

Клиническая инфектология и паразитология

МЕЖДУНАРОДНЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
ЖУРНАЛ

2023, том 12, № 1

Clinical Infectology and Parasitology
International Scientific Journal

2023 Volume 12 Number 1



ISSN 2306-8787 (print)
ISSN 2414-360X (online)



9 772306 1878003



ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ
ИЗДАНИЯ

ИБУКЛИН® ЭКСПРЕСС

новая форма выпуска*

КОМБИНИРОВАННЫЙ ЭФФЕКТ

ибупрофен



парацетамол

ОДНОВРЕМЕННОЕ ВЫСВОБОЖДЕНИЕ



Отпуск без рецепта

постановление МЗ РБ №27 от 09.02.2023

Dr Reddy's

Не рекомендуется использовать больше 3 дней. Противопоказан детям до 18 лет и при беременности. Производитель: Д-р Редди'с Лабораторис ЛТД., 8-2-337, Род №3, Баньяра Хиллс, Хайдерабад, Индия. РУ № 11093/22 от 11.03.2022. Представительство компании «Dr.Reddy's Laboratories Limited» (Индия) в РБ, 220035, Минск, ул. Тимирязева 72, 22-53. BY-IBU-6-0223

ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ. РЕКЛАМА. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ И (ИЛИ) ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ С ВРАЧОМ. ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ И НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ.

*Новая лекарственная форма в виде порошка
Ибуклин Экспресс (РУ № 11093/22 от 11.03.2022).

Мегасеф

Цефуроксим

Цефалоспорины II поколения в 2-х формах выпуска

СТАРТ терапии — СТОП инфекции!



инъекции 750 мг/ флакон
+ ампула вода для инъекций 6 мл



таблетки 500 мг № 10
в форме пролекарства



Идеальная ступенчатая терапия¹

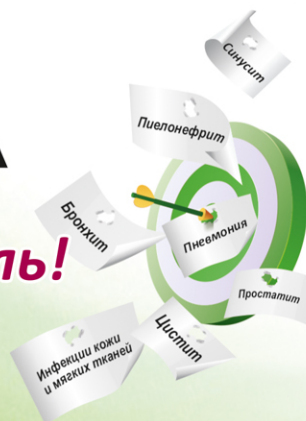
1 - https://www.rceth.by/NDfiles/instr/8619_08_12_16_17_s.pdf, www.rceth.by/NDfiles/instr/8818_08_13_16_17_22_s.pdf

Применяется при беременности и в период лактации, если польза превышает потенциальный риск.

Лебел

Левифлоксацин

Быстро и точно в цель!



**500 мг
7 / 10 таблеток**



**750 мг
7 / 10 таблеток**



- Респираторный фторхинолон
- Высокая концентрация в мочеполовой системе
- Широкий спектр действия
- Проникает внутрь клеток
- Снижает образование биопленок³
- Бактерицидное действие
- Биодоступность 99%

При беременности и в период лактации противопоказан

2 https://rceth.by/NDfiles/instr/9037_09_11_14_15_17_19_21_s.pdf

3 Brown et al., 1988; Hoyle and Costerton, 1991; Ashby et al., 1994; Costerton et al., 1995; Koenig et al., 1995; Stewart, 1996; Lewis, 2001; Mah & O'Toole, 2001

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ.

На правах рекламы. Имеются противопоказания и нежелательные реакции.

За дополнительной информацией обращайтесь в АО «NOBEL ILAC SANAYII VE TICARET ANONIM SIRKETI» по адресу: ул. Парниковая, 57 А, 220076, Минск, Республика Беларусь
тел.(факс): +375 17 303 15 99, e-mail: nobel@nobel.by

www.nobel.by



Клиническая инфектология и паразитология

МЕЖДУНАРОДНЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
ЖУРНАЛ

infecto.recipe.by

2023, том 12, № 1

Основан в 2012 г.

Журнал зарегистрирован

Министерством информации Республики Беларусь.

Свидетельство № 1619 от 19.04.2013 г.

Учредитель:

УП «Профессиональные издания»

Редакция:

Директор Евтушенко Л.А.

Заместитель главного редактора Дроздов Ю.В.

Руководитель службы рекламы и маркетинга Коваль М.А.

Технический редактор Каулькин С.В.

220049, ул. Кнорина, 17, г. Минск, Республика Беларусь.

Тел.: (017) 322-16-77, 322-16-78,

www.recipe.by,

e-mail: infecto@recipe.by

© «Клиническая инфектология и паразитология»

При перепечатке материалов

ссылка на журнал обