЕПСИСА (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

В.В. Гостев<sup>1,2</sup>, С.А. Шляпников<sup>3</sup>, Е.В. Базиян<sup>1</sup>, Г.А. Пичугина<sup>3</sup>, Л.И. Железова<sup>1</sup>,  
О.С. Калиногорская<sup>1</sup>, А.А. Иголкина<sup>1</sup>, В.Ю. Плешков<sup>1,3</sup>, И.А. Цветкова<sup>1,4</sup>, О.В. Голева<sup>1</sup>,  
В.А. Агеевец<sup>1</sup>, Н.Р. Насер<sup>2,3</sup>, С.В. Сидоренко<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Федеральный научно-клинический центр инфекционных болезней, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup>Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

<sup>3</sup>Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе, Санкт-Петербург, Россия

<sup>4</sup>Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

### Implementation of clinical metagenomics for pathogen identification in intra-abdominal sepsis: A case report

V.V. Gostev<sup>1,2</sup>, S.A. Shlyapnikov<sup>3</sup>, E.V. Bazian<sup>1</sup>, G.A. Pichugina<sup>3</sup>, L.I. Gelezova<sup>1</sup>, O.S. Kalinogorskaya<sup>1</sup>, A.A. Igolkina<sup>1</sup>,  
V.Yu. Pleshkov<sup>1,3</sup>, I.A. Tsvetkova<sup>1,4</sup>, O.V. Goleva<sup>1</sup>, V.A. Ageevets<sup>1</sup>, N.R. Naser<sup>2,3</sup>, S.V. Sidorenko<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Federal Scientific and Clinical Center of Infectious Diseases, Saint-Petersburg, Russia

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

<sup>3</sup>Saint-Petersburg Research Institute of Emergency Medicine named after I.I. Dzhanelidze, Saint-Petersburg, Russia

<sup>4</sup>Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russia

### Резюме

Методы клинической метагеномики в значительной степени расширяют возможности этиологической диагностики, особенно в тех случаях, когда не удается выявить возбудителей при использовании культуральных методов. В статье описан клинический случай острого гангренозно-перфоративного аппендицита, осложненного тяжелым сепсисом и полиорганной недостаточностью. Посевы образцов крови на протяжении всей госпитализации были отрицательными, что послужило основанием для метагеномного секвенирования цельной крови и плазмы, полученных у пациента на 1-е и 7-е сутки заболевания. Использовались 2 платформы секвенирования — MGI и Oxford Nanopore (ONT). Было получено 28,2–58,6 млн парных ридов на платформе MGI и 0,54–5,1 млн ридов на платформе ONT. Соотношение фрагментов ДНК *Homo sapiens* и ДНК микроорганизмов составляло 99 % и <1 % соответственно. В образцах плазмы крови были выявлены фрагменты внеклеточной ДНК (cfDNA — cell-free DNA) анаэробов: *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Phocaeicola vulgatus* и *Barnesiella intestinihominis*, которые входят в состав кишечной микробиоты человека, но способны вызывать тяжелый сепсис с высокой летальностью. Во всех образцах было выявлено большое количество фрагментов ДНК вируса герпеса *Roseolovirus human beta 6a*, что, скорее всего, свидетельствует о его реактивации и возможной роли в утяжелении инфекционного процесса. Информация о потенциальных патогенах, полученная методами метагеномного секвенирования, может быть использована для обоснования тактики этиотропной терапии.

### Abstract

Clinical metagenomics methods significantly expand diagnostic capabilities, especially in cases where pathogens cannot be identified using traditional methods. This study describes a clinical case of acute gangrenous-perforated appendicitis complicated by severe sepsis and multiple organ failure. Blood cultures were negative throughout hospitalization, which served as the basis for metagenomic sequencing of whole blood and plasma obtained from the patient on the first and seventh days of illness. Two sequencing platforms were used: MGI and Oxford Nanopore (ONT). A total of 28.2 million to 58.6 million paired reads were obtained on the MGI platform, and 0.54 to 5.1 million reads on the ONT platform. The ratio of *Homo sapiens* DNA fragments to microbial DNA fragments was 99 % and <1 %, respectively. Cell-free DNA (cfDNA) fragments of anaerobes *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Phocaeicola vulgatus*, and *Barnesiella intestinihominis*, which are part of the human intestinal microbiota but can cause severe sepsis with high mortality, were detected in blood plasma samples. Many DNA fragments of the herpes virus *Roseolovirus human beta 6a* were detected in all samples, likely indicating its reactivation and possible role in the severity of the infection. Information on potential pathogens obtained through metagenomic sequencing methods can be used to inform etiotropic treatment strategies.

**Ключевые слова:** сепсис, перитонит, молекулярная диагностика, клиническая метагеномика, cfDNA.

## Введение

Своевременная и качественная этиологическая диагностика составляет основу эффективной терапии инфекционных болезней и, прежде всего, их тяжелых форм и сепсиса. Однако возможности культуральных методов по выявлению патогенов далеко не всегда соответствуют современным требованиям. Одним из наиболее сложных видов микробиологических исследований является исследование крови, предполагающее детекцию как распространенных, так и редких и/или трудно культивируемых бактерий, таких как анаэробы, а также грибов и вирусов. Современные методы диагностики бактериемии и фунгемии основаны на использовании автоматизированных систем, осуществляющих непрерывное наблюдение за маркерами микробного роста (накоплением CO<sub>2</sub>) во флаконах с питательными средами оптимизированного состава после внесения в них образцов крови [1]. Поскольку обсемененность крови даже при сепсисе может быть невысокой, повышение чувствительности достигается за счет увеличения объема исследуемой крови. Оптимальным считается исследование 40 мл крови: внесение по 10 мл в 2 флакона с бульонной средой, оптимизированной для культивирования аэробных бактерий, и по 10 мл в 2 флакона со средой, оптимизированной для культивирования анаэробных бактерий.

В значительном проценте случаев рост микроорганизмов во флаконах удается детектировать в течение первых 12–24 ч инкубации, однако в ряде случаев этот период может увеличиться до 5 сут и более. При получении сигнала о начале микробного роста жидкость из флакона используется для микроскопии и посева на плотные питательные среды. Единичные колонии бактерий и грибов на плотных питательных средах используют для идентификации культур классическими биохимическими методами или с помощью MALDI-TOF (Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization Time-of-Flight) масс-спектрометрии. Общая длительность исследований по выявлению возбудителей бактериемии колеблется в пределах 50–70 ч. Результаты идентификации патогенов могут быть использованы для обоснования эмпирической терапии, но для точной оценки чувствительности выделенных микроорганизмов к антибактериальным препаратам понадобится еще 18–20 ч. Очевидно, что указанные сроки проведения исследований не позволяют своевременно назначить антибактериальную терапию пациентам с тяжелым сепсисом, при этом каждый час задержки с назначением ан-

**Key words:** sepsis, peritonitis, molecular diagnostics, clinical metagenomics, cfDNA.

тибиотиков связан с увеличением летальности на 7–10% [2].

Отдельной проблемой является выявление анаэробной этиологии бактериемии. Одной из наиболее частых причин анаэробной бактериемии оказываются тяжелые интраабдоминальные инфекции, сопровождающиеся сепсисом [3]. Существует точка зрения о незначительной роли анаэробов в этиологии бактериемии, ее сторонники подвергают сомнению целесообразность исследования крови на наличие анаэробов [4]. На практике в Российской Федерации флаконы для культивирования анаэробных бактерий часто не включают в стандартные исследования по экономическим соображениям. Однако частота анаэробной бактериемии колеблется в широких пределах от 1% до 17%, что не позволяет игнорировать проблему [5]. Представляется вполне вероятным, что в определенной части случаев отрицательные результаты исследований на бактериемию связаны с анаэробной этиологией инфекционного процесса.

Частота положительных результатов детекции бактериемии в значительной степени зависит от существующей в учреждении практики назначения классических культуральных методов, но, по данным большинства исследований, колеблется в пределах 10–15%.

У пациентов с сепсисом частота выявления бактериемии выше и колеблется в широких пределах от 20–30% до 50% случаев, данные о связи наличия бактериемии и исхода инфекции противоречивы. По одним наблюдениям неблагоприятные исходы у пациентов с клинически установленным сепсисом чаще наблюдают при бактериемии, а по другим — при ее отсутствии [6–8]. Вполне возможно, что в последних случаях большая тяжесть течения инфекции связана с невыявленными эпизодами анаэробной и сопутствующей вирусной инфекцией, например, с реактивацией герпес-вирусной инфекции, на фоне широкой инфицированности герпес-вирусами взрослого населения.

Таким образом, вполне очевидна настоятельная потребность существенного повышения эффективности расшифровки этиологии тяжелых инфекций и сепсиса, прежде всего, за счет быстрой детекции крови максимально широкого круга патогенов.

Принципиально новым подходом к решению этой проблемы является «диагностика без клинической гипотезы» (hypothesis-free testing), основанная на методах метагеномного (тотального) секвенирования всех нуклеиновых кислот в био-



логическом образце (metagenomic Next Generation Sequencing, mNGS). Среди платформ, реализующих указанный подход, доминирующие положения занимают Illumina (США), MGI (Китай), использующие технологию параллельного секвенирования с получением коротких прочтений ДНК, и Oxford Nanopore (ONT, Великобритания) с технологией длинных прочтений. Показана возможность детекции на этих платформах всех ДНК-содержащих патогенов в различных биологических образцах (кровь, ликвор, содержимое абсцессов и др.), при этом чувствительность и специфичность превосходит культуральные и стандартные ПЦР-методы.

В статье описан случай применения методов метагеномного секвенирования для расшифровки этиологии тяжелого интраабдоминального сепсиса.

### Клинический случай

Пациентка, 76 лет с отягощенным преморбидным фоном (ожирение III степени, гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, атеросклеротическая болезнь сердца, сахарный диабет 2 типа, хронический панкреатит, хронический холецистит) была доставлена экстренно в стационар с жалобами на боли в правом подреберье и мезогастрии. При поступлении состояние было расценено как средней тяжести. В ходе динамического наблюдения и обследования выявлены — выраженный лейкоцитоз до  $18,24 \times 10^9/\text{л}$  со сдвигом влево, повышение креатинина до 336 мкмоль/л, С-реактивного белка > 444 мг/л, прокальцитонина до 44,11 нг/мл. Была выполнена экстренная диагностическая лапароскопия. При операции выявлен ретроцекально расположенный гангренозно-перфоративный аппендицит с периаппендикулярным абсцессом и аппендикулярным инфильтратом. Отмечался местный неотграниченный серозно-фибринозный перитонит. Выполнена аппендэктомия, дренирование брюшной полости. Послеоперационный период осложнился развитием тяжелого сепсиса с синдромом полиорганной недостаточности (по шкале SOFA — 7, по APACHE — 19). Отмечалось снижение уровня сознания до 14 баллов по шкале Глазго. Пациентка была переведена на искусственную вентиляцию легких в отделение реанимации и интенсивной терапии. Была назначена следующая антибактериальная терапия: имипенем/циластатин, линезолид, ванкомицин, метронидазол.

По результатам микробиологического исследования из раневого отделяемого брюшной полости была выделена *Escherichia coli*, из нижних дыхательных путей — *E. coli*, из мочи — *Klebsiella pneumoniae* и *Pseudomonas aeruginosa*. При этом

гемокультуры, собранные в 2 флакона с интервалом 30 мин, были отрицательными. Повторное исследование образцов крови на стерильность через 2 сут пребывания пациентки в ОРИТ не выявило положительного роста. На фоне проводимого лечения отмечена положительная динамика: регресс дыхательной и почечной недостаточности, стабилизация гемодинамики, улучшение уровня сознания. К 4-м суткам наблюдения в ОРИТ балл SOFA снизился до 2. Состояние стабилизировалось, и пациентка была переведена в профильное хирургическое отделение для дальнейшего наблюдения. После 10 дней пациентка выписана из стационара в удовлетворительном состоянии.

Ввиду того, что у пациентки после проведенной аппендэктомии развился тяжелый сепсис, но не было получено положительных результатов при исследовании крови на стерильность, было принято решение использовать метагеномное секвенирование образцов цельной крови и плазмы для выявления возможных патогенов.

### Метагеномное секвенирование

Для метагеномного секвенирования использовалась цельная кровь и плазма, взятые у пациента на 1-е сутки заболевания, а также цельная кровь, взятая на 7-е сутки. Дополнительно в качестве контроля использовали образец цельной крови здорового донора, куда вносили жизнеспособный штамм *Streptococcus pneumoniae* в концентрации  $10^5$  КОЕ/мл. Выделение ДНК из цельной крови в объеме 0,5 мл осуществляли с помощью набора MagPure Blood DNA Kit (Magen, Китай). Выделение свободно-клеточной циркулирующей ДНК (cfDNA, cell-free DNA) из 1 мл плазмы крови проводили с помощью набора MagMAX™ Cell-Free DNA Isolation Kit (Applied Biosystems, США). Метагеномное секвенирование проводили на 2 платформах — MGI (цельная кровь и cfDNA на 1-е сутки) и ONT (цельная кровь на 1-е и 7-е сутки). ДНК-библиотеки коротких прочтений на платформе MGI были приготовлены с помощью набора MGIEasy FS DNA Library Prep Set. Секвенирование проводили на приборе DNBSEQ-G400RS с использованием набора DNBSEQ-G400RS High-throughput Sequencing Set PE150 по протоколу производителя (MGI Tech, Китай). Для подготовки библиотек ONT использовался набор Native Barcoding Kit 24 V14 (SQK-NBD114.24). Для секвенирования использовали ячейки версии R10.4.1 (FLO-MIN114) и прибор GridION (Oxford Nanopore, Великобритания). Секвенирование осуществлялось с функцией adaptive sampling в режиме деплеции для фильтрации фрагментов *Homo sapiens* (использовалась сборка человеческого генома версии GRCh38.p14).

### Анализ данных метагеномного секвенирования

Полученные прочтения анализировали с помощью программ NanoPlot (для ONT) и FastQC (для MGI). В биоинформатическом анализе проводили удаление фрагментов человеческого генома (против референс-генома GRCh38.p14) с использованием программ minimap2 (для прочтений ONT) и bowtie2 (для прочтений MGI). Классификацию ДНК-прочтений осуществляли с помощью программы kraken2 с использованием базы данных standard PlusPF. Для проверки и подтверждения результатов классификации целевые прочтения экстрагировались с помощью набора скриптов KrakenTools и загружались в NCBI BLAST с осуществлением поиска против базы данных core\_nt в режиме megablast. Интерпретацию осуществляли, используя следующие критерии: абсолютное количество уникальных идентифицированных прочтений более 10; отсутствие уникальных идентифицированных прочтений в контрольном образце; подтверждение идентификации через BLAST-поиск.

### Выявление антител IgM и IgG класса к вирусу герпеса человека 6 типа

Для детекции антител IgM и IgG класса к вирусу герпеса человека 6 типа использовали коммерческие наборы для иммуноферментного анализа (ИФА) производства ЗАО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск). Результат выражался коэффициентом позитивности (КП) в условных единицах (у.е.). При КП > 1 результат считался положительным согласно инструкции производителя тест-системы.

Определение avidности IgG антител к вирусу ВГЧ-6 выполнялось согласно разработанному способу определения avidности иммуноглобулинов класса G к вирусу герпеса 6 типа (патент на изобретение RU 2 596 794 C1). Низкоавидными антителами считались при индексе avidности (ИА) ≤ 50%; значение ИА ≥ 60% указывало на наличие высокоавидных антител; ИА в интервале 50–60% рассценивался как пограничный результат.

После секвенирования образцов цельной крови и cfDNA было получено 58,6 млн и 28,2 млн парных прочтений (ридов) длиной 160 нуклеотидов на платформе MGI, соответственно. На платформе ONT было получено 0,54 млн ридов (образец, собранный в 1-е сутки) и 5,1 млн ридов (7-е сутки) с медианой длин 374–320 нуклеотидов. При анализе данных было установлено, что независимо от платформы секвенирования соотношение человеческих прочтений и бактериальных, вирусных было ожидаемо высоким и составляло 99% и <1% соответственно. В контрольном образце выявлены фрагменты *S. pneumoniae*. При удалении всех последовательностей, не удовлетворяющих заданным критериям, было идентифицировано несколько микроорганизмов (табл.).

При исследовании цельной крови на 1-е и 7-е сутки как на платформе MGI, так и на платформе ONT количество положительных результатов было минимальным. На 7-е сутки на платформе ONT было детектировано 4 фрагмента *Acinetobacter johnsonii*. Наибольшее количество бактериальных фрагментов было выявлено при секвенировании образца cfDNA из плазмы крови на платформе MGI. Так, были идентифицированы

Таблица

**Результаты идентификации микроорганизмов с использованием нескольких подходов метагеномного секвенирования**

Технология секвенирования						Идентификация
ONT			MGI			
К-ль	K1	K7	К-ль	K1	П1	
29	0	0	212	0	0	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
0	0	0	0	0	20	<i>Lysobacter capsici</i>
0	0	4	0	0	10	<i>Acinetobacter johnsonii</i>
0	0	0	0	0	24	<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i>
0	0	0	0	0	20	<i>Phocaeicola vulgatus</i>
0	0	0	0	0	30	<i>Barnesiella intestinihominis</i>
0	12	280	0	6228	2492	<i>Roseolovirus human beta 6a</i>
0	0	56	0	250	114	Human parvovirus 4 G1

MGI — технология коротких прочтений; ONT — технология длинных прочтений (Oxford Nanopore Technology). Образцы: К-ль — контрольный образец крови с внесенным бактериальным штаммом *Streptococcus pneumoniae*; K1 — цельная кровь на 1-е сутки поступления пациента; П1 — образец cfDNA, выделенный из плазмы крови на 1-е сутки; K7 — цельная кровь на 7-е сутки. Отмечено абсолютное количество ридов.

следующие виды: *Lysobacter capsici*, *Acinetobacter johnsonii*, анаэробные бактерии: *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Phocaeicola vulgatus* и *Barnesiella intestinihominis*. Выявленные бактериальные фрагменты отсутствовали в контрольном образце.

На обеих платформах в цельной крови и плазме на 1-е и 7-е сутки были выявлены фрагменты ДНК вируса герпеса Roseolovirus human beta 6a (ВГЧ-6А) (12—6228 прочтений). Обнаружение фрагментов вируса герпеса было подтверждено методом ПЦР с использованием наборов АмплиСенс® HHV6-скрин-титр-FL (Россия), при этом отмечалась высокая вирусная нагрузка с показателем циклов амплификации (Ct) 20—25, требующая оценки активности вирусного инфекционного процесса в организме обследуемой пациентки и степени его вклада в развитие патологического состояния. При серологическом исследовании IgM-антитела к ВГЧ-6А обнаружены не были, тогда как IgG-антитела определялись в высокой концентрации КП = 9,4 у.е. Индекс авидности антител IgG-класса составил 55%. Отсутствие антител IgM-класса на фоне высоких уровней антител IgG-класса указывало на перенесенную инфекцию, однако показатель ИА имел пограничное значение, что могло быть связано с поздней первичной инфекцией (более 1 мес. от начала заболевания) или реактивацией вируса на фоне основного заболевания.

В 3 образцах выявлены фрагменты вируса Human parvovirus 4 G1, который может рассматриваться как контаминант, часто выявляемый в образцах цельной крови и препаратах крови для переливания [9].

Полученные вирусные прочтения из всех запусков на платформе MGI были экстрагированы и выравнены на референс-геномы. Так, среднее покрытие геномов составляло: для вируса герпеса ×11,12 и для парвовируса ×12,11. Для сборок, полученных после выравнивания на референс-геномы, в программе Vclust бы рассчитан индекс ANI (average nucleotide index), который составил 96—98%, что говорит о высоком уровне видовой идентификации.

### Обсуждение

В статье был рассмотрен клинический случай острого гангренозно-перфоративного аппендицита, осложненного тяжелым сепсисом и полиорганной недостаточностью, на фоне коморбидной патологии. Посев образцов крови не выявил каких-либо патогенов, при этом из брюшной полости и мокроты была выделена *Escherichia coli*, из мочи — *Klebsiella pneumoniae* и *Pseudomonas aeruginosa*. Перечисленные патогены не были рассмотрены как этиологически значимые. Поскольку методы клинической метагеномики в значительной степени повышают уровень расшифров-

ки бактериемий и возбудителей сепсиса [10], для выявления потенциальных патогенов ретроспективно было проведено метагеномное секвенирование ДНК в цельной крови и плазме.

Наибольшее количество патогенов было выявлено при секвенировании ДНК из плазмы крови на платформе MGI на 1-е сутки. В настоящее время выявление как бактериальных, так и вирусных фрагментов ДНК возбудителей в образцах cfDNA является одним из эффективных способов метагеномной диагностики [11]. В исследовании была выявлена ДНК 3 видов грамотрицательных анаэробных бактерий: *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Phocaeicola vulgatus* и *Barnesiella intestinihominis*. Стоит также отметить, что в рутинном исследовании крови на стерильность в рассматриваемом клиническом случае не использовались специализированные флаконы для выявления анаэробов. Приведенные бактерии относятся к 1 порядку *Bacteroidales*. *B. thetaiotaomicron*, *P. vulgatus* (старое видовое название *Bacteroides vulgatus*) таксономически более близки между собой, они относятся к одному семейству *Bacteroidaceae*. Детекция ДНК анаэробных микроорганизмов была ожидаемой, поскольку данные виды являются представителями кишечной микробиоты, в то же время известна их роль в этиологии перитонита и сепсиса при хирургической патологии брюшной полости [12, 13]. *Bacteroides* spp. и *Phocaeicola* spp. вызывают тяжелый сепсис с летальностью 15—60%, проявляют природную устойчивость к антибактериальным препаратам, включая многие бета-лактамы, но чувствительны к метронидазолу, тигециклину и карбапенемам [12, 14—16]. Другой представитель анаэробов — *B. intestinihominis* обнаруживается в составе кишечной микробиоты в незначительном количестве [17], его роль в инфекционной патологии человека в настоящее время недостаточно изучена. Оценивая совокупность полученных результатов и данные литературы, идентифицированные в крови в разгар болезни анаэробные бактерии следует признать возможными возбудителями сепсиса.

Выявленные в плазме крови фрагменты бактерии вида *Lysobacter capsici*, колонизирующие растения, по всей видимости, являются контаминантом и не могут рассматриваться как потенциальный патоген. Фрагменты *Acinetobacter johnsonii* были выявлены в крайне малом количестве, данный микроорганизм чаще всего описывается как комменсал и может колонизировать разные биотопы человека, включая кишечник.

В целом, стоит отметить, что методы метагеномного секвенирования для выявления абдоминальных инфекций находят все большее применение и отмечается их высокая эффективность. В ряде работ показано что метагеномная диагностика

по сравнению с культуральной сокращает время, затрачиваемое на исследование, позволяет выявить существенно большее количество патогенов (в 90% случаев против 50% при использовании культуральных методов), включая редкие и трудно выявляемые, такие как микобактерии, пневмоцисты и вирусы [18–21].

При использовании mNGS-диагностики за счет корректной идентификации возбудителей исследователи отмечают снижение частоты назначений карбапенемных антибиотиков [22]. В рассматриваемом клиническом случае в качестве комбинированной антибактериальной терапии пациент получал имипенем/циластатин, линезолид, ванкомицин, метронидазол. Представляется достаточно вероятным, что при внедрении метагеномной диагностики в практику и формировании у клиницистов доверия к этому виду исследований в сходных ситуациях полученные результаты могли бы быть серьезным основанием для деэскалации антибактериальной терапии за счет линезолида, ванкомицина и метронидазола. Вполне адекватной была бы монотерапия имипенемом/циластатином.

Значительный интерес представляет выявление в крови у пациентки ДНК ВГЧ-6А при отсутствии антител IgM-класса, на фоне высокого уровня антител IgG-класса и пограничном значении индекса avidности, что может свидетельствовать о поздней первичной инфекции (более 1 мес. от начала заболевания) или реактивации вируса на фоне основного заболевания (сепсиса). В отделениях интенсивной терапии частота реактивации вируса HSV-1 при септическом шоке высока и составляет 32–68% [23], частота реактивация ВГЧ-6А ниже, но может достигать 10%, часто в сочетании с другими герпес-вирусами [24]. Реактивация может быть связанной с неизбежной реакцией иммунной системы на первичный патоген, даже у пациентов с нормальным иммунитетом [25]. Неясно, является ли ВГЧ-6А, выделенный из крови и плазмы, маркером тяжести заболевания или же фактическим патогеном, участвующим в развитии сепсиса. В этой связи неясен и вопрос о целесообразности противовирусной терапии, хотя имеются сообщения о положительном эффекте ацикловира у пациентов с ИВЛ-ассоциированной пневмонией и высокой HSV-вирусной нагрузкой [26]. Применение метагеномного секвенирования, позволяющего одновременно выявлять бактериальные и вирусные патогены, может способствовать существенному прогрессу в понимании взаимодействия этих патогенов при сепсисе.

### Заключение

Методы клинической метагеномики в значительной степени расширяют возможности диагностики, особенно в тех случаях, когда не удается

выявить возбудителей при использовании классических методов. Проведенное исследование показало, что метагеномное секвенирование позволяет выявлять в крови пациентов как бактериальные, так и вирусные патогены, что, в свою очередь, крайне важно для обоснования этиотропной терапии. Для внедрения этих методов в практику необходимы масштабные исследования по оценке их чувствительности и специфичности.

### Этическая экспертиза

Положительное заключение на проведение ретроспективного исследования было выдано локальным этическим комитетом Федерального научно-клинического центра инфекционных болезней (протокол № 185 от 25.08.2025).

### Литература

1. Wilson ML: Development of new methods for detecting bloodstream pathogens. *Clinical Microbiology and Infection* 2020, 26(3):319-324.
2. Kumar A: Early antimicrobial therapy in severe sepsis and septic shock. *Curr Infect Dis Rep* 2010, 12(5):336-344.
3. Gajdacs M, Urbán E: Relevance of anaerobic bacteremia in adult patients: A never-ending story? *Eur J Microbiol Immunol (Bp)* 2020, 10(2):64-75.
4. Bartlett JG, Dick J: The controversy regarding routine anaerobic blood cultures. *The American Journal of Medicine* 2000, 108(6):505-506.
5. Brook I: The role of anaerobic bacteria in bacteremia. *Anaerobe* 2010, 16(3):183-189.
6. Yang L, Lin Y, Wang J, Song J, Wei B, Zhang X, Yang J, B. L.: Comparison of Clinical Characteristics and Outcomes Between Positive and Negative Blood Culture Septic Patients: A Retrospective Cohort Study. *Infect Drug Resist* 2021, 14:4191-4142.
7. Leligdowicz A, Dodek PM, Norena M, Wong H, Kumar A, Kumar A: Association between source of infection and hospital mortality in patients who have septic shock. *Am J Respir Crit Care Med* 2014, 189(10):1204-1213.
8. Chang Y, Oh JH, Oh DK, Lee SY, Hyun D-g, Park MH, Lim C-M, Lim C-M, Hong S-B, Oh DK *et al*: Culture-negative sepsis may be a different entity from culture-positive sepsis: a prospective nationwide multicenter cohort study. *Critical Care* 2024, 28(1):385.
9. Jia J, Zhong Y, Zhang H, Yuan D, Ma L, Wang D, Zhang J, Ma Y: Identification of human parvovirus 4 genotypes 1 and 2 in Chinese source plasma pools. *Journal of medical virology* 2021, 93(8):4780-4785.
10. Liu Y, Qin S, Lan C, Huang Q, Zhang P, Cao W: Effectiveness of metagenomic next-generation sequencing in the diagnosis of infectious diseases: A systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis* 2024, 142:106996.
11. Park SY, Chang EJ, Ledebore N, Messacar K, Lindner MS, Venkatasubrahmanyam S, Wilber JC, Vaughn ML, Bercovi S, Perkins BA *et al*: Plasma Microbial Cell-Free DNA Sequencing from over 15,000 Patients Identified a Broad Spectrum of Pathogens. *Journal of clinical microbiology* 2023, 61(8):e0185522.
12. Kierzkowska M, Markowska M, Kownacki J, Podsiad y E, Majewska A: Anaerobic bacteraemia — identification of *Bacteroides* and *Phocaeicola* in blood samples. Challenges in antimicrobial susceptibility testing. *The Microbe* 2025, 7(100374).
13. Pricop GR, Gheorghe I, Pircalabioru GG, Cristea V, Popa M, Marutescu L, Chifiriuc MC, Mihaescu G, Bezirtzoglou E: Re-



istance and Virulence Features of *Bacteroides* spp. Isolated from Abdominal Infections in Romanian Patients. *Pathogens* 2020, 9(11).

14. Miragliotta G, Del Gaudio T, Tajani E, Mosca A: *Bacteroides thetaiotaomicron* in posthysterectomy infection. *Anaerobe* 2006, 12(5-6):276-278.

15. Agarwal N, Hansberry DR, Goldstein IM: Infection with *bacteroides thetaiotaomicron* during posterior decompression and dynamic stabilization of the lumbar spine: a case report and review of the literature. *The International journal of neuroscience* 2014, 124(8):621-625.

16. Kim MG, Jeon JW, Ryu IH, Lee JJ, Kim JS, Choi JW, Cho BS, Yoon HJ: Mycotic abdominal aortic aneurysm caused by *bacteroides thetaiotaomicron* and *acinetobacter lwoffii*: the first case in Korea. *Infection & chemotherapy* 2014, 46(1):54-58.

17. Morotomi M, Nagai F, Sakon H, Tanaka R: *Dialister succinatiphilus* sp. nov. and *Barnesiella intestinihominis* sp. nov., isolated from human faeces. *International journal of systematic and evolutionary microbiology* 2008, 58(Pt 12):2716-2720.

18. Li D, Gai W, Zhang J, Cheng W, Cui N, Wang H: Metagenomic Next-Generation Sequencing for the Microbiological Diagnosis of Abdominal Sepsis Patients. *Frontiers in microbiology* 2022, 13:816631.

19. Zhu R, Hong X, Zhang D, Xiao Y, Xu Q, Wu B, Guo J, Han X, Yang Q, Zhao Y *et al*: Application of metagenomic sequencing of drainage fluid in rapid and accurate diagnosis of postoperative intra-abdominal infection: a diagnostic study. *International journal of surgery* 2023, 109(9):2624-2630.

20. Mao JY, Li DK, Zhang D, Yang QW, Long Y, Cui N: Utility of paired plasma and drainage fluid mNGS in diagnosing

acute intra-abdominal infections with sepsis. *BMC infectious diseases* 2024, 24(1):409.

21. Shi P, Liu J, Liang A, Zhu W, Fu J, Wu X, Peng Y, Yuan S, Wu X: Application of metagenomic next-generation sequencing in optimizing the diagnosis of ascitic infection in patients with liver cirrhosis. *BMC infectious diseases* 2024, 24(1):503.

22. Zheng L, Kang Z, Wang R, Lv M, Gao Z, Xu H, Wang M: Evaluation of the Diagnostic Performance of mNGS in Detecting Intra-Abdominal Infections of the Emergency Department Patients. *Infection and drug resistance* 2023, 16:1421-1432.

23. Ong DSY, Bonten MJM, Spitoni C, Verduyn Lunel FM, Frencken JF, Horn J, Schultz MJ, van der Poll T, Klein Klouwenberg PMC, Cremer OL *et al*: Epidemiology of Multiple Herpes Viremia in Previously Immunocompetent Patients With Septic Shock. *Clinical Infectious Diseases* 2017, 64(9):1204-1210.

24. Walton AH, Muenzer JT, Rasche D, Boomer JS, Sato B, Brownstein BH, Pachot A, Brooks TL, Deych E, Shannon WD *et al*: Reactivation of Multiple Viruses in Patients with Sepsis. *PLOS ONE* 2014, 9(6):e98819.

25. Brenner T, Rosenhagen C, Hornig I, Schmidt K, Lichtenstern C, Mieth M, Bruckner T, Martin E, Schnitzler P, Hofer S *et al*: Viral infections in septic shock (VISS-trial)-crosslinks between inflammation and immunosuppression. *J Surg Res* 2012, 176(2):571-582.

26. Schuierer L, Gebhard M, Ruf H-G, Jaschinski U, Berghaus TM, Wittmann M, Braun G, Busch DH, Hoffmann R: Impact of acyclovir use on survival of patients with ventilator-associated pneumonia and high load herpes simplex virus replication. *Critical Care* 2020, 24(1):12.

#### Авторский коллектив:

Гостев Владимир Валерьевич – старший научный сотрудник научно-исследовательского отдела медицинской микробиологии и молекулярной эпидемиологии Федерального научно-клинического центра инфекционных болезней; профессор кафедры медицинской микробиологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, д.б.н.; тел.: 8(812)234-17-71, e-mail: guestvv11@gmail.com

Шляпников Сергей Алексеевич – руководитель отдела хирургических инфекций Санкт-Петербургского научно-исследовательского института скорой помощи им. И.И. Джанелидзе, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ; тел.: 8(812)774-86-75, e-mail: shlyapnikov@hotmail.com

Базиян Елена Владимировна – младший научный сотрудник научно-исследовательского отдела экспериментальной медицинской вирусологии, молекулярной генетики и биобанкинга Федерального научно-клинического центра инфекционных болезней; тел.: +7-911-229-07-85, e-mail: waz2107gen@yandex.ru

Пичугина Галина Александровна – заведующая ОРИТ № 7, старший научный сотрудник отдела хирургических инфекций Санкт-Петербургского научно-исследовательского института скорой помощи им. И.И. Джанелидзе, к.м.н.; тел.: +7-921-368-99-19, e-mail: gal-gal2000@mail.ru

Железова Людмила Ильинична – старший научный сотрудник научно-исследовательского отдела медицинской микробиологии и молекулярной эпидемиологии Федерального научно-клинического центра инфекционных болезней, к.м.н.; тел.: 8(812)234-17-71, e-mail: ludabac@list.ru

Калиногорская Ольга Серафимовна – научный сотрудник научно-исследовательского отдела медицинской микробиологии и молекулярной эпидемиологии Федерального научно-клинического центра инфекционных болезней, к.м.н.; тел.: 8(812)234-17-71, e-mail: kalinogorskaya@bk.ru

Иголкина Александра Александровна – младший научный сотрудник научно-исследовательского отдела экспериментальной медицинской вирусологии, молекулярной генетики и биобанкинга Федерального научно-клинического центра инфекционных болезней; тел.: +7-981-151-60-10, e-mail: gribanovaalal@bk.ru

Плешков Вячеслав Юрьевич – лаборант-исследователь научно-исследовательского отдела медицинской микробиологии и молекулярной эпидемиологии Федерального научно-клинического центра инфекционных болезней; младший научный сотрудник отдела хирургических инфекций Санкт-Петербургского научно-исследовательского института скорой помощи им. И.И. Джанелидзе; тел.: +7-904-582-30-00, e-mail: slavple@mail.ru

*Цветкова Ирина Анатольевна* – научный сотрудник научно-исследовательского отдела медицинской микробиологии и молекулярной эпидемиологии Федерального научно-клинического центра инфекционных болезней; доцент кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, к.б.н.; тел.: 8(812)234-17-71, e-mail: i.tsvetik@gmail.com

*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.: +7-921-649-05-63, e-mail: golev.ao@mail.ru

*Агеев Владимир Андреевич* – старший научный сотрудник научно-исследовательского отдела медицинской микробиологии и молекулярной эпидемиологии Федерального научно-клинического центра инфекционных болезней, к.б.н.; тел.: 8(812)234-17-71, e-mail: ageevets@list.ru

*Насер Надежда Рамезовна* – профессор кафедры общей хирургии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова; старший научный сотрудник отдела хирургических инфекций, руководитель научно-методического отдела Санкт-Петербургского научно-исследовательского института скорой помощи им. И.И. Джанелидзе, д.м.н., доцент; тел.: 8(812)774-86-75, e-mail: Nadegda\_nasser@mail.ru

*Сигоренко Сергей Владимирович* – директор Института экспериментальной микробиологии и геномики микроорганизмов Федерального научно-клинического центра инфекционных болезней; профессор кафедры медицинской микробиологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН; тел.: 8(812)234-17-71, e-mail: sidorserg@gmail.com



## ЮРИЮ ВЛАДИМИРОВИЧУ ЛОБЗИНУ – 75 ЛЕТ

**22 ноября 2025 г.** исполнилось **75 лет** выдающемуся отечественному ученому, врачу-инфекционисту, военному эпидемиологу и организатору здравоохранения **Юрию Владимировичу Лобзину** — почетному доктору Военно-медицинской академии и Научно-исследовательского института детских инфекций, заслуженному деятелю науки Российской Федерации, действительному члену (академику) Российской академии наук, доктору медицинских наук, профессору, генерал-майору медицинской службы.

Юрий Владимирович Лобзин родился 22 ноября 1950 г. в г. Порт-Артуре (КНР) в семье военноморского врача Владимира Семёновича Лобзина, впоследствии известного профессора-невропатолога, заслуженного деятеля науки Российской Федерации, и врача-педиатра Светланы Петровны Лобзиной.

Юрий Лобзин с ранних лет рос и воспитывался в духе традиций офицеров Военно-морского флота, поскольку семья несколько лет жила непосредственно на территории 35-го Военно-морского госпиталя, где служил его отец и работала мама. Несомненно, это обстоятельство во многом предопределило выбор им профессии. В Военно-медицинской академии (факультет подготовки военноморских врачей) он учился только на «Отлично», увлекся неврологией, а позже — и инфекционными болезнями, занимаясь в научных кружках на кафедрах нервных болезней и инфекционных болезней.

Эти увлечения и повлияли на дальнейшее профессиональное становление Юрия Владимировича, который, еще будучи слушателем академии и уже имея клинические навыки неврологической оценки пациентов, по совету Валерия Сергеевича Матковского приступил к изучению исходов менингококковой инфекции у военнослужащих.

Профессиональный путь врача-инфекциониста Ю.В. Лобзина начался в 1974 г. после окончания с золотой медалью и дипломом с отличием Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова и направления для прохождения службы в войсковую часть в Северном флоте. Стремление заниматься клинической работой не осталось незамеченным руководством медицинской службы флота, и через полтора года Ю.В. Лобзин был назначен в корабельную группу специализированной медицинской помощи.



В качестве врача-инфекциониста этой группы Юрий Владимирович оказывал помощь больным с кишечными инфекциями, острыми респираторными заболеваниями, нейроинфекциями, участвовал в ликвидации вспышек инфекционных заболеваний в воинских коллективах, изучал проблемы клиники, диагностики и лечения менингококковой инфекции в госпиталях Северного флота.

Полученный практический опыт позволил Ю.В. Лобзину в 1977 г. поступить в адъюнктуру Военно-медицинской академии, досрочно подготовить и защитить диссертацию, посвященную ставшей уже на тот момент приоритетной для него менингококковой инфекции. Фактически в этой работе были заложены основы нового направления научной деятельности в инфектологии, которое Ю.В. Лобзин развивал и в дальнейшем — реабилитации инфекционных больных. Практическая деятельность Ю.В. Лобзина в стенах Военно-медицинской академии в последующие годы не ограничивалась преподавательской работой на должностях преподавателя (с 1980 г.), старшего преподавателя (с 1987 г.), начальника кафедры инфекционных болезней (с 1994 г.), но была связана также с лечением самых сложных видов инфекционной патологии как в клинике инфекционных болезней академии, так и в других военно-медицинских организациях.

Ю.В. Лобзин регулярно выезжал в командировки в войска для оказания практической помощи

врачам-инфекционистам при вспышках инфекционных заболеваний во флотах (Тихоокеанский, Балтийский, Черноморский), в военных округах и группах войск.

Накопленный богатый опыт лечения больных с самыми различными формами инфекционной патологии позволил Ю.В. Лобзину подготовить и в 1988 г. защитить докторскую диссертацию на тему: «Реабилитация инфекционных больных в военно-медицинских учреждениях». Эта фундаментальная работа открыла новое научное направление в инфекционной патологии, в ней впервые был представлен научный анализ теоретико-методологических основ реабилитации, её принципов и методов при различных инфекционных болезнях. Благодаря выполненным им исследованиям были сформулированы и внедрены основополагающие организационно-методические принципы системы реабилитации больных в армии и флоте. В 1988—1989 гг. Ю.В. Лобзин в качестве врача-инфекциониста 40-й армии ВС СССР участвовал в оказании медицинской помощи военнослужащим в Афганистане, в 1995 г. и 1999 г. — в Чечне.

За организацию оказания помощи инфекционным больным во время контртеррористической операции на Северном Кавказе главный инфекционист Министерства обороны Российской Федерации (с 1994 г.) Ю.В. Лобзин был награжден орденом «За военные заслуги» (1996).

В период руководства кафедрой инфекционных болезней Военно-медицинской академии (1994—2001) блестящие научно-творческие способности профессора Лобзина позволили совместно с сотрудниками кафедры подготовить широко известное в нашей стране и за ее пределами «Руководство по инфекционным болезням» (1996), учебник для студентов медицинских вузов «Инфекционные болезни» (2001) — по всеобщему признанию, одно из лучших учебных медицинских изданий, ставшее настольной книгой не только для многих поколений обучающихся в вузах, но и для практикующих врачей-инфекционистов нашей страны и ближнего зарубежья. Эти и многие другие научные труды, образцово организованная образовательная деятельность, достижения в лечебной работе позволили в этот период вывести первую в России кафедру инфекционных болезней на самый высокий уровень, сделав ее лучшей в академии и в стране.

Организаторские способности талантливого врача и ученого в полной мере проявились на должности заместителя начальника академии по научной работе (2001—2008), когда была проведена реформа научных подразделений, создан научно-исследовательский центр, а многие научные лаборатории были включены в штат профильных кафедр академии, что позволило объединить науч-

ный и педагогический потенциал в самых разных областях военной медицины.

При этом генерал-майор медицинской службы Ю.В. Лобзин не прекращал свою педагогическую деятельность по любимой специальности, с 2001 г. и по сегодняшний день являясь заведующим кафедрой инфекционных болезней с курсом лабораторной диагностики СПИД Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования (с 2011 г. — Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова). Не прекращал он заниматься и лечебной работой, регулярно проводя обходы и консилиумы как в клинике инфекционных болезней, так и в других клинических подразделениях академии.

Период расцвета как врача, ученого и организатора здравоохранения связан с переходом Юрия Владимировича в 2008 г. на работу в Научно-исследовательский институт детских инфекций (НИИДИ). С приходом нового директора не только была кардинально преобразована материальная база учреждения, его оснащённость, но икратно возросли масштаб и диапазон научных исследований. Социальная значимость института и практическая потребность в совершенствовании технологий диагностики, лечения и профилактики инфекционных заболеваний позволили определить приоритетные научные направления НИИДИ, ставшего в последующем Детским научно-клиническим центром инфекционных болезней (ДНКЦИБ), а с 2025 г. — Федеральным научно-клиническим центром инфекционных болезней (ФНКЦИБ).

Среди них ключевыми стали совершенствование организационных основ оказания медицинской помощи детям с инфекционной патологией, комплексное изучение патогенеза и научное обоснование терапевтической тактики при инфекционных заболеваниях у детей, вакцинопрофилактика реконвалесцентов после инфекционных заболеваний. При непосредственном участии академика РАН Ю.В. Лобзина был усовершенствован Национальный календарь прививок, внедрены в практику использования новые вакцины, отработаны персонализированные методики вакцинирования, позволяющие свести к минимуму заболеваемость управляемыми инфекциями у детей групп риска. Под руководством Ю.В. Лобзина создана система оказания медицинской помощи при менингококковой инфекции с применением в лечении пациентов экстракорпоральных методов, позволивших в 2,5 раза снизить летальность при септических состояниях; разработаны алгоритмы ранней диагностики осложнений нейротинфекций у детей и тем самым снижена частота инвалидизирующих последствий. Ю.В. Лобзиным разработаны нормативные документы Министерства оборо-



ны, Министерства здравоохранения и Федерального медико-биологического агентства (ФМБА), регламентирующие основные принципы, объем, критерии оценки качества оказания медицинской помощи инфекционным больным; требования к профессиональной деятельности врача-инфекциониста, штатно-структурной организации и оснащению профильных медицинских организаций.

С 2009 г. по настоящее время Ю.В. Лобзин — главный специалист Министерства здравоохранения и ФМБА по инфекционным болезням у детей. Им сформулированы основные положения национальной целевой программы «Совершенствование системы оказания помощи детям и их родителям, больным инфекционными болезнями, для предотвращения прогнозируемой инвалидизации, врожденной патологии и детской смертности». В ДНКЦИБ Ю.В. Лобзин сосредоточился на решении новых научных проблем детской инфекционной патологии: своевременная диагностика и лечение детей с нейроинфекциями, такими как менингококковая инфекция, клещевой энцефалит, болезнь Лайма, серозные и гнойные менингиты различной природы, острые вялые параличи; диагностика и лечение критических состояний при тяжелом течении инфекционных болезней у детей; изучение внутриутробных инфекций; разработка научно обоснованных алгоритмов оценки риска развития врожденных инфекций.

Выдающиеся научные заслуги Ю.В. Лобзина нашли общественное и государственное признание: в 2000 г. он был избран членом-корреспондентом РАМН, в 2007 г. — академиком РАМН, в 2013 г. — академиком РАН.

В 2013 г. Ю.В. Лобзин стал лауреатом премии Правительства Российской Федерации в области образования. В 2013 г. он был удостоен премии И.П. Павлова в области физиологии и медицины за теоретическое обоснование и разработку новых подходов в диагностике, лечении и профилактике инфекционных заболеваний.

Академик РАН Ю.В. Лобзин — основоположник большой научной школы в инфектологии по нескольким направлениям: реабилитация инфекционных больных, клещевые инфекции, вирусные гепатиты, менингококковая инфекция, военная эпидемиология и др. Им подготовлено 77 учеников, защитивших диссертации: 28 док-

торов и 49 кандидатов медицинских наук. Заслуженный деятель науки Российской Федерации Ю.В. Лобзин в течение более чем 25 лет (с 2000 г. по настоящее время) — председатель диссертационного совета Д.215.002.01 при Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, член Ученого совета Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, заместитель председателя Национального общества инфекционистов, президент Ассоциации врачей-инфекционистов Санкт-Петербурга и Ленинградской области, президент Евро-Азиатского общества по инфекционным болезням. Академик РАН Ю.В. Лобзин — почетный доктор Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, НИИДИ, Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова, Гомельского государственного университета, почетный профессор Научного центра здоровья детей. С 2009 г. Ю.В. Лобзин — главный редактор ведущего в нашей стране периодического издания по проблемам инфекционной патологии — «Журнала инфектологии». Он является членом редколлегии и редакционных советов журналов: «Эпидемиология и инфекционные болезни», «Медицинский академический журнал», «Инфекционные болезни», «Военно-медицинский журнал», «Вестник Российской Военно-медицинской академии». Академик Ю.В. Лобзин является соавтором 4 научных открытий, автором более 1200 научных трудов, в том числе 62 учебников и учебных пособий, 6 справочников, 17 руководств для врачей и 34 монографий. Ю.В. Лобзин награжден орденом «За Военные заслуги» (1996), орденом Почета (2017), орденом Пирогова (2024). За значительный вклад в развитие системы здравоохранения Санкт-Петербурга награжден знаком отличия «За заслуги перед Санкт-Петербургом» (2025).

Ю.В. Лобзин — высоко эрудированный, исключительно интеллигентный человек, в то же время простой в общении с людьми, всегда готовый прийти на помощь в сложных ситуациях, образец для всех друзей, коллег, учеников и просто людей, имеющих счастье общаться с таким замечательным человеком.

Сердечно поздравляя Юрия Владимировича с 75-летием, желаем доброго здоровья, дальнейших творческих успехов, счастливого и радостного долголетия!



## **ПРОБЛЕМЫ И ВОЗМОЖНОСТИ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ ОРВИ И ДРУГИХ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ У ДЕТЕЙ В АМБУЛАТОРНОЙ ПРАКТИКЕ. ОЦЕНКА ЗНАЧЕНИЯ ПРОТИВОВИРУСНОЙ И МЕСТНОЙ ТЕРАПИИ. (РЕЗОЛЮЦИЯ МЕЖДИСЦИПЛИНАРНОГО СОВЕТА ЭКСПЕРТОВ)**

М.С. Савенкова<sup>1</sup>, Е.В. Эсауленко<sup>2</sup>, В.А. Петров<sup>3</sup>, Н.Б. Мигачёва<sup>4</sup>, Н.А. Абрамова<sup>5</sup>, Я.А. Богвилене<sup>6</sup>, С.В. Халиуллина<sup>7</sup>, Р.А. Ушакова<sup>8</sup>, Г.Н. Филиппова<sup>9</sup>, Э.В. Дудникова<sup>10</sup>, А.П. Иванова<sup>11</sup>, О.Р. Варникова<sup>12</sup>, Н.С. Татаурщикова<sup>13</sup>, В.Г. Янкова<sup>14</sup>, К.Е. Новак<sup>2</sup>, А.Д. Иброхимова<sup>2</sup>, М.Г. Позднякова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

<sup>2</sup>Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

<sup>3</sup>Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба — филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии, Обнинск, Россия

<sup>4</sup>Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия

<sup>5</sup>Поликлиника № 2 «Отраслевой клинико-диагностический центр ПАО «Газпром», Москва Россия

<sup>6</sup>Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, Россия

<sup>7</sup>Казанский государственный медицинский университет, Казань, Россия

<sup>8</sup>Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

<sup>9</sup>Краевая клиническая больница скорой медицинской помощи № 2, Барнаул, Россия

<sup>10</sup>Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия

<sup>11</sup>Курский государственный медицинский университет, Курск, Россия

<sup>12</sup>Ивановский государственный медицинский университет, Иваново, Россия

<sup>13</sup>Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы, Москва, Россия

<sup>14</sup>Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Россия

### **Problems and opportunities for complex treatment of ARVI and other viral infections in children in outpatient practice. Assessing the value of antiviral and local therapy (Resolution of the interdisciplinary Council of Experts)**

M.S. Savenkova<sup>1</sup>, E.V. Esaulenko<sup>2</sup>, V.A. Petrov<sup>3</sup>, N.B. Migacheva<sup>4</sup>, N.A. Abramova<sup>5</sup>, Ya.A. Bogvilene<sup>6</sup>, S.V. Khaliullina<sup>7</sup>, R.A. Ushakova<sup>8</sup>, G.M. Filippova<sup>9</sup>, E.V. Dudnikova<sup>10</sup>, A.P. Ivanova<sup>11</sup>, O.R. Varnikova<sup>12</sup>, N.S. Tataurshchikova<sup>13</sup>, V.G. Yankova<sup>14</sup>, K.E. Novak<sup>2</sup>, A.D. Ibrokhimova<sup>2</sup>, M.G. Pozdnyakova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow, Russia

<sup>2</sup>Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russia

<sup>3</sup>Medical Radiological Research Centre named after A.F. Tsyb — Branch of National Research Medical Centre of Radiology, Obninsk, Russia

<sup>4</sup>Samara State Medical University, Samara, Russia

<sup>5</sup>Clinic № 2. «Gazprom Branch Clinical and Diagnostic Centre», Moscow, Russia

<sup>6</sup>Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voyno-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russia

<sup>7</sup>Kazan State Medical University, Kazan, Russia

<sup>8</sup>Urals State Medical University, Ekaterinburg, Russia

<sup>9</sup>Regional Clinical Emergency Hospital № 2, Barnaul, Russia

<sup>10</sup>Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

<sup>11</sup>Kursk State Medical University, Kursk, Russia

<sup>12</sup>Ivanovo State Medical University, Ivanovo, Russia

<sup>13</sup>Russian University of People's Friendship named after Patrice Lumumba, Moscow, Russia

<sup>14</sup>First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov, Moscow, Russia

**Резюме**

В сентябре 2025 г. состоялся Совет экспертов, целью которого было обсуждение проблемы вирусных инфекций современности, которые являются широко распространенными и экономически значимыми. Возбудители, способные привести к поражению респираторного тракта, многочисленны, входят в различные таксономические группы и проявляются не только основным синдромом (респираторно-воспалительным), но и другими разнообразными поражениями систем и органов человека. Совет прошел в междисциплинарном формате с участием ведущих специалистов в области педиатрии, инфекционных болезней, аллергологии, иммунологии, дерматологии и фармакологии. Учитывая значимость проблемы вирусных инфекций у детей и подростков, было обсуждено несколько ключевых вопросов, связанных с совершенствованием оказания медицинской помощи данной категории больных. Цель проведения Экспертного совета заключалась в систематизации имеющихся данных по терапии вирусных инфекций с поражением респираторного тракта, обмену клиническим опытом ведения пациентов детского возраста. Использование участниками совета препарата инозина пранобекса при различных вирусных заболеваниях и купировании синдромов, обусловленных лимфопролиферативными возможностями вирусов, позволило сократить сроки болезни, хронизацию, снизить потребность в антибиотикотерапии и развитии осложнений. Среди эффективных препаратов с противовирусной и иммуностимулирующей активностью, актуальным является инозин пранобекс (действующее вещество: инозин пранобекс, фармакотерапевтическая группа: иммуностимулирующее средство; основные фармакологические действия: иммуностимулирующее и противовирусное). В механизме действия ведущим является подавление репликации ДНК и РНК вирусов.

Респираторные вирусные инфекции продолжают оставаться значимой угрозой здоровью населения, особенно пациентов детского возраста, что требует оптимизации усилий по диагностике, лечению и профилактике. Назначение препарата инозина пранобекса позволяет снизить частоту рецидивов при респираторных инфекциях, герпес-вирусной инфекции и других вирусных заболеваниях, сократить интенсивность и продолжительность острых респираторных вирусных инфекций и улучшить общее самочувствие пациента.

**Ключевые слова:** острые вирусные инфекции, заболеваемость, этиология, лимфопролифопролиферация, противовирусная терапия, инозин пранобекс.

В сентябре 2025 г. в Калининграде состоялся Совет экспертов, целью которого было обсуждение опыта применения инновационных подходов к тактике терапии острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) и других вирусных инфекций, наиболее актуальных в последние годы у детей и подростков. Совет прошел в междисциплинарном формате с участием ведущих специалистов в области педиатрии, инфекционных болезней, аллергологии, иммунологии, дерматологии и фармакологии. Результаты работы Совета и его

**Abstract**

In September 2025, a meeting of experts was convened to discuss the problems of modern viral diseases, which are widespread and economically significant. Pathogens capable of causing respiratory tract damage belong to various taxonomic groups and manifest not only with the primary syndrome (respiratory inflammatory syndrome) but also with other diverse lesions of human systems and organs. The council was held in an interdisciplinary format and featured leading experts in pediatrics, infectious diseases, allergology, immunology, dermatology, and pharmacology. Given the significance of viral infections in children and adolescents, several key issues related to improving medical care for this category of patients were discussed. The purpose of the Expert Council was to systematize the available data on the treatment of viral infections affecting the respiratory tract and to exchange clinical experience in the management of pediatric patients (antiviral and immunomodulatory). The use of the drug inosine pranobex by the council members for various viral diseases and the relief of syndromes caused by the lymphoproliferative capabilities of viruses has made it possible to shorten the duration of the disease, its chronicity, reduce the need for antibiotic therapy and the development of complications. Among the effective medications with antiviral and immunostimulatory activity, inosine pranobex is a popular choice. Its active ingredient is inosine pranobex. Its pharmacotherapeutic group is immunostimulant. Its primary pharmacological actions are immunostimulatory and antiviral. Its mechanism of action is primarily the suppression of viral DNA and RNA replication.

Respiratory viral infections remain a significant public health threat, especially to pediatric patients, requiring optimized diagnostic, treatment, and prevention efforts. Prescribing inosine pranobex reduces the recurrence rate of respiratory infections, herpesvirus infections, and other viral diseases, shortens the intensity and duration of acute respiratory viral infections, and improves overall patient well-being.

**Key words:** acute viral infections, morbidity, etiology, lymphoproliferation, antiviral therapy, inosine pranobex.

основные решения представлены в настоящем материале.

ОРВИ, включая грипп, продолжают оставаться актуальной не только медицинской, но и социально-экономической проблемой. В современный период заболевания из данной группы являются наиболее частой причиной инфекционной патологии и у детей, и у взрослых. В 2024 г. в Российской Федерации (РФ) зарегистрировано 31,4 млн случаев с заболеваемостью 21 457,88 на 100 тыс. населения. Следует отметить, что основной вклад

в заболеваемость совокупного населения внесен детьми и подростками (более 17,9 млн случаев) [1]. Безусловно, эпидемический сезон 2024 – 2025 гг., который оценен как «нестандартный», обладал определенными особенностями: начало связано с вирусом гриппа A(H1N1) pdm09, затем в некоторых странах мира наблюдался рост активности вируса гриппа A(H3N2), а также вируса гриппа В. Кроме того, сезон характеризовался изменением активности эпидемического процесса гриппа в глобальном масштабе, нетипичным течением с задержкой пика заболеваемости, тяжестью клинического течения и возвращением в циркуляцию сезонных респираторных вирусов. В РФ, так же, как и в мире, в 2024 г. прогнозируемо зарегистрировано снижение заболеваемости коронавирусной инфекцией (COVID-19) [1].

ОРВИ — неуправляемые инфекции (кроме гриппа, COVID-19 и РС-инфекции). Иммуитет после перенесенной инфекции непродолжительный и нестойкий, а частые респираторные заболевания формируют особую группу — часто болеющих детей (ЧБД). В возрастном аспекте наибольшая заболеваемость относится к детям раннего и дошкольного возраста, которые имеют свои иммунологические особенности. В России наиболее распространенными вирусными патогенами, вызывающими ОРВИ, являются вирусы гриппа, респираторно-синцитиальные вирусы, риновирусы, метапневмовирусы, вирусы парагриппа, энтеровирусы, коронавирусы человека, аденовирусы и бокавирусы человека, которые вызывают около 70% ОРВИ [2]. Следует напомнить, что многие респираторные вирусы (метапневмовирус, вирусы гриппа, РС-вирус, SARS-CoV-2 и др.) относятся к пневмотропным, способным привести к поражению нижних дыхательных путей — пневмонии [3]. Наиболее распространенными на сегодняшний день являются риновирусы. Для этой инфекции характерным является достаточно высокий удельный вес детей с бронхолегочным поражением, пневмониями и бронхитами, преимущественно с обструктивным синдромом, которые развивались в ранние сроки болезни [4]. Кроме того, одновременная циркуляция среди населения различных респираторных вирусов повышает риски развития ко-инфицирования, что может осложнить клиническое течение заболевания, увеличить продолжительность и повлиять на исходы [5]. Наиболее частыми комбинациями респираторных вирусов, при которых их совместное действие значительно усиливает общий эффект, являются вирус парагриппа 4 типа/гриппа А/Н3N2; вирус парагриппа 4 типа/коронавирус NL63; аденовирус/бокавирус; риновирус/бокавирус; риновирус/аденовирус, РС-вирус/аденовирус, РС-вирус/коронавирус ОС43 [6].

Ежегодно ОРВИ удерживают лидирующие позиции по заболеваемости и величине наносимого экономического ущерба, как в глобальном масштабе, так и на уровне отдельных стран. В РФ в 2024 г., так же, как и в предыдущие годы, экономический ущерб только от острых инфекций верхних дыхательных путей составил около 823 609 160,0, от гриппа — 9 813 451,4, от коронавирусной инфекции COVID-19 — 154 036 464,0 тыс. руб. [1].

В новом эпидемическом сезоне 2025 – 2026 гг. ожидается одновременная циркуляция вирусов ОРВИ и COVID-19 (варианта Стратус), а также подъем заболеваемости гриппом, вызванным вирусом гриппа А(Н3N2).

Подготовка к эпидемическому сезону проводится согласно Постановлению Главного государственного санитарного врача РФ от 08.07.2025 № 14 «О мероприятиях по профилактике гриппа, острых респираторных вирусных инфекций и новой коронавирусной инфекции (COVID-19) в эпидемическом сезоне 2025 – 2026 годов». В документе содержится рекомендация по обеспечению проведения прививочной кампании против гриппа в осенний период 2025 г. с охватом до 60% от численности населения субъекта РФ, в том числе не менее 75% от численности лиц из групп риска, предусмотренных Национальным календарём профилактических прививок. Россия располагает собственным независимым производством полного цикла четырехвалентных инактивированных гриппозных вакцин. Эффективность вакцинопрофилактики гриппа доказана многолетним мировым опытом. Анализ заболеваемости гриппом населения РФ за последние 20 лет показывает, что именно иммунопрофилактика гриппа приводит к существенному и достоверному снижению заболеваемости и смертности. По данным Роспотребнадзора, с 1996 г. вследствие вакцинации показатель заболеваемости гриппом снизился почти в 200 раз. Однако, помимо гриппа А и В и коронавирусной инфекции у взрослых, от других респираторных вирусных инфекций вакцинация не предусмотрена.

В этой связи на заседании Экспертного совета были рассмотрены и обобщены возможности применения инозина пранобекса (ИП) — противовирусного и иммуномодулирующего препарата широкого спектра действия, применяемого при различных вирусных и смешанных инфекциях. В РФ препарат зарегистрирован с 1995 г., в том числе для применения в педиатрической практике с 3 лет. Лекарственная форма в виде сиропа удобна для приема у детей, суточная доза составляет 50 мг/кг массы тела (1 мл/1 кг), разделяется на 3 – 4 приема. Продолжительность лечения варьирует от 5 до 10 – 14 дней в зависимости от тяжести, этиологии, сочетанных инфекций. Экспериментальные



и клинические исследования по эффективности терапии и профилактике ИП за эти годы обобщены и опубликованы ранее [7, 8]. Оптимально использование лекарственных средств с доказанной противовирусной и иммуномодулирующей активностью. Такие препараты могут применяться не только при сезонных ОРВИ, но и при гриппе и новой коронавирусной инфекции COVID-19, а также других вирусных инфекциях. ИП обладает доказанным положительным влиянием на иммунную систему «хозяина», стимулируя пролиферацию Т-лимфоцитов и активность естественных киллеров, увеличивая уровень провоспалительных цитокинов, тем самым усиливая нарушенный иммунный ответ у пациентов с иммунодефицитом. В то же время установлено, что он может взаимодействовать с вирусной РНК и, следовательно, подавлять репликацию широкого спектра вирусов, включая герпес-вирусы. Препарат является иммуномодулирующим средством с широким спектром противовирусных свойств.

В настоящее время на смену результатам, полученным при проведении клинических исследований, приходит все больше информации из реальной клинической практики врачей. Например, открытая наблюдательная программа «АлгОРИТм», которая проходила в 115 городах и 38 регионах РФ среди детей 3–7 лет в постпандемический период в течение 11 месяцев и была завершена в 2024 г. [9]. В данной программе приняли участие 379 врачей-педиатров, которые назначали противовирусные препараты. Основная цель заключалась в оценке эффективности противовирусной терапии при ОРВИ/ОРИ у детей 3–7 лет, определении частоты осложнений бактериального характера, целесообразности назначения антибиотиков (АБ) и выявления случаев полипрагмазии.

В зависимости от назначаемых врачами препаратов дети были разделены на 3 группы: 1-я группа (n = 481) получала препарат инозин пранобекс (Гроприносин®), 2-я группа (n = 419) — другие препараты противовирусного и иммуномодулирующего действия, 3-я группа (n = 3419) — только симптоматические средства. У детей, получавших инозин пранобекс, была достоверно более быстрая динамика регресса основных клинических проявлений. Максимум всех симптомов у них пришелся на 3-й день болезни, тогда как в 2 других — на 5-й с нередкой продолжительностью ОРВИ до 10 дней. Анализ полученных результатов показал, что практически 80% педиатров не назначали противовирусные препараты при развитии ОРВИ, что приводило к осложненному течению в 8,3% случаев. Кроме того, выявлено назначение антибактериальных препаратов у 12,3% от общего числа детей (n = 4319), преимущественно из группы защищенных аминопенициллинов

(66,8%), реже — макролидов (16,1%) и цефалоспоринов (15,2%).

Таким образом, данные результаты могут рассматриваться в качестве основания для включения инозина пранобекса в клинические рекомендации различных профилей, что поспособствует оптимизации фармакотерапии, а также профилактике антибиотикорезистентности в клинической практике.

В последние годы все большее внимание врачей разных специальностей привлекают часто болеющие дети (ЧБД). Проблема стала междисциплинарной, так как в лечении участвуют не только педиатры, но и ЛОР-врачи, иммунологи, инфекционисты и др. Лечение ЧБД обычно представляет особую сложность, поскольку у них развиваются осложнения, формируются функциональные расстройства и хроническое течение. Данная проблема была обсуждена в рамках экспертного совета.

Была затронута проблема взаимосвязи иммунитета и развития рецидивирующих респираторных заболеваний у детей. С точки зрения иммунолога, для детей раннего возраста характерны следующие особенности: преобладание супрессорных иммунологических реакций; неспособность продуцировать отдельные классы иммуноглобулинов, недостаточность местного иммунитета; первичный характер иммунного ответа, преобладание Th2-фенотипа. [10]. Иммунный статус ЧБД характеризуется нарушением синтеза интерферонов — важного звена в обеспечении устойчивости организма к вирусам (основным стимулятором синтеза интерферона является вирусная РНК), а также снижением концентрации иммуноглобулинов в сыворотке крови (дефицит IgA и/или подклассов IgG), который встречается у 25% детей с рекуррентными инфекциями верхних дыхательных путей, у 22% детей с рекуррентными инфекциями легких и у 12,3% детей с рецидивирующими бронхиолитами [11]. Следовательно, у детей с рекуррентными заболеваниями в программах реабилитации и профилактики ОРВИ целесообразно применение препаратов, обладающих противовирусным и иммуномодулирующим действием.

Кроме того, был представлен 15-летний опыт наблюдения и лечения ЧБД врачами в поликлинике ОКДЦ ПАО «Газпром» и представлен клинический алгоритм обследования и ведения детей с частыми респираторными заболеваниями. Целесообразность включения детей в группу риска происходит на основании изучения эндогенных и экзогенных факторов. Представлены основные критерии включения ЧБД в группу диспансерного наблюдения в поликлинике ОКДЦ ПАО «Газпром»: частота (более 6 ОРИ за год), тяжесть и длительность течения ОРЗ; инфекционный индекс (соотношение количества перенесенных ОРИ

к возрасту ребенка). Результаты лечения детей в условиях поликлиники препаратом инозин пранобекс в группе ЧБД показали, что после основного курса лечения противовирусными препаратами детям с микст-вирусным инфицированием требуется дополнительное долечивание препаратом иммуномодулирующего действия [12].

Проведенные исследования подтверждают, что именно вирусы группы герпеса становятся основной причиной роста ОРВИ у детей, в 26,5% случаев выявляются признаки активной инфекции, вызванной тем или другим типом вируса герпеса, в 5% — их сочетанием. Именно лимфотропность ВГЧ-6, ВГЧ-8, цитомегаловируса (ЦМВ) и вируса Эпштейна — Барр (ВЭБ) определяет симптоматику ОРВИ, сочетанную с острым тонзиллитом, тонзиллофарингитом и лимфаденопатией. Острые тонзиллофарингиты у детей (ОТФ) относятся к острому инфекционному воспалению слизистой оболочки и лимфатических структур ротоглотки (небные миндалины, лимфоидные фолликулы задней стенки глотки). На примере собственных исследований, проведенных в Красноярске, показано, что острый тонзиллофарингит возникает у детей раннего и дошкольного возраста: 1 — 3 года (56,8%), 4 — 7 лет (31,4%). При вирусных и бактериальных тонзиллофарингитах, наряду с этиотропной терапией, целесообразно применять средства местной терапии с включением антисептических растворов для полоскания горла, спреев и таблеток для рассасывания. Так, бензидамин применяется для симптоматической терапии воспалений полости рта и ЛОР-органов. Согласно результатам сравнительных исследований, препарат Оралсепт® (бензидамин) демонстрирует оптимальные параметры доставки действующего вещества в изучаемых лекарственных формах [13, 14].

Следующая проблема, связанная с герпес-вирусами, — инфекционный мононуклеоз (ИМ). Определенные изменения в классической клинической картине ИМ позволили выделить мононуклеозоподобный синдром (МНПС), для которого не все признаки, описанные при ИМ, имеются в наличии (отсутствие острого гнойного тонзиллита, атипичных мононуклеаров, увеличения печени и т.д.), и этиология несколько отличается (ВГЧ-6, ВГЧ-7, аденовирусы и др.) [14, 15].

В настоящее время известно, что хроническое течение ЭБВ-инфекции (ЭБВИ) ассоциировано с онкологическими, в основном лимфопролиферативными и аутоиммунными заболеваниями, такими как гемофагоцитарный лимфогистиоз, лимфоматозный гранулематоз, синдром Дункана, рассеянный склероз [16]. В настоящее время существует перечень препаратов (ацикловир, валацикловир, ганцикловир, фамцикловир), являющихся ингибиторами ВЭБ-репликации, которые

в культуре клеток не всегда эффективны. Кроме того, не все из них могут применяться у детей раннего возраста и имеют побочные явления. Препарат ИП показан и применяется при ВЭБ, в том числе при инфекционном мононуклеозе, так как обладает иммуномодулирующей и противовирусной активностью. Терапия эффективна, но курс терапии необходимо продлевать до получения отрицательных результатов ПЦР [17].

В клинической практике необходимо своевременно проводить дифференциальный диагноз лимфаденопатий (ЛАП), обусловленных герпес-вирусными инфекциями (ВЭБ, ЦМВ, ВГЧ-6, ВГЧ-7). Актуальность данной проблемы заключается в том, что увеличение лимфоузлов в педиатрии встречается довольно часто при инфекционных болезнях, однако данный симптом не всегда своевременно оценивается, может способствовать формированию не только хронической патологии, но и развитию онкозаболеваний [18 — 20]. В постпандемический период значительно увеличилось количество случаев герпес-вирусных инфекций. Наиболее часто выявляется ЭБВИ — у 61,1%, ГВИ 6-го типа — у 56,9%, ЦМВИ — у 41,7%; при этом моноинфекция выявлена у 56,9% детей, микст — у 43,1% [12, 21]. Экспертами был обсужден вопрос о своевременной дифференциальной диагностике данного симптома, а также значимость авторской дифференциально-диагностической таблицы лимфаденопатий при герпес-вирусных инфекциях. Поскольку ЛАП сопровождает различные патологические процессы, целесообразен междисциплинарный подход в тактике ведения пациента, а также комплексность терапевтических мероприятий с использованием препаратом, обладающих этиотропным и иммуномодулирующим действием.

Экспертами уделено внимание значению герпес-вирусных инфекций у больных с атопическим дерматитом (АтД) и другими заболеваниями кожи. Герпес-вирусы являются значимыми патогенами у больных с крапивницей. Доказано, что существует прямая корреляция между развитием острой и хронической крапивницы и инфицированностью ЦМВ, ВЭБ, ВПГ или ВГЧ-6 [22]. Регресс уртикарий происходит на фоне специфической противовирусной терапии и совпадает по времени с купированием симптомов герпеса [23]. Возможно сочетанное течение аллергических и герпес-вирусных инфекций в 2 вариантах: инфекционный агент выступает как первично-значимый антиген, и у пациента с гиперэргической реакцией возникает неадекватный ответ на внедрение или реактивацию вируса. Отличительной особенностью течения АтД является частое присоединение вторичной инфекции разной природы: бактериальной, грибковой или вирусной. Дисфункция кожного барьера обусловлена наличием ксероза,

особенностями врожденного и адаптивного иммунитета, постоянным расчесыванием [24, 25]. Герпетическая экзема Капоши является крайне тяжелой формой и представляет диссеминированную инфекцию вируса простого герпеса, которая осложняет течение хронического дерматита с эрозивно-язвенными поражениями кожи. Наиболее частой причиной герпетической экземы является вирус простого герпеса 1-го типа [26].

У детей с атопическим дерматитом продолжительность заболевания, лихорадка более длительные, экзантема и зуд более выражены, чем у лиц без АД; чаще возникают рубцы (более глубокое поражение кожи); выше процент осложнений: целлюлит (21% против 6% в группе детей без атопического анамнеза), геморрагическая ветряная оспа (14% против 2%), бактериальные осложнения и инфекции мягких тканей (61% против 31% в группе детей без атопического анамнеза) [27].

Данный феномен объясняется тем, что ВЭБ является своего рода митогеном для В-лимфоцитов, что, в свою очередь, инициирует гиперпродукцию IgE [28].

В комплексе лечения детей с атопическим дерматитом и герпес-вирусной инфекцией первостепенным является применение препаратов, обладающих комплексным действием — противовирусным и иммуномодулирующим. Применение препарата инозина пранобекса, как показала практика, способствует сокращению частоты возникновения вирусных инфекций у детей с атопическим дерматитом и снижению тяжести заболевания.

Поражение кожи и слизистых оболочек встречается при многих инфекционных заболеваниях. Наиболее актуальными на сегодняшний день являются заболевания, вызывающие групповые или вспышечные заболевания (ветряная оспа, корь, энтеровирусные). Ветряная оспа, этиологически относящаяся к герпес-вирусным инфекциям, в последние годы заняла третье место в рейтинге по величине экономического ущерба после ОРВИ и COVID-19 [1]. В РФ в 2024 г. зарегистрировано 830 000 случаев, из них 4 с летальным исходом, 3 из них — дети. В Алтайском крае за последние 4 года возросла заболеваемость в целом в 3,25 раза (как у детей, так и у взрослых). Вирус ветряной оспы — опоясывающего лишая (VZV) имеет свои особенности течения, его отличает также поражение ЦНС в виде энцефалитов, периферических нервов (опоясывающий лишай). При реактивации инфекции вирус обнаруживается в виде антигена или ДНК в церебральных артериях, в виде церебральных аневризм, инфаркта спинного мозга. Поражение височных артерий может вызвать необратимую слепоту, поражение лицевого нерва (синдром Рамсея — Ханта) протекает в виде паралича лицевого нерва, перси-

стенция вируса в организме человека относится к риску развития болезни Альцгеймера. В ходе экспертного совета обсужден представленный случай ветряной оспы тяжелого течения (геморрагическая форма) у ребенка пубертатного возраста, закончившийся летальным исходом. При тяжелом течении важна ранняя госпитализация и лечение 2 препаратами (в стационаре внутривенно) — ацикловир и далее ИП. Сделан важный вывод: чтобы не допустить развития тяжелых форм или реактивации инфекции, нужно своевременное комплексное лечение.

Энтеровирусная инфекция (ЭВИ) у детей характеризуется пятнисто-папулезной экзантемой. На долю экзантемных форм пришлось 36,16%, герпангины — 22,72%. В 2024 г. среди детского населения отмечено увеличение показателя заболеваемости ЭВИ в группах 1—2 года и 3—6 лет [29]. Этиологическими агентами экзантемных форм энтеровирусной инфекции являлись энтеровирусы вида А (в основном, вирусы Коксаки А разных серотипов и энтеровирус 71 типа) [30].

В терапии данного заболевания применяются комбинированные препараты с противовирусным и иммуномодулирующим действием, в том числе ИП, что позволяет уменьшить симптомы инфекции, уменьшить продолжительность заболевания [31]. В Курской области в 2024 г. зарегистрировано 39 случаев ЭВИ, из них 2 — у лиц старше 18 лет и 37 — у детей до 14 лет. Клинические примеры по лечению детей с использованием в комплексной терапии препарата ИП продемонстрировали положительный эффект, подтвердив целесообразность его назначения [32].

Вирус кори имеет свои особенности поражения иммунной системы, которые приводят к повышенному риску бактериальных и вирусных суперинфекций в периоде ранней и поздней реконвалесценции заболевания, реактивации латентных инфекций (туберкулез, герпетические инфекции), обострению хронической соматической патологии и др. [33]. У подростков корь протекает особенно тяжело из-за зрелой и активной иммунной системы. Таким образом, учитывая иммуносупрессивное действие вируса, необходимо проведение иммунореабилитации в раннем и позднем периодах реконвалесценции [34]. Имеется положительный результат лечения инозином пранобексом детей с корью.

По данным ВОЗ, вирусные инфекции в XXI в. обновляются, увеличиваются и стремятся к доминированию в структуре общего числа регистрируемых заболеваний. Кроме того, они являются причиной тяжелых осложнений, хронизации и летальных исходов. Вирусы, вызывающие ОРВИ, относятся к разным таксономическим семействам, различаются по своей структуре и биологическим

свойствам. В клиническом плане заболевания протекают с развитием 2 основных синдромов — общей интоксикации и респираторно-воспалительного. Однако тропизм вирусов к определенным участкам дыхательных путей определяет клиническую картину. Все перечисленные вирусы имеют единый механизм передачи возбудителя и развития основного патологического процесса в респираторном тракте со сходными клиническими признаками.

В настоящее время имеется достаточный арсенал медикаментозных средств, положительно влияющих с различным уровнем доказательности и убедительности на клинические проявления, тяжесть течения вирусных инфекций, возбудители которых могут относиться к различным классам. Выбор препарата диктуется конкретной клинической ситуацией и доступностью. В целом, учитывая сложности с установлением этиологического фактора ОРВИ, наличия персистирующей герпес-вирусной инфекции и COVID-19, влияющих на течение ОРВИ, эксперты рекомендуют использовать препараты, обладающие комплексным действием и влияющим на разные звенья инфекционного процесса. Инозин пранобекс отличается широким спектром противовирусной активности в сочетании с иммуномодулирующим действием без гиперстимуляции иммунного ответа.

#### Литература

- 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. — 424с.
- Ильичева Т.Н. COVID-19, грипп и другие острые респираторные вирусные инфекции: этиология, иммунопатогенез, диагностика и лечение. Часть I. COVID-19 и грипп / Т.Н. Ильичева, С.В. Нетесов, В.Н. Гуреев // Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. — 2022. — Т. 40, №1. — С. 3—11.
- Горелов А.В. Вирусные пневмонии: эпидемиология, диагностика, терапия, профилактика / А.В. Горелов, С.Н. Авдеев, Е.В. Эсауленко, А.Г. Малявин и др. // Издательство «Медиа Сфера». — 2024. — 220 с.
- Попова О.П. Клинические особенности течения риновирусной инфекции у детей / О.П. Попова, Р.В. Вартянян, С.В. Трушакова, С.В. Бунин, Н.А. Драчева // Ж. Детские инфекции. — 2021. — Т. 20, №2. — С.16—21.
- Korsun N. Etiological Spectrum of Acute Respiratory Infections in Bulgaria During the 2023—2024 Season and Genetic Diversity of Circulating Influenza Viruses / N. Korsun, I. Trifonova, D. Pavlova, Y. Uzunova, I. Ivanov, D. Ivanov et al. // Viruses. — 2025. — V. 17. — P. 270.
- Horemheb-Rubio G., Respiratory viruses dynamics and interactions: ten years of surveillance in central Europe / G. Horemheb-Rubio, R. Eggeling, N. Schmeißer et al. // BMC Public Health. — 2022. — V. 22. — P. 1167.
- Бабаченко И.В. Эффективность инозина пранобекса в лечении и профилактике инфекционных заболеваний (Систематический обзор) / И.В. Бабаченко // Ж. Инфектологии. — 2023. — Т. 15, №4. — С. 42—53.
- Эсауленко Е.В. Современные аспекты терапии острых респираторных вирусных инфекций (систематический обзор) / Е.В. Эсауленко, А.Д. Иброхимова, М.Г. Позднякова, К.Е. Новак // Ж. Инфектологии. — 2024. — Т. 16, № 4. — С. 23—31.
- Савенкова М.С., Савенков М.П. Анализ многоцентровых программ по оценке эффективности терапии ОРВИ у детей в амбулаторно-поликлинической практике за период 2019—2025 гг. в Российской Федерации. РМЖ. Мать и дитя. 2025;8(3):258-262. DOI: 10.32364/2618-8430-2025-8-3-13.
- El-Azami-El-Idrissi M. Pediatric recurrent respiratory tract infections: when and how to explore the immune system? (About 53 cases) / M. El-Azami-El-Idrissi, M. Lakhdar-Idrissi, S. Chaouki, S. Atmani, A. Bouharrou, M. Hida // Pan Afr Med J. — 2016. — V. 24. — P. 53.
- Чеботарева Т.А. Особенности иммунитета часто болеющих детей: иммунодефицит или транзиторные нарушения? / Т.А. Чеботарева, С.К. Каряева, В.В. Малиновская, Л.Н. Мазанкова, О.В. Паршина, Т.С. Гусева, В.В. Лазарев, А.Г. Хохоева // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2010. — Т. 55, № 4. — С. 70—74.
- Савенкова М.С. Значение противовирусной терапии при респираторных инфекциях у детей: анализ клинко-лабораторного наблюдения / М.С. Савенкова, Е.И. Исаева, Е.Н. Ветрова, Г.Н. Красева, Н.А. Абрамова, М.Б. Шабад, Р.В. Душкин, С. Фадеева, С.В. Контио, М.П. Савенков // Вопросы практической педиатрии. — 2022. — Т. 17, №6. — С. 48—54.
- Руженцова Т.А. Герпесвирусные инфекции в формировании эпизодов ОРВИ у детей / Т.А. Руженцова, Р.В. Попова, А.А. Гарбузов, Е.К. Шушакова, И.Н. Халястов, Н.А. Мешкова // РМЖ. Мать и дитя. — 2023. — Т. 6, №4. — С. 399—404.
- Янкова В.Г., Гобызов О.А., Рябов М.Н., Григорьева В.Ю., Удьянская И.Л., Жукова А.А., Слонская Т.К., Плахотная О.Н., Эпштейн Н.Б., Помазкина М.П., Грибанова С.В. Качество распыления дозированных спреев: сравнительное исследование бензидаминсодержащих препаратов. Вопросы практической педиатрии. 2025; 20(5): 39—48.
- Кузьмина М. Н. Современный инфекционный мононуклеоз у детей: результаты собственных наблюдений // М.Н. Кузьмина, С. Н. Ешмолов, Е. Г. Климовицкая, И.Г. Ситников // Пациентоориентированная медицина и фармация. — 2025. — Т. 3, №3. — С.77—85.
- Михнева С.А. Инфекционный мононуклеоз: характеристика проявлений эпидемического процесса / С.А. Михнева, Ю.Ю. Гришина, Е.В. Кухтевич, Мартынов Ю.В. // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. — 2017. — № 5. — С. 61—64.
- Kawa K. Epstein-Barr virus-associated diseases in humans / K. Kawa // Inf. J. Hematol. — 2000. — V. 71. — P. 108—117.
- Savenkova M.S. Experience of treatment with Gropirinosin (inosine pranobex) for herpes virus infection in children with epilepsy and infantile cerebral palsy / M.S. Savenkova, G.M. Balakireva, E.S. Kuznetsova et al. // Pediatrics. Consilium Medicum. — 2019. — V. 4. — P. 51—57.
- Наумова А.С. Дифференциальная диагностика лимфаденопатий у детей / А.С. Наумова, О.А. Тиганова, Л.И. Ильенко // Педиатрия. Consilium Medicum. — 2019. — Т. 2. — С. 32—38.
- Healy C. M. Cervical lymphadenitis in children: Diagnostic approach and initial management. [Internet]. [cited 12.02.2022]. Available from: <https://www.uptodate.com>.
- McClain K. L. Peripheral lymphadenopathy in children: Evaluation and diagnostic approach. [Internet]. [cited 20.02.2022]. Available from: <https://www.uptodate.com>.



22. Савенкова М.С. Значение герпесвирусов в постковидном периоде у детей / М.С. Савенкова, И.А. Сотников, А.А. Афанасьева и др. // РМЖ. Мать и дитя. — 2023. — Т. 6, №1. — С. 39–44.
23. Mareri A. Herpesvirus-Associated Acute Urticaria: An Age Matched Case-Control Study / A. Mareri, S.P. Adler, G. Nigro // PLoS ONE. — 2013. — V. 8, №12. — e85378.
24. Zawar V. Chronic urticaria associated with recurrent genital herpes simplex infection and success of antiviral therapy: A report of two cases / V. Zawar, K. Godse, S. Sankalecha // Int J Infect Dis. — 2010. — e514–e517.
25. Тамразова О.Б. Клинические проявления инфекции простого герпеса у детей, страдающих атопическим дерматитом / О.Б. Тамразова, Т.А. Чеботарева, А.С. Стадникова, А.В. Таганов // Рос. вестник перинатологии и педиатрии. — 2018. — Т. 63, №6. — С. 15–22.
26. Летяева О.И. Роль инфекционных агентов в патогенезе дерматозов у детей и подростков / О.И. Летяева // Ж. Детские инфекции. — 2020. — Т. 19, №3. — С. 58–64.
27. Вахитов Х. М. Герпетическая экзема Капоши у ребёнка первого года жизни / Х. М. Вахитов, А.Г. Махмутова, Л.М. Зиятдинова, М.С. Поспелов // Казанский медицинский журнал. — 2020. — Т. 101, №3. — С. 426–430.
28. Ludman S.W. Increased complications with atopic dermatitis and varicella-zoster virus / S.W. Ludman, A.M. Powell, E.M.E. MacMahon, N. Martinez-Alier, G. Du Toit // Current Allergy and Clinical Immunology. — 2014. — V. 27, №2. — P. 108–111.
29. Демина О. И. Клинические проявления инфекционного мононуклеоза при первичной или реактивированной герпесвирусной инфекции / О. И. Демина, Т. А. Чеботарева, Л. Н. Мазанкова, В. Б. Тетова, О. Н. Учаева // Ж. Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2020. — Т. 65, №1. — С. 37–44.
30. Голицына Л.Н. Заболеваемость, этиологическая структура и вопросы профилактики энтеровирусной (неполио) инфекции / Л.Н. Голицына, С.Г. Селиванова, В.В. Зверев // Информационный бюллетень. Референс-центр по мониторингу за энтеровирусными инфекциями. ФБУН ННИИЭМ им. академика И.Н. Блохиной Роспотребнадзора. — 2025. — 39с.
31. Письмо Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека от 18 июня 2025 г. N 02/11390-2025-27 «Об эпидемиологической ситуации по энтеровирусной инфекции», электронный доступ <https://base.garant.ru/412378160/>, дата обращения 28.11.25
32. Левин Д.Ю. Оценка эффективности изоприназина при энтеровирусной инфекции у детей / Д.Ю. Левин, Е.С. Балабанова, У.А. Удалова // БМИК. — 2019. — №3. — С. 134.
33. Форма федерального статистического наблюдения №2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях» за 2024 год.
34. WHO. Press release. [Internet]. [cited 13.03.2025]. Available from: <https://www.who.int/europe/ru/news/item/13-03-2025-european-region-reports-highest-number-of-measles-cases-in-more-than-25-years---unicef-who-europe>
35. Рымаренко Н.В. Корь: особенности иммунного ответа и возможности терапии на современном этапе / Н.В. Рымаренко, Е.А. Крюгер // Педиатрия. — 2018. — Т. 97, №3. — С. 69–74.
- udarstvennyy doklad. M.: Federal'naya sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebitel'ey i blagopoluchiya cheloveka. — 2025. — 424s.
2. Il'icheva T.N. COVID-19, gripp i drugie ostrye respiratornye virusnye infektsii: etiologiya, immunopatogenez, diagnostika i lechenie. Chast' I. COVID-19 i gripp / T.N. Il'icheva, S.V. Netesov, V.N. Gureev // Molekulyarnaya genetika, mikrobiologiya i virusologiya. — 2022. — Т. 40, №1. — С. 3–11.
3. Gorelov A.V. Virusnye pnevmonii: epidemiologiya, diagnostika, terapiya, profilaktika / A.V. Gorelov, S.N. Avdeev, E.V. Esaulenko, A.G. Malyavin i dr. // Izdatel'stvo "Media Sfera". — 2024. — 220 s.
4. Popova O.P. Klinicheskie osobennosti techeniya rinovirusnoy infektsii u detey / O.P. Popova, R.V. Vartyanyan, S.V. Trushakova, S.V. Bunin, N.A. Dracheva // Zh. Detskie infektsii. — 2021. — Т. 20, №2. — С. 16–21.
5. Korsun N. Etiological Spectrum of Acute Respiratory Infections in Bulgaria During the 2023–2024 Season and Genetic Diversity of Circulating Influenza Viruses / N. Korsun, I. Trifonova, D. Pavlova, Y. Uzunova, I. Ivanov, D. Ivanov et al. // Viruses. — 2025. — V. 17. — R. 270.
6. Horemheb-Rubio G., Respiratory viruses dynamics and interactions: ten years of surveillance in central Europe / G. Horemheb-Rubio, R. Eggeling, N. Schmeißer et al. // BMC Public Health. — 2022. — V. 22. — P. 1167.
7. Babachenko I.V. Effektivnost' inozina pranobeksa v lechenii i profilaktike infektsionnykh zaboolevaniy (Sistematicheskii obzor) / I.V. Babachenko // Zh. Infektologii. — 2023. — Т. 15, №4. — С. 42–53.
8. Esaulenko E.V. Sovremennyye aspekty terapii ostrokh respiratornykh virusnykh infektsiy (sistematicheskii obzor) / E.V. Esaulenko, A.D. Ibrokhimova, M.G. Pozdnyakova, K.E. Novak // Zh. Infektologii. — 2024. — Т. 16, №4. — С. 23–31.
9. Savenkov M.P. Analiz mnogotsentrovnykh programm po otsenke effektivnosti terapii ORVI u detey v ambulatorno-poliklinicheskoy praktike za period 2019–2025 gg. v Rossiyskoy Federatsii. / M.P. Savenkov // RMZh. Mat' i ditya. — 2025. — Т. 8, №3. — С. 258–262.
10. El-Azami-El-Idrissi M. Pediatric recurrent respiratory tract infections: when and how to explore the immune system? (About 53 cases) / M. El-Azami-El-Idrissi, M. Lakhdar-Idrissi, S. Chaouki, S. Atmani, A. Bouharrou, M. Hida // Pan Afr Med J. — 2016. — V. 24. — P. 53.
11. Chebotareva T.A. Osobennosti immuniteta chasto boleyushchikh detey: immunodefitsit ili tranzitornye narusheniya? / T.A. Chebotareva, S.K. Karyaeva, V.V. Malinovskaya, L.N. Mazankova, O.V. Parshina, T.S. Guseva, V.V. Lazarev, A.G. Khokhlova // Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii. — 2010. — Т. 55, №4. — С. 70–74.
12. Savenkova M.S. Znachenie protivovirusnoy terapii pri respiratornykh infektsiyakh u detey: analiz kliniko-laboratornogo nablyudeniya / M.S. Savenkova, E.I. Isaeva, E.N. Vetrova, G.N. Kraseva, N.A. Abramova, M.B. Shabad, R.V. Dushkin, S. Fadeeva, S.V. Kontio, M.P. Savenkov // Voprosy prakticheskoy pediatrii. — 2022. — Т. 17, №6. — С. 48–54.
13. Ruzhentsova T.A. Gerpessvirusnye infektsii v formirovaniye epizodov ORVI u detey / T.A. Ruzhentsova, R.V. Popova, A.A. Garbuzov, E.K. Shushakova, I.N. Khalyastov, N.A. Meshkova // RMZh. Mat' i ditya. — 2023. — Т. 6, №4. — С. 399–404.
14. Yankova V.G., Gobyzov O.A., Ryabov M.N., Grigor'eva V.Yu., Udyanskaya I.L., Zhukova A.A., Slonskaya T.K., Plahotnaya O.N., Epshteyn N.B., Pomazkina M.P., Gribanova S.V. Kachestvo raspyleniya dozirovannykh spreyev: cravnitel'noe issledovanie benzidaminsoderzhashchih preparatov. Voprosy prakticheskoy pediatrii. 2025; 20(5): 39–48.
15. Kuz'mina M.N. Sovremennyy infektsionnyy mononukleoz u detey: rezul'taty sobstvennykh nablyudeniye //

## References

1. O sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Rossiyskoy Federatsii v 2024 godu: Gos-

- M.N. Kuz'mina, S.N. Eshmolov, E.G. Klimovitskaya, I.G. Sitnikov // Patsientoorientirovannaya meditsina i farmatsiya. — 2025. — T. 3, №3. — S.77–85.
16. Mikhneva S.A. Infektsionnyy mononukleoz: kharakteristika proyavleniy epidemicheskogo protsessa / S.A. Mikhneva, Yu.Yu. Grishina, E.V. Kukhtevich, Martynov Yu.V. // Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie. — 2017. — № 5. — S. 61–64.
17. Kawa K. Epstein-Barr virus-associated diseases in humans / K. Kawa // Inf. J. Hematol. — 2000. — V. 71. — P. 108–117.
18. Savenkova M.S. Experience of treatment with Gropri- nosin (inosine pranobex) for herpes virus infection in children with epilepsy and infantile cerebral palsy / M.S. Savenkova, G.M. Balakireva, E.S. Kuznetsova et al. // Pediatrics. Consilium Medicum. — 2019. — V. 4. — R. 51–57.
19. Naumova A.S. Differentsial'naya diagnostika limfadenopatii u detey / A.S. Naumova, O.A. Tiganova, L.I. Il'enko // Pediatriya. Consilium Medicum. — 2019. — T. 2. — S. 32–38.
20. Healy C. M. Cervical lymphadenitis in children: Diagnostic approach and initial management. [Internet]. [sited 12.02.2022]. Available from: <https://www.uptodate.com>.
21. McClain K. L. Peripheral lymphadenopathy in children: Evaluation and diagnostic approach. [Internet]. [cited 20.02.2022]. Available from: <https://www.uptodate.com>.
22. Savenkova M.S. Znachenie gerpessvirusov v postkov- idnom periode u detey / M.S. Savenkova, I.A. Sotnikov, A.A. Afanas'eva i dr. // RMZh. Mat' i ditya. — 2023. — T.6, №1. — S. 39–44.
23. Mareri A. Herpesvirus-Associated Acute Urticaria: An Age Matched Case-Control Study / A. Mareri, S.P. Adler, G. Nigro // PLoS ONE. — 2013. — V. 8, №12. — e85378.
24. Zawar V. Chronic urticaria associated with recurrent genital herpes simplex infection and success of antiviral therapy: A report of two cases / V. Zawar, K. Godse, S. Sankalecha // Int J Infect Dis. — 2010. — e514–e517.
25. Tamrazova O.B. Klinicheskie proyavleniya infektsii prostogo gerpesa u detey, stradayushchikh atopicheskimi dermatitami / O.B. Tamrazova, T.A. Chebotareva, A.S. Stadnikova, A.V. Taganov // Ros. vestnik perinatologii i pediatrii. — 2018. — T. 63, №6. — S.15–22.
26. Letyaeva O.I. Rol' infektsionnykh agentov v patogeneze dermatozov u detey i podrostkov / O.I. Letyaeva // Zh. Detskije infektsii. — 2020. — T.19, №3. — S.58–64.
27. Vakhitov Kh. M. Gerpetiformnaya ekzema Kaposhi u rebenka pervogo goda zhizni / Kh. M. Vakhitov, A.G. Makhmutova, L.M. Ziyatdinova, M.S. Pospelov // Kazanskiy meditsinskiy zhurnal. — 2020. — T. 101, №. 3. — S. 426–430.
28. Ludman S.W. Increased complications with atopic dermatitis and varicella-zoster virus / S.W. Ludman, A.M. Powell, E.M.E. MacMahon, N. Martinez-Alier, G. Du Toit // Current Allergy and Clinical Immunology. — 2014. — V. 27, №2. — P.108–111.
29. Demina O. I. Klinicheskie proyavleniya infektsionnogo mononukleoz pri pervichnoy ili reaktivirovannoy gerpessvirusnoy infektsii / O. I. Demina, T. A. Chebotareva, L. N. Mazankova, V. B. Tetova, O. N. Uchaeva // Zh. Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii. — 2020. — T. 65, №1. — S. 37–44.
30. Golitsyna L.N. Zabolevaemost', etiologicheskaya struktura i voprosy profilaktiki enterovirusnoy (nepolio) infektsii / L.N. Golitsyna, S.G. Selivanova, V.V. Zverev // Informatsionnyy byulleten'. Referens-tsentr po monitoringu za enterovirusnymi infektsiyami. FBUN NNIIEM im. akademika I.N. Blokhinoy Rospotrebnadzora. — 2025. — 39s.
31. Pis'mo Federal'noy sluzhby po nadzoru v sfere zashchity prav potrebiteley i blagopoluchiya cheloveka ot 18 iyunya 2025 g. N 02/11390-2025-27 "Ob epidemiologicheskoy situatsii po enterovirusnoy infektsii", elektronnyy dostup <https://base.garant.ru/412378160/>, data obrashcheniya 28.11.25
32. Levin D. Yu. Otsenka effektivnosti izoprinazina pri enterovirusnoy infektsii u detey / D. Yu. Levin, E. S. Balabanova, U. A. Udalova // BМIK. — 2019. — №3. — S. 134.
33. Forma federal'nogo statisticheskogo nablyudeniya №2 «Svedeniya ob infektsionnykh i parazitarnykh zabolevaniyakh» za 2024 god.
34. WHO. Press release. [Internet]. [sited 13.03.2025]. Available from: <https://www.who.int/europe/ru/news/item/13-03-2025-european-region-reports-highest-number-of-measles-cases-in-more-than-25-years---unicef-who-europe>
35. Rymarenko N.V. Kor': osobennosti immunnogo otveta i vozmozhnosti terapii na sovremennom etape / N.V. Rymarenko, E.A. Kryuger // Pediatriya. — 2018. — T. 97, №3. — S. 69–74.

#### Авторский коллектив:

*Савенкова Марина Сергеевна* — профессор кафедры клинической функциональной диагностики факультета дополнительного профессионального образования Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, д.м.н., профессор; тел.: 8(495)434-22-66, e-mail: [mpsavenkov@mail.ru](mailto:mpsavenkov@mail.ru)

*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](mailto:eve-grmu@mail.ru)

*Петров Владимир Александрович* — заведующий Научно-образовательным отделом Медицинского радиологического научного центра им. А. Ф. Цыба — филиала Национального медицинского исследовательского центра радиологии, д.м.н., профессор; тел.: +7-961-121-26-70, e-mail: [vapetrov1959@mail.ru](mailto:vapetrov1959@mail.ru)

*Мигачёва Наталья Бегиевна* — заведующий кафедрой педиатрии ИПО Самарского государственного медицинского университета, д.м.н., доцент; тел.: 8(846)374-10-04, доб. 4162, e-mail: [nbmigacheva@gmail.com](mailto:nbmigacheva@gmail.com)

*Абрамова Наталья Александровна* — заместитель заведующего Поликлиники № 2 Отраслевого клиничко-диагностический центра ПАО «Газпром», к.м.н.; тел.: +7-916-149-48-82, e-mail: [abramova.doc@gmail.com](mailto:abramova.doc@gmail.com)

*Богвилене Яна Анатольевна* — доцент кафедры детских инфекционных болезней с курсом ПО Красноярского государственного медицинского университета им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого, к.м.н.; тел.: +7-902-924-96-22, e-mail: [bogvilene@yandex.ru](mailto:bogvilene@yandex.ru)

*Халиуллина Светлана Викторовна* — профессор кафедры детских инфекций Казанского государственного медицинского университета, д.м.н., доцент; тел.: 8(843)2678006, e-mail: [svekhal@mail.ru](mailto:svekhal@mail.ru)

*Ушакова Рима Асхатовна* — доцент кафедры поликлинической педиатрии Института педиатрии и репродуктивной медицины Уральского государственного медицинского университета, д.м.н.; тел.: +7-919-399-70-25, e-mail: [rima.ushakova@mail.ru](mailto:rima.ushakova@mail.ru)

*Филиппова Галина Михайловна* — заведующий детским инфекционным отделением Краевой клинической больницы скорой медицинской помощи № 2, д.м.н., профессор; тел.: +7-960-938-69-16, e-mail: [filiprov-barnaul@yandex.ru](mailto:filiprov-barnaul@yandex.ru)

*Дудникова Элеонора Васильевна* — профессор кафедры детских болезней № 1 Ростовского государственного медицинского университета, д.м.н.; тел.: +7-928-902-67-48, e-mail: [Kaf.det.bol.1@yandex.ru](mailto:Kaf.det.bol.1@yandex.ru)

*Иванова Антонина Петровна* — доцент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Курского государственного медицинского университета, к.м.н.; тел.: +7-910-310-00-41, e-mail: [Ivanova280760@mail.ru](mailto:Ivanova280760@mail.ru)

*Варникова Ольга Рудольфовна* — доцент кафедры детских инфекционных болезней и эпидемиологии им. профессора С.Д. Носова Ивановского государственного медицинского университета, к.м.н.; тел.: +7-962-155-29-87, e-mail: [ovarnikova@mail](mailto:ovarnikova@mail)

*Татаурищикова Наталья Станиславовна* — профессор кафедры клинической иммунологии, аллергологии и адаптологии Российского университета дружбы народов им. Патриса Лумумбы, д.м.н.; тел.: +7-915-495-32-57, e-mail: [natalytataur@yandex.ru](mailto:natalytataur@yandex.ru)

*Янкова Виктория Германовна* — доцент кафедры аналитической, физической и коллоидной химии Института фармации им. А.П. Нелюбина Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, к.фарм.н.; тел.: +7-916-592-54-79, e-mail: [yankova\\_v\\_g@staff.sechenov.ru](mailto:yankova_v_g@staff.sechenov.ru)

*Новак Ксения Егоровна* — доцент кафедры инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, к.м.н., доцент; тел.: 8(812)416-52-51, e-mail: [kseniya.novak@mail.ru](mailto:kseniya.novak@mail.ru)

*Иброхимова Анастасия Дмитриевна* — ассистент 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](mailto:nastya1089@mail.ru)

*Позднякова Марина Георгиевна* — доцент кафедры инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, к.м.н.; тел.: 8(812)416-52-51, e-mail: [pozdnjakova72@mail.ru](mailto:pozdnjakova72@mail.ru)



# 5 ДЕЙСТВИЙ ПРОТИВ БОЛИ В ГОРЛЕ<sup>1, 2</sup>

- 1 Обезболивающее
- 2 Противовоспалительное
- 3 Антибактериальное
- 4 Противогрибковое
- 5 Антисептическое



QR-код  
для перехода  
на сайт  
Оралсепт®



<https://www.oralsept.ru/>

1. ОХЛП Оралсепт® спрей ЛП-№(001324)-(РГ-РУ) от 15.04.2025. Для получения полной информации, пожалуйста, обратитесь к ОХЛП спрею Оралсепт® на сайте <https://www.oralsept.ru/oralsept-sprej/>. 2. ОХЛП Оралсепт® таблетки ЛП-№(003763)-(РГ-РУ) от 09.04.2025. Для получения полной информации, пожалуйста, обратитесь к ОХЛП по применению таблеток Оралсепт® на сайте <https://www.oralsept.ru/oralsept-tabletki/>. ООО «ГЕДЕОН РИХТЕР ФАРМА» 119049, г. Москва, 4-й Добрынинский пер., д. 8. Тел.: +7 (495) 987-18-80, e-mail: GRFarma@g-richter.ru. Представительство ОАО «Геден Рихтер» (Венгрия) г. Москва, 119049, г. Москва, 4-й Добрынинский пер., д. 8. Тел.: +7 (495) 987-15-55, e-mail: centr@g-richter.ru, [www.gedeonrichter.com/ru/ru](http://www.gedeonrichter.com/ru/ru). Реклама. **ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СОТРУДНИКОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ**



ЕСЛИ ЗАБОЛЕЛ,  
ТО - КАГОЦЕЛ®



**УЖЕ С ПЕРВОГО ДНЯ**

НАЧИНАЕТ СНИЖАТЬ  
ВЫРАЖЕННОСТЬ СИМПТОМОВ ОРВИ <sup>1</sup>



**ПОМОГАЕТ**

ПРЕДУПРЕЖДАТЬ ОСЛОЖНЕНИЯ <sup>2</sup>



**ДАЖЕ ПРИ  
ЗАПОЗДАЛОМ**

НАЧАЛЕ ЛЕЧЕНИЯ <sup>\*</sup>



®Общая характеристика лекарственного препарата Кагоцел®, зарегистрированного: РУ ЛП- N(002233)-(РГ-РУ) от 30.01.2024 г. (Россия): DV №24-00763 от 24.06.2024 (Азербайджан): N 21013/1/1 от 11.06.2024 (Армения): №8707/08/14/17/19/20/21 от 21.01.2019 (Беларусь: №№038826, №№038827, №№038828 от 10.08.2023 (Грузия): РК-ЛС-5№122075 от 03.04.2021 (Казахстан): KG.3.3.238.10558-2023 (Кыргызстан): №28117 от 25.08.2022 (Молдова): ЛС № 12619/3889 от 31.05.2023 (Таджикистан): DV/X 07468/02/20 от 19.02.202 (Узбекистан). 1. Максакова В. Применение препарата Кагоцел® для лечения и профилактики гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций. Медлайн Экспресс.-2009.-№1 (201).-С. 42-46. 2. Фазылов В. Х., Ситников И. Г., Силина Е. В., Шевченко С. Б., Можина Л. Н., Замятина Л. Л. и др. Лечение ОРВИ и гриппа в рутинной клинической практике (результаты многоцентрового международного наблюдательного исследования FLU-EE). Терапевтический архив. 2016;88(11):61-68. \*Для достижения лечебного эффекта прием препарата следует начинать не позднее четвертого дня от начала заболевания

**ИМЕЮТСЯ ПРОТИВПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ  
НЕОБХОДИМО ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ**



**Международный совет экспертов по разработке Единых клинических рекомендаций/протоколов по лечению ОРВИ и гриппа у детей и взрослых в странах Евразийского региона** состоялся **17 октября 2025 г.** в г. Бухаре (Республика Узбекистан).

Председатели и модераторы Международного совета экспертов:

— Горелов Александр Васильевич — академик РАН, д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе Центрального научно-исследовательского института (ЦНИИ) эпидемиологии;

— Лобзин Юрий Владимирович — академик РАН, профессор, д.м.н., почетный президент Федерального научно-клинического центра инфекционных болезней (ФНКЦИБ), директор института инфекционных болезней, клинической микробиологии и медицинской паразитологии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета (СПбГПМУ).

Научный консультант: Эсауленко Елена Владимировна — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии, заместитель директора института инфекционных болезней, клинической микробиологии и медицинской паразитологии СПбГПМУ.

Участники Совета экспертов:

— Абдрахманова Сагира Токсанбаевна — врач-педиатр, д.м.н., заведующая кафедрой детских болезней НАО «Медицинский университет Астана», президент ОО «Ассоциация педиатров города Астаны» (Республика Казахстан);

— Асоян Виген Араикович — врач-инфекционист, к.м.н., заведующий кафедрой инфекционных болезней Ереванского государственного медицинского университета (Республика Армения);

— Баешева Динагуль Аяпбековна — врач-инфекционист, д.м.н., заведующая кафедрой детских инфекционных болезней НАО «Медицинский университет Астана», главный внештатный детский инфекционист Министерства здравоохранения Республики Казахстан (Республика Казахстан);

— Дуйсенова Амангуль Куандыковна — врач-инфекционист, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой инфекционных и тропических болезней Казахского национального медицинского университета (КазНМУ) им. С.Д. Асфендиярова (Республика Казахстан);

— Макаева Инара Сеидовна — врач-педиатр, заведующая отделом мониторинга и анализа Министерства здравоохранения Республики Азер-

байджан, Центра общественного здравоохранения (Республика Азербайджан);

— Облокулов Абдурашид Рахимович — врач-инфекционист, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой инфекционных и детских инфекционных болезней Бухарского медицинского института им. Абу Али ибн Сино (Республика Узбекистан);

— Романова Оксана Николаевна — врач-инфекционист, д.м.н., профессор, главный внештатный специалист по детским инфекционным болезням Министерства здравоохранения Беларуси (Республика Беларусь);

— Саидмуратова Гавхар Мирбокаевна — врач-инфекционист, к.м.н., доцент кафедры детских инфекционных болезней Таджикского государственного медицинского университета (Республика Таджикистан);

— Таджикиев Ботир Мирхашимович — д.м.н., доцент, заведующий кафедрой инфекционных болезней Ташкентского педиатрического медицинского института (Республика Узбекистан);

— Тобокалова Сапарбу Тобокаловна — врач-инфекционист, д.м.н., профессор, заведующий курсом инфекционных болезней Кыргызского государственного медицинского института (Кыргызская Республика);

— Туйчиев Лазиз Надирович — врач-инфекционист, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой инфекционных и детских инфекционных болезней Ташкентской медицинской академии (Республика Узбекистан).

Рассмотрев текущую ситуацию, Совет экспертов констатировал наличие ряда системных проблем, общих для стран-участниц:

**Высокое бремя заболеваемости.** ОРВИ и грипп остаются одной из ведущих причин обращаемости населения (взрослых и детей) за медицинской помощью, временной нетрудоспособности и госпитализаций, что создает значительную нагрузку на систему здравоохранения.

**Недостаточная этиологическая расшифровка.** В амбулаторной практике, являющейся основным звеном оказания медицинской помощи, предварительный диагноз «ОРВИ» часто устанавливается без верификации возбудителя, превращаясь в «сборную» нозологию. Это затрудняет проведение целенаправленной терапии и санитарно-эпидемиологического надзора.

**Разрозненность регламентирующих документов.** В разных странах Евразийского региона используются различные форматы (клинические рекомендации, протоколы, стандарты), зачастую



разработанные без учета регионального опыта и доказательной базы соседних государств. Существует терминологическая путаница (например, «Протокол» и «Рекомендация»).

**Проблема нерациональной терапии.** Широко распространено неоправданное назначение системных антибиотиков при неосложненных вирусных инфекциях, усугубляющее проблему антимикробной резистентности (АМР). Отсутствие единых подходов к назначению противовирусных препаратов прямого действия и средств, модулирующих иммунный ответ.

**Экономические и логистические ограничения.** Доступность современных методов диагностики и некоторых оригинальных лекарственных препаратов варьирует в зависимости от страны и региона, что требует гибких подходов при формировании единых клинических рекомендаций.

**Слабая координация научных исследований.** Несмотря на богатый клинический опыт, потенциал для проведения совместных многоцентровых исследований в отдельных регионах используется не в полной мере.

#### **Цели совета экспертов:**

- разработать и внедрить Единые международные клинические рекомендации (ЕМКР) по ведению пациентов с ОРВИ и гриппом для взрослых и детей, основанные на принципах доказательной медицины и адаптированные к реалиям и возможностям стран Евразийского региона;
- унифицировать и сократить терминологию и методологию создания единых клинических рекомендаций, включая систему оценки уровня доказательств и силы рекомендаций;
- повысить качество медицинской помощи за счет стандартизации диагностических и лечебных подходов, сокращения числа диагностических ошибок и нерациональных назначений лекарственных препаратов;
- способствовать укреплению профессионального сотрудничества и обмену опытом между специалистами стран региона.

#### **Совет экспертов постановил:**

1. Принять решение о разработке Единых международных клинических рекомендаций (ЕМКР) по ОРВИ и гриппу для детей и взрослых:

1.1. Использовать термин «Клинические рекомендации» как основной, подчеркивающий рекомендательный характер документа, не ограничивающий право врача на принятие клинического решения в конкретной ситуации, но основанный на лучших доступных доказательствах.

1.2. Структура ЕМКР должна включать: определение, эпидемиологию, этиологию и патогенез, классификацию, критерии диагностики (включая

четкие критерии оценки степени тяжести на основании опорно-диагностических признаков), методы лечения (этиотропная, патогенетическая, симптоматическая терапия) с учетом стационарного и амбулаторного этапов, профилактику, критерии качества медицинской помощи и клинические алгоритмы.

1.3. Рекомендовать формат единого документа для взрослых и детей, что отражает реальную практику врачей первичного звена на уровне первичной медико-санитарной помощи (ПМСП) и семейных врачей.

2. Внедрить в основу ЕМКР унифицированную систему оценки доказательств:

2.1. Взять за основу систему GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations) или ее адаптированный аналог для оценки уровня достоверности доказательств и силы рекомендаций.

2.2. Учитывать при формировании рекомендаций не только данные международных организаций (ВОЗ, CDC, ECDC), но и актуальные региональные исследования, мета-анализы и публикации в рецензируемых журналах стран-участниц.

2.3. Установить плановый цикл пересмотра ЕМКР — не реже 1 раза в 3 года.

3. Активно способствовать расширению этиологической диагностики ОРВИ:

3.1. Рекомендовать внедрение доступных методов экспресс-диагностики (иммунохроматографические, иммунофлуоресцентные тесты, мультиплексные ПЦР-системы) в стационарах и практиках врачей первичного звена для дифференциальной диагностики гриппа, COVID-19, РС-вирусной инфекции и других респираторных патогенов.

3.2. Подчеркнуть, что отрицательный результат экспресс-теста на грипп/COVID-19 является важным аргументом против необоснованного назначения специфической противогриппозной терапии.

4. Считать стратегически важным применение препаратов с универсальным механизмом действия:

4.1. Признать обоснованность использования в условиях полиэтиологичности ОРВИ и отсутствия специфической этиотропной терапии для большинства ОРВИ препаратов, модулирующих иммунный ответ, в частности, индукторов интерферона.

4.2. Отметить, что рациональное использование данной группы препаратов на ранних этапах заболевания является одним из инструментов снижения неоправданной антибиотикотерапии и борьбы с антимикробной резистентностью.

5. Рекомендовать к включению в раздел патогенетической и противовирусной терапии ЕМКР

препарат с международным непатентованным названием «Кагоцел»:

5.1. На основании анализа данных регистрационных и пострегистрационных исследований применения препарата «Кагоцел» с лечебной и профилактической целью у взрослых и детей с 3 лет при ОРВИ и гриппе, в том числе результатов многоцентрового наблюдательного исследования НИКИ-1 (2025) с участием 809 пациентов в 3 странах (Республика Азербайджан, Республика Беларусь, Республика Узбекистан), а также включения препарата «Кагоцел» в клинические рекомендации Российской Федерации (Грипп.Дети.2025 г.) и в национальные протоколы ряда стран (Республика Азербайджан, 2025; Республика Узбекистан, 2025; Республика Молдова, 2017), считать обоснованным рекомендовать включение препарата «Кагоцел» в Международные клинические рекомендации по лечению ОРВИ и гриппа у детей и взрослых в странах Евразийского региона.

5.2. Отметить благоприятный профиль безопасности и хорошую переносимость препарата.

5.3. Рекомендовать инициировать проведение дальнейших рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) препарата «Кагоцел» с участием стран Евразийского региона.

6. Предусмотреть создание Национальных Приложений к ЕМКР:

6.1. Национальные приложения должны содержать конкретный перечень лекарственных препаратов, зарегистрированных и доступных в стране, с указанием МНН и/или торговых названий (при отсутствии МНН).

6.2. Учитывать в приложениях вопросы экономической доступности терапии и логистики.

7. Поручить постоянной Рабочей группе (ПРГ):

7.1. Подготовить первый драфт единых Международных клинических рекомендаций к 15 апреля 2026 г.

7.2. Организовать широкое обсуждение проекта среди экспертного сообщества всех стран-участниц с использованием очно-заочного формата.

7.3. Вынести окончательную версию ЕМКР для утверждения на следующем заседании Совета экспертов в мае 2026 г.

7.4. Инициировать проведение совместных фармакоэкономических исследований для оценки затратной эффективности внедряемых клинических решений.

Совет экспертов выражает уверенность, что последовательная реализация настоящей Резолюции послужит укреплению здоровья населения, повышению профессионализма медицинских работников и станет новым этапом в развитии сотрудничества в области здравоохранения на Евразийском пространстве.

*Сопредседатель Совета экспертов: академик РАН  
профессор А.В. Горелов*

*Сопредседатель Совета экспертов: академик РАН  
профессор Ю.В. Лобзин*

*Национальный координатор Совета экспертов:  
профессор Е.В. Эсауленко*





9–10 октября 2025 г. в Санкт-Петербурге по инициативе Федерального научно-клинического центра инфекционных болезней (ФНКЦИБ) и при поддержке Федерального медико-биологического агентства (ФМБА) России (в соответствии с Планом научно-практических мероприятий ФМБА России на 2025 г.) состоялся **XVI Всероссийский ежегодный конгресс «Инфекционные болезни у детей и взрослых: диагностика, лечение и профилактика»**. Мероприятие прошло в гибридном формате и собрало 1220 участников (486 — очно и 734 — онлайн), которые представляли свыше 100 городов Российской Федерации, а также целый ряд государств: Абхазия, Азербайджан, Армения, Беларусь, Казахстан, Кыргызстан, Латвия, Молдова, Узбекистан.

Участники форума являлись специалистами различных областей медицины (свыше 50 профилей), основными из которых были инфекционные болезни, педиатрия, эпидемиология, бактериология, вирусология, анестезиология-реаниматология, терапия, организация здравоохранения, неврология, аллергология-иммунология, клиническая лабораторная диагностика, что позволило охарактеризовать конгресс как мультидисциплинарный. Качественный состав аудитории составили главные внештатные специалисты ФМБА России, Министерства здравоохранения Российской Федерации (МЗ РФ) и субъектов РФ; руководящий состав, заведующие отделениями, врачи, ординаторы и другие сотрудники лечебно-профилактических учреждений (ЛПУ) и медицинско-педиатрических учреждений; профессорско-преподавательский состав и учащиеся медицинских вузов; директора, заведующие подразделениями и сотрудники научно-клинических, научно-исследовательских центров, институтов и другие специалисты.

Было проведено 1 пленарное заседание, 28 секционных, 2 постерных сессии, в которых были представлены 97 устных и 17 постерных докладов, а также заседание профильной комиссии по инфекционным болезням у детей ФМБА и МЗ РФ.

На пленарном заседании были рассмотрены важнейшие аспекты инфектологии, среди которых значимость инфекционных болезней в современном мире (начальник управления трансляционной медицины и инновационных технологий ФМБА России, д.м.н. Крючко Д.С.), стратегические направления развития инфекционного цен-



тра до создания Национального медицинского исследовательского центра (НМИЦ) инфекционных болезней (генеральный директор ФНКЦИБ, д.м.н., профессор Ратников В.А.), организация неонатологической помощи при инфекционных болезнях (ректор Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета (СПбГПМУ), главный внештатный неонатолог Минздрава России, д.м.н., профессор Иванов Д.О.), менингококковая инфекция: вчера, сегодня, завтра (почетный президент ФНКЦИБ, главный внештатный специалист по инфекционным болезням у детей МЗ РФ и ФМБА России, академик РАН Лобзин Ю.В.), клинические особенности пищевого ботулизма типа А (заведующий кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии Российского национального исследовательского медицинского университета (РНИМУ) им. Н.И. Пирогова, главный внештатный специалист по инфекционным болезням ФМБА России, д.м.н., профессор Никифоров В.В.).





Программа конгресса получила высокую оценку экспертов и была аккредитована в Координационном совете по развитию непрерывного медицинского и фармацевтического образования при МЗ РФ для повышения квалификации. На секционных заседаниях обсуждались современные исследования по диагностике, лечению и профилактике актуальных вирусных, бактериальных, грибковых, паразитарных и других инфекций.



Одним из ведущих научных направлений конгресса являлась вакцинопрофилактика инфекционных болезней (20 устных докладов), стратегия развития которой на период до 2035 г., утвержденная постановлением Правительства РФ от 18 сентября 2020 г. № 2390-р, определяет одну из первоочередных задач в области иммунизации населения — обеспечение доступности для населения качественных отечественных иммунобиологических лекарственных препаратов против инфекций, входящих в национальный календарь профилактических прививок и календарь профилактических прививок по эпидемическим показаниям.

Две актуальных бактериальных инфекции (пневмококковая и менингококковая) сохраняют свое значение, определяя высокую заболеваемость и смертность людей разных возрастных

групп. Вакцинопрофилактика этих инфекций признана инструментом, снижающим риск заболевания, влияющим на качество и продолжительность жизни, предупреждение антибиотикорезистентности, снижение экономического бремени.

В то же время имеются определенные проблемы при реализации вакцинопрофилактики данных инфекций, прежде всего, пневмококковых. На фоне массовой иммунизации 13-валентной конъюгированной вакциной в серотиповом составе пневмококков, циркулирующих в Российской Федерации, произошли существенные изменения. Значительная часть серотипов, входящих в состав вакцин, были элиминированы из циркуляции, но появились новые. В настоящее время около 70% пневмококков, циркулирующих в России, относятся к «невакцинным», и соответственно, 13-валентная вакцина не обеспечивает защиту от вызываемых ими инфекций.



Таким образом, необходимость включения в Национальный календарь конъюгированной вакцины нового серотипового состава очевидна. Более того, есть все основания предполагать, что в будущем изменения в серотиповом составе пневмококков будут происходить гораздо быстрее, и корректировки серотипового состава вакцин потребуются через каждые 3–5 лет. Однако



при существующей практике провести весь цикл регистрационных исследований изменяющейся вакцины за такой срок практически невозможно. Нужно иметь механизм, позволяющий сократить объем исследований, необходимых для регистрации антипневмококковых вакцин нового серотипового состава, по аналогии с ежегодно меняющимися вакцинами против гриппа, для которых, несмотря на изменение антигенного состава, проведение полного или укороченного цикла доклинических и клинических исследований не требуется.

Что касается менингококковой инфекции, то генерализованные формы менингококковой инфекции (ГФМИ) занимают одно из ведущих мест среди причин инфекционной смертности детей и подростков до 17 лет. ГФМИ характеризуются стремительным течением и высокой летальностью (13–19%) даже при своевременно начатом лечении, а также развитием тяжелых инвалидирующих осложнений у выживших. В постковидный период наблюдается рост числа случаев ГФМИ, уровень заболеваемости 2024 г. составил 0,47 на 100 тыс. человек, что стало наивысшим показателем за последние 5 лет. Эпидемиологическая ситуация ухудшилась в 2025 г., за первые 5 месяцев которого показатель заболеваемости достиг 0,87 на 100 тыс. человек, что превосходит среднемноголетний показатель в 3,8 раза и показатель за аналогичный период 2024 г. в 4,3 раза. В нашей стране циркуляция менингококков характеризуется выявлением 5 серогрупп. Для 5 из них (А, С, W, X, Y) используются вакцины, зарегистрированные в Российской Федерации. Против серогруппы В, вызывающей от 15% до 30% всех случаев ГФМИ у детей, вакцина в стране не зарегистрирована. В настоящее время разработана и проходит клинические исследования первая отечественная вакцина, производимая по полному циклу от молекулы до готового препарата, включающая все 5 серогрупп возбудителя.



Данные эффективности и безопасности отечественной вакцины против менингококковой инфекции А, В, С, W, Y, находящейся на 2–3-й фазах клинических исследований, а также конъюгированной полисахаридной вакцины против гемофильной типа В инфекции, которая уже находится в гражданском обороте, и пневмококковой 16-компонентной вакцины, готовящейся к регистрации у взрослых, были представлены сотрудниками Научно-исследовательского института вакцин и сывороток ФМБА России. Для ускорения внедрения и своевременной модернизации вакцин против менингококковой и пневмококковой инфекций необходимо рассмотреть совершенствование механизма регистрации и ввода препаратов в практику. Появление этих вакцин позволит решить задачу, определяемую Стратегией развития иммунопрофилактики инфекционных болезней по обеспечению национального календаря прививок отечественными иммунобиологическими препаратами.



Важной составляющей конгресса стало заседание профильной комиссии под председательством главного внештатного специалиста по инфекционным болезням у детей МЗ РФ и ФМБА России академика РАН Лобзина Ю.В. Участники заседания с большим интересом выслушали доклады главного внештатного специалиста по инфекционным болезням у детей МЗ РФ в ЮФО д.м.н. Тхакушиновой Н.Х. (Краснодар) «Опыт оказания медицинской помощи детям в Краснодарском крае» и руководителя отдела организации оказания медицинской помощи детям ФНКЦИБ д.м.н. Рычковой С.В. «Дискутабельные вопросы оказания медицинской помощи детям с инфекционными болезнями». Живая дискуссия и обсуждение основных направлений развития детской инфекционной службы Российской Федерации в заключение конгресса подтвердили значимость данного научного форума, а также конструктивность и высокий профессионализм всех его участников.

Проведенный инфекционный конгресс лишний раз продемонстрировал, что непрерывное совершенствование системы оказания помощи пациентам, внедрение новейших инновационных научных разработок в практику, постоянное про-

фессиональное развитие врачей, модернизация системы медицинского образования, реализация потребности медицинских специалистов в обмене опытом — залог успеха в борьбе с инфекциями и их последствиями.





# ПЕРЕЧЕНЬ СТАТЕЙ ЗА 2025 ГОД

ТОМ 17, № 1, 2025

## Проблемная статья

- Никифоров В.В., Кожевникова А.В.  
Ботулизм: новые данные о патогенезе, ближайших исходах  
и отдаленных последствиях болезни ..... 5

## Обзор

- Дроздовская П.А., Цинзерлинг В.А.  
Современные данные о биологии вируса герпеса человека  
6 типа и патогенезе ассоциированных с ним клинических  
состояний (обзор научных публикаций) ..... 21
- Немчинова Н.В., Баирова Т.А., Самбялова А.Ю., Беляева Е.В.,  
Ершова О.А.  
ВИЧ и лекарственная устойчивость к антиретровирусной  
терапии ..... 32
- Антонова Т.В., Побегалова О.Е., Горчакова О.В.,  
Лиознов Д.А.  
Проблемы вирусных гастроэнтеритов у взрослых ..... 42

## Оригинальное исследование

- Белашов Е.А., Дунаева Н.В., Вашукова М.А., Гусев Д.А.  
Клинические особенности течения COVID-19 на фоне  
ВИЧ-инфекции в зависимости от исхода госпитализации ..... 55
- Токин И.И., Клур М.В., Цветков В.В., Давтян Н.Р., Холин А.В.,  
Погромская М.Н.  
Влияние коморбидной патологии и возраста на длительность  
стационарного лечения взрослых больных  
респираторно-синцитиальной вирусной инфекцией ..... 64
- Тихомирова К.К., Харит С.М., Голева О.В.  
Влияют ли повторные прививки на заболеваемость  
коронавирусной инфекцией? ..... 73
- Штейнер М.А., Биктагиров Ю.И., Жестков А.В., Макова Е.В.  
Эндообronхиальная симптоматика новой коронавирусной  
инфекции COVID-19: данные работы эндоскопического  
кабинета коронавирусного госпиталя ..... 80
- Байжанов А.К., Исмоилов У.Ю., Хикматуллаева А.С.,  
Насирова Х.П., Анваров Ж.А., Тураева Ч.Б.  
Использование биомаркеров GR-73 и AFP в ранней  
диагностике гепатокарциномы, ассоциированной  
с циррозом печени HCV-этиологии ..... 89
- Djillali Seba  
Прогнозирование уровня смертности от инфекции Мрох  
в Африке с использованием гибридного подхода ..... 96
- Ястребова Е.Б., Тришина А.Г., Романова С.Ю.,  
Виноградова Т.Н.  
Социально-эпидемиологические и клинико-лабораторные  
особенности пациентов с ВИЧ и хроническим  
гепатитом В + D ..... 100
- Бальжиева В.В., Хлебникова Л.А.  
О гриппе и вакцинации против гриппа: мнение студентов  
медицинского колледжа ..... 107

- Чернова Т.М., Иванов Д.О., Косенкова Т.В., Тимченко В.Н.,  
Суховецкая В.Ф., Булина О.В., Базунова И.Ю., Жеребцова А.А.  
Клинико-эпидемиологическая характеристика скарлатины  
у детей ..... 114

- Литвинчук Д.В., Данилов Д.Е., Карпов И.А.  
Влияние ремдесивира на исходы COVID-19  
у госпитализированных пациентов в период  
распространения варианта SARS-CoV-2 дельта ..... 121

## Эпидемиология

- Зобов А.Е., Кузин А.А., Ле В.Х., Панов А.А., Сопова Н.Ю.,  
Дианова Н.Л., Попова А.В.  
Эпидемиологическая оценка роли типа темперамента  
человека в формировании инфекционной  
заболеваемости ..... 128
- Эсауленко Е.В., Прийма Е.Н., Скворода В.В., Ветров В.В.,  
Ремизов М.М., Трифонова Г.Ф., Фегуняк И.П.  
Иммунологическая эффективность вакцинопрофилактики  
гепатита В ..... 135
- Гречишкина Д.И., Кармоков И.А., Баимова Р.Р.,  
Рябико Е.Г., Халилов Э.С., Лызенко И.С., Шарова А.А.,  
Лунина Г.А., Фрейлихман О.А., Токарев Н.К.  
Инфицированность иксодовых клещей и диких мелких  
млекопитающих возбудителями «клещевых» инфекций  
на территории Курортного района  
города Санкт-Петербурга ..... 143

## Клинический случай

- Селькина А.А., Лысенко Г.Э., Булыгин М.А., Крюков Е.В.,  
Козлов К.В., Арсентьев В.Г., Пискарев И.В., Комиссаров А.Б.,  
Сергеев Ю.С., Шабалов А.М., Куртуков М.В.  
Клинический случай успешной ремиссии вторичного  
гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза в результате  
применения высоких доз нормального иммуноглобулина  
человека ..... 153
- Харит С.М., Горбачева Л.В., Мурашева К.Д., Саликова О.А.,  
Вильниц А.А.  
Клинический случай тикозного гиперкинеза  
в поствакцинальном периоде после иммунизации против  
ветряной оспы ..... 161

- Хроника ..... 165

- Правила для авторов ..... 173

ТОМ 17, № 2, 2025

## Обзор

- Лобзин Ю.В., Горелов А.В., Гриценко В.А., Мигачева Н.Б.,  
Усенко Д.В., Ермоленко К.Д.  
Пробиотики в терапии острых кишечных инфекций  
у детей (обзор научных публикаций) ..... 5
- Филаева Н.А., Бабаченко И.В., Курова Н.Н.  
Влияние пандемии COVID-19 на эпидемиологию коклюша  
(обзор литературы) ..... 15

Кукурика А.В. Эффективность и безопасность лечения ВИЧ-ассоциированного туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью. Систематический обзор и мета-анализ .....	26
--	----

# Оригинальное исследование

Баранова Н.И., Ацина Л.А., Кулиева О.А., Болгова А.И. Связь полиморфизма генов цитокинов с риском развития и тяжестью течения COVID-19.....	36
Алексеева Л.А., Бессонова Т.В., Жирков А.А., Вильниц А.А., Железникова Г.Ф., Жданов К.В. Нейроиммуноэндокринные дисфункции при бактериальном гнойном менингите у детей .....	46
Петрова М.С., Тюрин И.Н., Борисова А.Б., Борисова О.Ю., Леонтьева Н.И., Антипют Н.А., Самков А.А. Клиническая характеристика коклюша в период подъема заболеваемости.....	53
Баракина Е.В., Иванов Д.О., Резник В.А., Редькина М.В., Тимченко В.Н., Чернова Т.М., Суховецкая В.Ф., Каплина Т.А., Булина О.В. Трудности диагностики инфекционных болезней у детей в амбулаторных условиях .....	60
Ермолаева Ю.А., Юн В.Э., Самойлова Ю.Г., Пономарева Д.А., Олейник О.А. Клинико-лабораторная характеристика новой коронавирусной инфекции у детей на территории Томской области в период начала пандемии .....	67
Тян Н.С., Бабаченко И.В., Нестерова Ю.В., Жданов К.В. Клинико-лабораторная характеристика кори у детей в Санкт-Петербурге в период подъема заболеваемости 2023 – 2024 гг. ....	76
Козлов К.В., Мухтаров Р.М., Жданов К.В., Сукачев В.С., Саулевиц А.В., Ляшенко Ю.И., Буланьков Ю.И. Динамика психоэмоционального состояния пациентов с хроническим гепатитом С (F1 – F3) на фоне терапии препаратом бидиклол.....	81

# Дискуссия

Басова А.В., Комкова Г.Н., Тогузаева Е.Н. Пропаганда вакцинации в России: возможные пути совершенствования .....	90
--	----

# Эпидемиология

Токарев Н.К., Исаева Г.Ш., Кармоков И.А., Баимова Р.Р., Гречишкина Д.И., Лызенко И.С., Рябико Е.Г., Фрейлихман О.А., Халифов Э.С., Гулязутдинова Г.Ф., Исаева Р.А., Савицкая Т.А., Трифонов В.А., Патяшина М.А. Серопревалентность среди жителей республики Татарстан к возбудителю лихорадки Ку – <i>Coxiella burnetii</i> .....	98
--	----

# Фармакоэкономика

Рудакова А.В., Полибин Р.В., Харит С.М., Вильниц А.А., Лобзин Ю.В. Эффективность затрат на ревакцинацию 6-летних детей против коклюша .....	107
--	-----

# Клинический случай

Лысенко Г.Э., Козлов К.В., Крюков Е.В., Шахманов Д.М., Арсеньев В.Г., Лахин Р.Е., Любимов А.В., Селькина А.А. Аденовирусная инфекция и анти-БМК болезнь (синдром Гудпасчера): клинический случай.....	114
--	-----

Сайфуллин М.А., Махинова Е.С., Зверева Н.Н., Морозов В.А., Волобуева Е.А., Богомолова А.А., Тюрин И.Н. Нетравматический разрыв селезенки при ветряной оспе.....	120
Чернышева О.О., Потемкина М.С., Смирнова Т.Ю., Давыдова И.В., Гагжикулиева М.М. Клиническое наблюдение первичного (изолированного) перикардита, вызванного <i>N. meningitidis</i> .....	125
Левина А.С., Скрипченко Н.В., Голева О.В. Инфекция или аутовоспалительное заболевание? Трудности дифференциальной диагностики на примере носителя Q705K варианта гена NLRP3 .....	130
Токарева Е.В., Дружинина Т.А., Левашова О.А., Рыбас Р.В., Можарова Е.В., Юрмашева Ю.С., Сысоева А.С. Клинический случай менингоэнцефалита, вызванный ахлорофилловой водорослью <i>Prototoca spp.</i> .....	136
<b>Хроника</b> .....	143
<b>Правила для авторов</b> .....	149

# ТОМ 17, № 3, 2025

# Обзор

Майорова С.О., Сизова Н.В., Гумилевский Б.Ю., Виноградова Т.Н., Волкова Т.М., Гумилевская О.П., кызы Игдирова С.Т. Современные представления о причинах смерти от инфекции вирусом иммунодефицита человека (обзор литературы) .....	5
Пименов Д.А., Нечаева Д.А., Соболевская О.Л., Краснов В.В., Левина Е.А. Клинико-эпидемиологическое значение пегвируса (вируса гепатита G) в течении ВИЧ-инфекции и других инфекционных и неинфекционных заболеваний .....	13
Евдокимова А.Э., Хаертынов Х.С., Анохин В.А., Рагинов И.С. Иммунная дисрегуляция при коронавирусной инфекции COVID-19 .....	24
Агейкин А.В., Мельников В.А., Ромашова Т.В., Володина И.В. Бешенство: инфекционные и неврологические аспекты.....	33
Глазанова Т.В., Кузьмич Е.В., Павлова И.Е., Бубнова Л.Н. COVID-19 и аутоиммунные заболевания. Обзор литературы.....	41

# Оригинальное исследование

Медведев К.В., Гусев Д.А., Цинзерлинг В.А., Протченков М.А., Иванов А.Л., Борта К.Е., Соловьев И.А., Коханенко Н.Ю., Глебова А.В., Семенова Н.Ю., Евстропов В.С. Клинико-морфологическая характеристика газового синдрома и геморрагических осложнений у пациентов с COVID-19 .....	51
Быстров А.О., Городин В.Н., Мойсова Д.Л., Канорский С.Г., Бахтина В.А., Панченко Д.И., Дергун В.В. Обоснование модификации тактики диспансерного наблюдения за состоянием сердечно-сосудистой системы у пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию COVID-19 .....	65
Хасанова Г.Р., Саперкин Н.В., Рябинин А.А., Колесникова М.А., Исаева Р.Х., Мамчиц Л.П., Вальчук И.Н. Социально-демографические факторы, ассоциированные с низкой приверженностью вакцинации родителей детей дошкольного возраста .....	74

Рахманова А.М., Касимова Р.И., Мусабаев Э.И., Рахманов М.И., Мирзаев У.Х. Количественный НВsAg и РНК ВГВ как маркеры скрытой вирусной активности у НВeAg-негативных пациентов на примере когортного исследования в Узбекистане.....	82
Левчин А.М., Ершова И.Б., Роговцова А.Г. Персистирующие возбудители у детей с рекуррентными респираторными заболеваниями в разных условиях жизнедеятельности .....	90
Мусатов В.Б., Гусев Д.А., Жганов К.В., Соколова О.И., Карнаухова Е.В., Комарова А.Я. Роль сочетанных оппортунистических инфекций в формировании неблагоприятных исходов у больных ВИЧ-ассоциированным туберкулезом.....	97
Ибрагимов Ю.Н., Вахлова И.В., Сафронова Л.Е., Кршеминская И.В. Влияние иммунопрофилактики респираторно-синцитиальной вирусной инфекции у детей групп риска тяжелого течения и ее завершенности на частоту повторных эпизодов бронхиальной обструкции, внебольничной пневмонии в раннем возрасте .....	106
<b>Эпидемиология</b>	
Прилепская Д.Р., Домонова Э.А., Сильвейстрова О.Ю., Попова А.А., Голиусова М.Д., Покровская А.В., Дроков М.Ю., Сайдуллаева И.С., Пурло Н.В., Новиков М.Ю., Плоскирева А.А., Акимкин В.Г. Распространенность <i>Betapolyomavirus hominis</i> у лиц, подверженных риску развития инфекционных осложнений, связанных с реактивацией вируса .....	113
Любимова А.В., Гайст Ю.А., Кожемякина М.А., Азаров Д.В. Современные проявления эпидемического процесса коревой инфекции в Санкт-Петербурге и Ленинградской области ...	124
Левахина Л.И., Пасечник О.А., Блох А.И. Эпидемиологические проявления ВИЧ-инфекции в женской популяции на территории Сибирского федерального округа .....	132
Филатова Е.Н., Сахарнов Н.А., Суслов Н.А., Попкова М.И., Зайцева Н.Н., Уткин О.В. Молекулярно-генетическое разнообразие ВЭБ и ВГЧ6В: влияние на вирусную нагрузку при ко-инфекции .....	141
Петрова М.С., Борисова О.Ю., Борисова А.Б., Андриевская И.Ю., Пименова А.С., Гагуа Н.Т., Чагина И.А., Леонтьева Н.И. Анализ летальных случаев при коклюше в период подъема заболеваемости в 2023 – 2024 гг. ....	152
<b>Клинический случай</b>	
Демина А.А., Куцакина Д.А., Николаева Н.А., Воронкова О.О., Буданова Д.А., Рогова Е.Ф., Кожевникова М.В., Беленков Ю.Н. Клинический случай Long-COVID инфекции, осложненной развитием пневмоцистной пневмонии, у пациентки с фолликулярной лимфомой .....	157
Чернова Т.М., Иванов Д.О., Тимченко В.Н. Гипертоксическая форма менингококковой инфекции: есть ли возможность сохранить жизнь ребенку? (клинический случай) .....	162
Вяльцева Ю.В., Рымаренко Н.В., Черняева Е.С. Опоясывающий лишай у детей в постковидный период: разбор клинического случая .....	169
<b>Хроника</b> .....	175
<b>Правила для авторов</b> .....	185

ТОМ 17, № 4, 2025

Передовая статья

Цветков В.В., Комиссаров А.Б., Машарский А.Э., Ёлшин Н.Д., Комиссарова К.С., Иванова А.А., Фадеев А.В., Плутницкий А.Н., Куликова И.Б., Пакскина Н.Д., Мазус А.И., Лиознов Д.А. Множественная лекарственная устойчивость ВИЧ-1 у взрослых пациентов на территории Российской Федерации в 2024 – 2025 гг. ....	6
--	---

Обзор

Халиуллина С.В., Анохин В.А., Гатауллин М.Р., Поздняк В.А., Назарова О.А. Вирусная пневмония у детей. Обзор литературы.....	19
Мирзова А.У., Жганов К.В., Харит С.М. Неспецифические эффекты пневмококковых конъюгированных вакцин: клиническое значение и молекулярные механизмы .....	29
Вербенко Д.А., Беляев В.А., Панова А.Е., Вашукова М.А., Семенов А.В. Особенности генетической регуляции восприимчивости человека к вирусным инфекциям.....	35

Оригинальное исследование

Ли Ю.А., Дмитриченко М.Н., Костинов М.П., Маркелова Е.В., Королев И.Б., Лазарев Р.В., Абросимов А.В. Неспецифическая профилактика острых респираторных вирусных инфекций у военнослужащих Военно-морского флота .....	51
Безгенежных М.Д., Делков С.К., Безуглая Т.В., Кораблева Н.Н. Непобедимый коклюш: клинико-эпидемиологические особенности коклюша у детей на современном этапе (по материалам Республики Коми) .....	58
Коклюшкина А.А., Бохонов М.С., Ситников И.Г. Ассоциация полиморфизма rs 9939609 гена FTO с развитием ожирения и сахарного диабета 2 типа у больных хроническим гепатитом С .....	67
Сергиенко Е.Н., Романова О.Н., Красько О.В. Прогнозирование неблагоприятного исхода сепсиса у детей .....	73
Насырова Э.И., Хаертынов Х.С., Анохин В.А., Мингазова Г.Ф. Гемостаз у пациентов с гриппом .....	79
Мусабаев Э.И., Казакова Е.И., Ибадуллаева Н.С., Юлдашев Т.-М.К., Рахимова В.Ш. Генотипическое разнообразие ВИЧ-1 и вируса гепатита С среди лиц с впервые выявленной ВИЧ-инфекцией в Узбекистане.....	88
Уланова Е.А., Грешнякова В.А., Копышева Е.Н. Биохимические маркеры поражения печени при кори у детей: ретроспективное исследование .....	93
Соколовская В.В., Литвинова А.А., Крикова А.В., Козлов Р.С. Постковид: нарушения ритма и проводимости сердца у детей. Промежуточные результаты лонгитюдного исследования ..	101
Романова Л.В., Лобзин Ю.В., Харит С.М., Романова Я.В., Богдан С.А., Зябкин И.В., Фомичев В.И. Популяционный иммунитет к вирусам кори, краснухи и эпидемического паротита.....	107

## Эпидемиология

Палозян Г.О., Мелик-Андреасян Г.Г., Саргсян Ш.Б.,  
Петросян Э.В., Атоян С.А.  
Эпидемиологическая ситуация по норовирусной инфекции  
в Армении за последнее десятилетие..... 115

Кармоков И.А., Халилов Э.С., Токарев Н.К.  
Видовое разнообразие риккетсий группы клещевой пятнистой  
лихорадки на территории Северо-Запада России и стран  
Балтийского региона ..... 121

## Фармакоэкономика

Крысанов И.С., Кокушкин К.А.  
Моделирование экономической эффективности проведения  
вакцинации подростков обоего пола против ВПЧ..... 132

## Клинический случай

Ефремов Д.О., Шорохов П.Е., Тимошевская Н.В.  
Течение геморрагической лихорадки с почечным синдромом  
на фоне травматической болезни  
и острого аппендицита (клинический случай) ..... 147

Иброхимова А.Д., Крутикова Д.С., Леонова О.Н., Эсауленко Е.В.  
Корь у ВИЧ-инфицированного подростка: клинический  
случай ..... 153

Шеломов А.С., Беджанян Я.Г., Степанова Е.В., Бурдаева С.С.  
Клинический случай периферической Т-клеточной лимфомы  
у пациента с ВИЧ-инфекцией..... 159

Иванов Д.О., Алексеев А.Ю., Набиева А.С., Зеленин Н.М.,  
Агафонникова А.А., Красногорская О.Л., Эсауленко Е.В.  
Случай инфекции, вызванной *Malassezia furfur*,  
у новорождённой ..... 164

Гостев В.В., Шляпников С.А., Базиян Е.В., Пичугина Г.А.,  
Железова Л.И., Калиногорская О.С., Иголкина А.А.,  
Плешков В.Ю., Цветкова И.А., Голева О.В., Агеев В.А.,  
Насер Н.Р., Сидоренко С.В.  
Опыт использования клинической метагеномики  
для идентификации возбудителей интраабдоминального  
сепсиса (клинический случай) ..... 170

## Юбилей

Юрию Владимировичу Лобзину — 75 лет ..... 178

Савенкова М.С., Эсауленко Е.В., Петров В.А., Мигачёва Н.Б.,  
Абрамова Н.А., Богвилене Я.А., Халиуллина С.В., Ушакова Р.А.,  
Филиппова Г.Н., Дудникова Э.В., Иванова А.П., Варникова О.Р.,  
Татаурщикова Н.С., Янкова В.Г., Новак К.Е., Иброхимова А.Д.,  
Позднякова М.Г.  
Проблемы и возможности комплексного лечения  
ОРВИ и других вирусных инфекций у детей в амбулаторной  
практике. Оценка значения противовирусной и местной  
терапии. (Резолюция междисциплинарного  
Совета экспертов) ..... 181

Хроника ..... 191

Перечень статей за 2025 год ..... 198

Правила для авторов ..... 205

## VOLUME 17, № 1, 2025

### Problem Article

Nikiforov V.V., Kozhevnikova A.V.  
Botulism: new data on pathogenesis, nearest outcomes  
and distant consequences of the disease ..... 5

### Review

Drozovskaya P.A., Zinserling V.A.  
Modern data on the biology of Human Herpesvirus 6  
and pathogenesis of Human Herpesvirus 6-associated clinical  
conditions (review of scientific publications) ..... 21

Nemchinova N.V., Bairova T.A., Sambyalova A.Yu.,  
Belyaeva E.V., Ershova O.A.  
HIV and antiretroviral drug resistance..... 32

Antonova T.V., Pobegalova O.E., Gorchakova O.V.,  
Lioznov D.A.  
Problems of viral gastroenteritis in adults..... 42

### Original Research

Belashov E.A., Dunaeva N.V., Vashukova M.A., Gusev D.A.  
Clinical characteristics of the course of COVID-19 on the  
background of HIV infection, depending on the outcome  
of hospitalization ..... 55

Tokin I.I., Klur M.V., Tsvetkov V.V., Davtyan N.R.,  
Kholin A.V., Pogromskaya M.N.  
Influence of comorbid pathology and age on the duration  
of inpatient treatment in adult patients with respiratory syncytial  
virus infection ..... 64

Tikhomirova K.K., Kharit S.M., Goleva O.V.  
Do repeated vaccinations affect the incidence  
of coronavirus infection? ..... 73

Shteiner M.L., Biktagirov Yu.I., Zhestkov A.V., Makova E.V.  
Endobronchial Manifestations of the Novel Coronavirus Infection  
(COVID-19): Data from the Endoscopy Unit  
of a COVID-19 Hospital..... 80

Bayjanov A.K., Ismoilov U.Yu., Khikmatullaeva A.S.,  
Nasirova Kh.P., Anvarov J.A., Turaeva Ch.B.  
The use of biomarkers GP-73 and AFP in the early diagnosis of  
hepatocarcinoma associated with liver cirrhosis of HCV etiology..... 89

Djillali Seba  
Forecasting infection fatality rate of Mpox in Africa using  
a hybrid approach ..... 96

Yastrebova E.B., Trishina A.G., Romanova S.Yu.,  
Vinogradova T.N.  
Socio-Epidemiological and Clinical-Laboratory Characteristics of  
Patients with HIV  
and Chronic Hepatitis B + D ..... 100

Balzhieva V.V., Khlebnikova L.A.  
About influenza and flu vaccination:  
opinion the students' medical school..... 107

Chernova T.M., Ivanov D.O., Kosenkova T.V., Timchenko V.N.,  
Sukhovetskaya V.F., Bulina O.V., Bazunova I.Yu., Zherebtsova A.A.  
Clinical and epidemiological characteristics of scarlat  
fever in children..... 114

Litvinchuk D.V., Danilov D.E., Karpov I.A.  
Remdesivir and hospitalization outcomes in patients with  
COVID-19 in the period of SARS-CoV-2 Delta circulation ..... 121



## Epidemiology

- Zobov A.E., Kuzin A.A., Le V.H., Panov A.A., Sopova N.Yu., Dianova N.L., Popova A.V.  
Epidemiological assessment of the role of human temperament type in the formation of infectious morbidity ..... 128
- Eesaulenko E.V., Prijma E.N., Skvoroda V.V., Vetrov V.V., Remizov M.M., Trifonova G.F., Fedunjak I.P.  
Immunological efficacy of hepatitis B vaccine ..... 135
- Grechishkina D.I., Karmokov I.A., Baimova R.R., Riabiko E.G., Khalilov E.S., Lyzenko I.S., Sharova A.A., Lunina G.A., Freylikhman O.A., Tokarevich N.K.  
Infection of ixodes ticks and wild small mammals with pathogens of natural focal infections in the territory of the Kurortny district of St. Petersburg ..... 143

## Clinical Case

- Sel'kina A.A., Lysenko G.E., Bulygin M.A., Kryukov E.V., Kozlov K.V., Arsent'ev V.G., Piskarev I.V., Komissarov A.B., Sergeev Yu.S., Shabalov A.M., Kurtukov M.V.  
A clinical case of successful remission of secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis as a result of the use of high doses of normal human immunoglobulin ..... 153
- Kharit S.M., Gorbacheva L.V., Murasheva K.D., Salikova O.A., Vilnits A.A.  
Clinical case of tics in the post-vaccination period of chicken pox vaccination ..... 161
- Chronicle** ..... 165
- Instruction to autor** ..... 173

## VOLUME 17, № 2, 2025

### Review

- Lobzin Yu.V., Gorelov A.V., Gritsenko V.A., Migacheva N.B., Usenko D.V., Ermolenko K.D.  
Probiotics in the treatment of acute intestinal infections in children (Review of scientific publications) ..... 5
- Filaeva N.A., Babachenko I.V., Kurova N.N.  
The impact of the COVID-19 pandemic on the epidemiology of whooping cough (review of literature) ..... 15
- Kukurika A.V.  
Efficacy and safety of treatment of HIV-associated multidrug-resistant tuberculosis. Systematic review and meta-analysis ..... 26

### Original Research

- Baranova N.I., Ashchina L.A., Kulieva O.A., Bolgova A.I.  
The association of cytokine gene polymorphisms with the development and course of COVID-19 ..... 36
- Alekseeva L.A., Bessonova T.V., Zhirkov A.A., Vilnits A.A., Zheleznikova G.F., Zhdanov K.V.  
Neuroimmunoendocrine dysfunctions in case of bacterial purulent meningitis in children ..... 46
- Petrova M.S., Tyurin I.N., Borisova A.B., Borisova O.Yu., Leontieva N.I., Antipyat N.A., Samkov A.A.  
Clinical characteristics of pertussis during the period of rising incidence ..... 53

- Barakina E.V., Ivanov D.O., Reznik V.A., Red'kina M.V., Timchenko V.N., Chernova T.M., V.F., Kaplina T.A., Bulina O.V.  
Difficulties in diagnosing infectious diseases in children in outpatient settings ..... 60
- Ermolaeva Yu.A., Yun V.E., Samoilova Yu.G., Ponomareva D.A., Oleynik O.A.  
Clinical and laboratory characteristic of COVID-19 in children during the onset of the pandemic in the Tomsk region ..... 67
- Tian N.S., Babachenko I.V., Nesterova Yu.V., Zhdanov K.V.  
Clinical and laboratory characteristics of measles in children in St. Petersburg during a rise in incidence 2023 – 2024 ..... 76
- Kozlov K.V., Mukhtarov R.M., Zhdanov K.V., Sukachev V.S., Saulevich A.V., Lyashenko Yu.I., Bulankov Yu.I.  
The dynamic of psycho-emotional condition in patients with chronic HCV infection (F1-F3) treated with bicyclol. .... 81

### Discussion

- Basova A.V., Komkova G.N., Toguzaeva E.N.  
Vaccination promotion as a responsibility of the Russian authorities ..... 90

### Epidemiology

- Tokarevich N.K., Isaeva G.Sh., Karmokov I.A., Baimova R.R., Grechishkina D.I., Lyzenko I.S., Riabiko E.G., Freylikhman O.A., Khalilov E.S., Gilyazutdinova G.F., Isaeva R.A., Savitskaya T.A., Trifonov V.A., Patyashina M.A.  
Prevalence of *Coxiella burnetii* infection (the causative agent of Q-fever) in the residents of the republic of Tatarstan ..... 98

### Pharmacoeconomics

- Rudakova A.V., Polibin R.V., Kharit S.M., Vilnits A.A., Lobzin Yu.V.  
Cost-effectiveness of pertussis booster vaccination of 6-year-old children ..... 107

### Clinical Case

- Lysenko G.E., Kozlov K.V., Kryukov E.V., Shakhmanov D.M., Arsentiev V.G., Lahin R.E., Lyubimov A.V., Selkina A.A.  
Adenovirus infection and anti-GBM disease (Goodpasture syndrome): a clinical case ..... 114
- Sayfullin M.A., Makhinova E.S., Zvereva N.N., Morozov V.A., Volobueva E.A., Bogomolova A.A., Tyurin I.N.  
Atraumatic splenic rupture with acute Varicella-Zoster infection (chickenpox) ..... 120
- Chernysheva O.O., Potemkina M.S., Smirnova T.Yu., Davydova I.V., Gadzhikulieva M.M.  
Primary (isolated) meningococcal pericarditis caused by *N. meningitidis*: case report ..... 125
- Levina A.S., Skripchenko N.V., Goleva O.V.  
Infection or autoinflammatory disease? Difficulties of differential diagnosis on the example of a carrier of the Q705K variant of the NLRP3 gene ..... 130
- Tokareva E.V., Druzhinina T.A., Levashova O.A., Rybas R.V., Mozharova E.V., Yurmasheva Yu.S., Sysoeva A.S.  
A clinical case of meningoencephalitis caused by *achlorophyllum aquaticum Prototeca spp.* ..... 136

- Chronicle** ..... 143

- Instruction to autor** ..... 149

## VOLUME 17, № 3, 2025

## Review

*Maiorova S.O., Sizova N.V., Gumilevsky B.Yu., Vinogradova T.N., Volkova T.M., Gumilevskaya O.P., kyzy Idrisova S.T.*  
Modern understanding of causes of death from human immunodeficiency virus infection (literature review)..... 5

*Pimenov D.A., Nechayeva D.A., Sobolevskaya O.L., Krasnov V.V., Levina E.A.*  
Clinical and epidemiological significance of pegivirus (virus hepatitis G) in patients with HIV infection and other infectious and non-infectious diseases ..... 13

*Evdokimova A.E., Khaertynov Kh.S., Anokhin V.A., Raginov I.S.*  
Immune dysregulation in coronavirus infection COVID-19 ..... 24

*Ageykin A.V., Mel'nikov V.L., Romashova T.V., Volodina I.V.*  
Rabies: infectious and neurological aspects ..... 33

*Glazanova T.V., Kuzmich E.V., Pavlova I.E., Bubnova L.N.*  
COVID-19 and autoimmune diseases. Review ..... 41

## Original Research

*Medvedev K.V., Gusev D.A., Tsinzerling V.A., Protchenkov M.A., Ivanov A.L., Borta K.E., Soloviev I.A., Kokhanenko N.Yu., Glebova A.V., Semenova N.Yu., Evstropov V.S.*  
Clinical and morphological characteristics of air leak and hemorrhagic complications in patients with COVID-19 ..... 51

*Bystrov A.O., Gorodin V.N., Moysova D.L., Kanorskiy S.G., Bakhtina V.A., Panchenko D.I., Dergun V.V.*  
Rationale for modifying the tactics of dispensary monitoring of the cardiovascular system in patients after COVID-19 infection ..... 65

*Khasanova G.R., Saperkin N.V., Ryabinin A.A., Kolesnikova M.A., Isaeva R.Kh., Mamchits L.P., Valchuk I.N.*  
Socio-demographic factors associated with low compliance with vaccination in parents of preschool children ..... 74

*Rakhmanova A.M., Kasimova R.I., Musabayev E.I., Rakhmanov M.I., Mirzayev U.Kh.*  
Quantitative HBsAg and HBV RNA as markers of latent viral activity in HBsAg-negative patients: a cohort study in Uzbekistan ..... 82

*Levchin A.M., Yershova I.B., Rogovtsova A.G.*  
Persistent pathogens in children with recurrent respiratory diseases in various living conditions ..... 90

*Musatov V.B., Gusev D.A., Zhdanov K.V., Sokolova O.I., Karnaukhov E.V., Komarova A.Y.*  
The role of combined opportunistic infections in the formation of fatal outcomes in patients with HIV-associated tuberculosis ... 97

*Ibragimova Yu.N., Vahlova I.V., Safronova L.E., Krsheminskaya I.V.*  
The effect of immunoprophylaxis of respiratory syncytial virus infection in children at risk of severe course and its completion on the frequency of repeated episodes of bronchial obstruction, community-acquired pneumonia in early childhood ..... 106

## Epidemiology

*Prilepskaya D.R., Domonova E.A., Silvestrova O.Yu., Popov A.A., Goliusova M.D., Pokrovskaya A.V., Drovkov M.Yu., Saidullayev I.S., Purlo N.V., Novikov M.Yu., Ploskireva A.A., Akimkin V.G.*  
Prevalence of *Betapolyomavirus hominis* in people at risk of developing infectious complications associated with virus reactivation..... 113

*Lyubimova A.V., Gaist Yu.A., Kozhemyakina M.A., Azarov D.V.*  
Modern manifestations of the epidemic process of measles infection in St. Petersburg and the Leningrad region ..... 124

*Levakhina L.I., Pasechnik O.A., Blokh A.I.*  
Epidemiological manifestations of hiv infection in the female population in the territory of the siberian federal district ..... 132

*Filatova E.N., Sakharov N.A., Suslov N.A., Popkova M.I., Zaitseva N.N., Utkin O.V.*  
Molecular genetic diversity of EBV and HHV6V: impact on viral load in coinfection ..... 141

*Petrova M.S., Borisova O.Yu., Borisova A.B., Andrievskaya I.Yu., Pimenova A.S., Gadua N.T., Chagina I.A., Leontyeva N.I.*  
Analysis of mortality in whooping cough during the period of increase in incidence in 2023 – 2024 ..... 152

## Clinical Case

*Demina A.A., Kutsakina D.A., Nikolaeva N.A., Voronkova O.O., Budanova D.A., Rogova E.F., Kozhevnikova M.V., Belenkov Yu.N.*  
Clinical case of Long-COVID complicated by the development of pneumocystis pneumonia in patient with follicular lymphoma..... 157

*Chernova T.M., Ivanov D.O., Timchenko V.N.*  
Hypertoxic form of meningococcal infection: is it possible to save a child's life? (Clinical case) ..... 162

*Vyal'tseva Yu.V., Rymarenko N.V., Chernyaeva E.S.*  
Herpes Zoster in Post-Covid Era: a Case Study

**Chronicle**..... 175

**Instruction to autor** ..... 185

## VOLUME 17, № 4, 2025

## Advanced Article

*Tsvetkov V.V., Komissarov A.B., Masharskiy A.E., Yolshin N.D., Komissarova K.S., Ivanova A.A., Fadeev A.V., Plutnitskiy A.N., Kulikova I.B., Pakskina N.D., Mazus A.I., Lioznov D.A.*  
Multidrug-Resistance of HIV-1 in Adult Patients in Russia in 2024 – 2025 ..... 6

## Review

*Khaliullina S.V., Anokhin V.A., Gataullin M.R., Pozdnyak V.A., Nazarova O.A.*  
Viral pneumonia in children. Literature review ..... 19

*Mirzova A.U., Zhdanov K.V., Kharit S.M.*  
Non-specific effects of pneumococcal conjugate vaccines: clinical significance and molecular mechanisms ..... 29

*Verbenko D.A., Belyaev V.A., Panova A.E., Vashukova M.A., Semenov A.V.*  
Peculiarities of genetic regulation of human susceptibility to viral infections ..... 35

## Original Research

*Li Yu.A., Dmitrachenko M.N., Kostinov M.P., Markelova E.V., Korolev I.B., Lazarev R.V., Abrosimov A.V.*  
Non-specific prevention of acute respiratory viral infections in naval personnel ..... 51

<i>Bezdenzhnykh M.D., Delkov S.K., Bezuglaya T.V., Korableva N.N.</i> Invincible pertussis: clinical and epidemiological features of pertussis in children at the present stage (based on materials from the Komi Republic) .....	58	<i>Gostev V.V., Shlyapnikov S.A., Baziian E.V., Pichugina G.A., Gelezova L.I., Kalinogorskaya O.S., Igolkina A.A., Pleshkov V.Yu., Tsvetkova I.A., Goleva O.V., Ageevets V.A., Naser N.R., Sidorenko S.V.</i> Implementation of clinical metagenomics for pathogen identification in intra-abdominal sepsis: A case report .....	170
<i>Koklyushkina A.A., Bokhonov M.S., Sitnikov I.G.</i> Association of rs 9939609 polymorphism of the FTO gene with the development of obesity and type 2 diabetes mellitus in patients with chronic hepatitis C.....	67	<b>Anniversary</b>	
<i>Sergienko E.N., Romanova O.N., Krasko O.V.</i> Prediction of unfavorable outcome of sepsis in children.....	73	Yuri Vladimirovich Lobzin — 75 years old.....	178
<i>Nasyrova E.I., Khaertynov Kh.S., Anokhin V.A., Mingazova G.F.</i> Hemostasis in patients with influenza.....	79	<i>Savenkova M.S., Esaulenko E.V., Petrov V.A., Migacheva N.B., Abramova N.A., Bogvilene Ya.A., Khaliullina S.V., Ushakova R.A., Filippova G.M., Dudnikova E.V., Ivanova A.P., Varnikova O.R., Tataurshchikova N.S., Yankova V.G., Novak K.E., Ibrokhimova A.D., Pozdnyakova M.G.</i> Problems and opportunities for complex treatment of ARVI and other viral infections in children in outpatient practice. Assessing the value of antiviral and local therapy. (Resolution of the interdisciplinary Council of Experts) .....	181
<i>Musabaev E.I., Kazakova E.I., Ibadullaeva N.S., Yuldashev T.-M.K., Rakhimova V.Sh.</i> Genotypic diversity of HIV-1 and hepatitis C virus among persons with newly diagnosed HIV infection in Uzbekistan.....	89	<b>Chronicle.....</b>	191
<i>Ulanova E.A., Greshnyakova V.A., Kopysheva E.N.</i> Biochemical markers of liver damage in children with measles: a retrospective study .....	93	<b>List of Papers, 2025 .....</b>	198
<i>Sokolovskaja V.V., Litvinova A.A., Krikova A.V., Kozlov R.S.</i> PostCOVID: cardiac rhythm and conduction disorders in children. Interim results of a longitudinal study .....	101	<b>Instruction to autor .....</b>	205
<i>Romanova L.V., Lobzin Yu.V., Kharit S.M., Romanova Ya.V., Bogdan S.A., Zyabkin I.V., Fomichev V.I.</i> Population immunity to measles, rubella, and mumps viruses...	107		
<b>Epidemiology</b>			
<i>Palozyan G.O., Melik-Andreasyan G.G., Sargsyan Sh.B., Petrosyan E.V., Atoyan S.A.</i> Epidemiological situation of norovirus infection in Armenia over the last decade .....	115		
<i>Karmokov I.A., Khalilov E.S., Tokarevich N.K.</i> Species diversity of spotted fever group rickettsia in the territory of northwestern Russia and the baltic region countries.....	121		
<b>Pharmacoeconomics</b>			
<i>Krysanov I.S., Kokushkin K.A.</i> Modelling the economic effects of HPV-vaccination for adolescents of both sexes.....	132		
<b>Clinical Case</b>			
<i>Efremov D.O., Shorokhov P.E., Timoshevskaya N.V.</i> The course of hemorrhagic fever with renal syndrome on the background of traumatic illness and acute appendicitis (clinical case) .....	147		
<i>Ibrokhimova A.D., Krutikova D.S., Leonova O.N., Esaulenko E.V.</i> Measles in an HIV-infected adolescent: a clinical case.....	153		
<i>Shelomov A.S., Bejanyan Ya.G., Stepanova E.V., Burdaeva S.S.</i> A clinical case of peripheral T-cell lymphoma in a patient with HIV infection .....	159		
<i>Ivanov D.O., Alekseev A.Yu., Nabieva A.S., Zelenin N.M., Agafonnikova A.A., Krasnogorskaya O.L., Esaulenko E.V.</i> A case of <i>Malassezia furfur</i> infection in a newborn .....	164		

## 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](http://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. Подрисовочные подписи должны быть размещены в основном тексте. Перед каждым рисунком, диаграммой или таблицей в тексте обязательно должна быть ссылка. В подписях к микрофотографиям, электронным микрофотографиям обязательно следует указывать метод окраски и обозначать масштабный отрезок. Диаграммы должны быть представлены в исходных файлах. Рисунки (диаграммы, графики) должны иметь подпись всех осей с указанием единиц измерения по системе СИ. Легенда выносится за пределы рисунка.

10. Библиографические ссылки в тексте должны даваться цифрами в квадратных скобках в соответствии со списком в конце статьи. Нумеруйте ссылки последовательно, в порядке их первого упоминания в тексте (не по алфавиту)! Для оригинальных статей — не более 30 источников, для лекций и обзоров — не более 60 источников, для других статей — не более 15 источников.

11. К статье прилагаются на отдельном листе два списка литературы.

12. В первом списке литературы (Литература) библиографическое описание литературных источников должно соответствовать требованиям ГОСТ 7.1-2003 «Библиографическая запись. Библиографическое описание документа. Общие требования и правила составления».

#### Примеры:

##### *Книга с одним автором*

Небылицин, В.Д. Избранные психологические труды / В.Д. Небылицин. — М.: Педагогика, 1990. — 144 с.

##### *Книга с двумя авторами*

Корнилов, Н.В. Травматологическая и ортопедическая помощь в поликлинике : руководство для врачей / Н.В. Корнилов, Э.Г. Грязнухин. — СПб.: Гиппократ, 1994. — 320 с.

##### *Книга с тремя авторами*

Иванов, В.В. Анализ научного потенциала / В.В. Иванов, А.С. Кузнецов, П.В. Павлов. — СПб.: Наука, 2005. — 254 с.

##### *Книга с четырьмя авторами и более*

Теория зарубежной судебной медицины: учеб. Пособие / В.Н. Алисиевич [и др.]. — М.: Изд-во МГУ, 1990. — 40 с.

*Глава или раздел из книги*

Зайчик, А.Ш. Основы общей патофизиологии / А.Ш. Зайчик, Л.П. Чурилов // Основы общей патологии : учеб. пособие для студентов медвузов. — СПб.: ЭЛБИ, 1999. — Ч. 1., гл. 2. — С. 124–169.

*Книги на английском языке*

Jenkins PF. Making sense of the chest x-ray: a hands-on guide. New York: Oxford University Press; c 2005. 194 p.

Iverson C, Flanagan A, Fontanarosa PB, et al. American Medical Association manual of style. 9th ed. Baltimore (MD): Williams & Wilkins; c1998. 660 p.

*Глава или раздел из книги на английском языке*

Riffenburgh RH. Statistics in medicine. 2nd ed. Amsterdam (Netherlands): Elsevier Academic Press; c2006. Chapter 24, Regression and correlation methods; p. 447-86.

Ettinger SJ, Feldman EC. Textbook of veterinary medicine: diseases of the dog and cat. 6th ed. St. Louis (MO): Elsevier Saunders; c2005. Section 7, Dietary considerations of systemic problems; p. 553-98.

*Диссертация и автореферат диссертации*

Жданов, К.В. Латентные формы вирусных гепатитов В и С у лиц молодого возраста: дис. ... д-ра мед. наук / К.В. Жданов. — СПб.: ВМедА, 2000. — 327 с.

Еременко, В.И. О Центральном и периферическом механизмах сердечно-сосудистых нарушений при длительном эмоциональном стрессе : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / В.И. Еременко. — СПб.: ВМедА, 1997. — 34 с.

*Диссертация и автореферат диссертации на английском языке*

Jones DL. The role of physical activity on the need for revision total knee arthroplasty in individuals with osteoarthritis of the knee [dissertation]. [Pittsburgh (PA)]: University of Pittsburgh; 2001. 436 p.

Roguskie JM. The role of Pseudomonas aeruginosa 1244 pilin glycan in virulence [master's thesis]. [Pittsburgh (PA)]: Duquesne University; 2005. 111 p.

*Из сборника конференций (тезисы)*

Михайленко, А.А. Хламидийные инфекции: гематозенцефалический и гистогематический барьеры / А.А. Михайленко, Л.С. Онищенко // Актуальные вопр. Клиники, диагностики и лечения: тезисы докл. науч. конф. — СПб.: ВМедА, 1999. — С. 284.

Жуковский, В.А. Разработка, производство и перспективы совершенствования сетчатых эндопротезов для пластической хирургии / В.А. Жуковский // Материалы 1-й междунар. конф. «Современные методы герниопластики и абдомино-

пластики с применением полимерных имплантатов». — М.: Наука, 2003. — С. 17–19.

*Из сборника конференций (тезисы) на английском языке*

Arendt, T. Alzheimer's disease as a disorder of dynamic brain self-organization. In: van Pelt J, Kamermans M, Levelt CN, van Ooyen A, Ramakers GJ, Roelfsema PR, editors. Development, dynamics, and pathology of neuronal networks: from molecules to functional circuits. Proceedings of the 23rd International Summer School of Brain Research; 2003 Aug 25-29; Royal Netherlands Academy of Arts and Sciences, Amsterdam, the Netherlands. Amsterdam (Netherlands): Elsevier; 2005. p.355-78.

Rice AS, Farquhar-Smith WP, Bridges D, Brooks JW. Cannabinoids and pain. In: Dostorovsky JO, Carr DB, Koltzenburg M, editors. Proceedings of the 10th World Congress on Pain; 2002 Aug 17-22; San Diego, CA. Seattle (WA): IASP Press; c2003. p. 437-68.

*Из журнала*

Быков, И.Ю. Концепция подготовки врачебного состава и кадровой политики медицинской службы Вооруженных Сил Российской Федерации / И.Ю. Быков, В.В. Шапо, В.М. Давыдов // Воен.-мед. журн. — 2006. — Т. 327, № 8. — С. 4–14.

*Из журнала на английском языке*

Petitti DB, Crooks VC, Buckwalter JG, Chiu V. Blood pressure levels before dementia. Arch Neurol. 2005 Jan;62(1):112-6.

Rastan S, Hough T, Kierman A, et al. Towards a mutant map of the mouse--new models of neurological, behavioural, deafness, bone, renal and blood disorders. Genetica. 2004 Sep;122(1):47-9.

*Из газеты*

Фомин, Н.Ф. Выдающийся ученый, педагог, воспитатель / Н.Ф. Фомин, Ф.А. Иванькович, Е.И. Веселов // Воен. врач. — 1996. — № 8 (1332). — С. 5.

Фомин, Н.Ф. Выдающийся ученый, педагог, воспитатель / Н.Ф. Фомин, Ф.А. Иванькович, Е.И. Веселов // Воен. врач. — 1996. — 5 сент.

*Патент*

Пат. № 2268031 Российская Федерация, МПК А61Н23.00. Способ коррекции отдаленных последствий радиационного воздействия в малых дозах / Карамуллин М.А., Шутко А.Н., Сосюкин А.Е. и др.; опубл. 20.01.2006, БИ № 02.

*Патенты на английском языке*

Cho ST, inventor; Hospira, Inc., assignee. Microneedles for minimally invasive drug delivery. United States patent US 6,980,855. 2005 Dec 27.

Poole I, Bissell AJ, inventors; Voxar Limited, assignee. Classifying voxels in a medical image. United Kingdom patent GB 2 416 944. 2006 Feb 8. 39 p.

*Ссылки на интернет-источники*

Complementary/Integrative Medicine [Internet]. Houston: University of Texas, M. D. Anderson Cancer Center; c2007 [cited 2007 Feb 21]. Available from: <http://www.mdanderson.org/departments/CIMER/>.

Hooper JF. Psychiatry & the Law: Forensic Psychiatric Resource Page [Internet]. Tuscaloosa (AL): University of Alabama, Department of Psychiatry and Neurology; 1999 Jan 1 [updated 2006 Jul 8; cited 2007 Feb 23]. Available from: <http://bama.ua.edu/~jhooper/>.

Polgreen PM, Diekema DJ, Vandenberg J, Wiblin RT, Chen YY, David S, Rasmus D, Gerdtz N, Ross A, Katz L, Herwaldt LA. Risk factors for groin wound infection after femoral artery catheterization: a case-control study. Infect Control Hosp Epidemiol [Internet]. 2006 Jan [cited 2007 Jan 5];27(1):34-7. Available from: <http://www.journals.uchicago.edu/ICHE/journal/issues/v27n1/2004069/2004069.web.pdf>

Richardson ML. Approaches to differential diagnosis in musculoskeletal imaging [Internet]. Version 2.0. Seattle (WA): University of Washington School of Medicine; c2000 [revised 2001 Oct 1; cited 2006 Nov 1]. Available from: <http://www.rad.washington.edu/mskbook/index.html>

13. Второй список литературы (References) полностью соответствует первому списку литературы. При этом в библиографических источниках на русском языке фамилии и инициалы авторов, а также название журнала и издания должны быть транслитерированы. Название работы (если требуется) переводится на английский язык и/или транслитерируется. Иностранные библиографические источники из первого списка полностью повторяются во втором списке. Более подробно правила представления литературных источников во втором списке представлены ниже.

**Примеры:**

*Книги (фамилия и инициалы автора транслитерируются, название, место издания и название издательства переводится на английский язык)*

Lobzin Yu.V., Uskov A.N., Yushchuk N.D. Ixodes tick-borne borreliosis (etiology, epidemiology, clinical manifestations, diagnosis, treatment and prevention): Guidelines for Physicians. Moscow; 2007 (in Russian).

*Из журналов (фамилия и инициалы автора транслитерируются, название статьи не приводится, название журнала транслитерируется)*

Kondrashin A.V. Meditsinskaya parazitologiya i parazitarnyye bolezni. 2012; 3: 61-3 (in Russian).

*Диссертация (фамилия и инициалы автора транслитерируются, название диссертации транслитерируется, дается перевод названия на*

*английский язык, выходные данные транслитерируются)*

Popov A.F. Tropicheskaya malyariya u neimunnykh lits (diagnostika, patogenez, lecheniye, profilaktika) [Tropical malaria in non-immune individuals (diagnosis, pathogenesis, treatment, prevention)] [dissertation]. Moscow (Russia): Sechenov Moscow Medical Academy; 2000. 236 p (in Russian).

*Патенты (фамилия и инициалы авторов, название транслитерируются)*

Bazhenov A.N., Ilyushina L.V., Plesovskaya I.V., inventors; Bazhenov AN, Ilyushina LV, Plesovskaya IV, assignee. Metodika lecheniia pri revmatoidnom artrite. Russian Federation patent RU 2268734; 2006 Jan 27 (in Russian).

*Из сборника конференций (тезисы) (фамилия и инициалы автора транслитерируются, название тезисов транслитерируется и дается перевод названия на английский язык, выходные данные конференции транслитерируются и дается перевод названия на английский язык)*

Kiryushenkova VV, Kiryushenkova SV, Khramov MM, et al. Mikrobiologicheskii monitoring vozбудiteley ostrykh kishechnykh infektsiy u vzroslykh g. Smolenska [Microbiological monitoring of pathogens of acute intestinal infections in adults in Smolensk ]. In: Materialy mezhdunarodnogo Yevro-aziatskogo kongressa po infektsionnym bolezniam [International Euro-Asian Congress on Infectious Diseases]. Vol.1. Vitebsk; 2008. p. 53. (in Russian).

Boetsch G. Le temps du malheur: les representations artistiques de l'epidemie. [Tragic times: artistic representations of the epidemic]. In: Guerci A, editor. La cura delle malattie: itinerari storici [Treating illnesses: historical routes]. 3rd Colloquio Europeo di Etnofarmacologia; 1st Conferenza Internazionale di Antropologia e Storia della Salute e delle Malattie [3rd European Colloquium on Ethnopharmacology; 1st International Conference on Anthropology and History of Health and Disease]; 1996 May 29-Jun 2; Genoa, Italy. Genoa (Italy): Erga Edizione; 1998. p. 22-32. (in French).

Ответственность за правильность изложения библиографических данных возлагается на автора.

Статьи направляются по адресу: 197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 9, Редакция «Журнала инфектологии» и по e-mail: [gusevden-70@mail.ru](mailto: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).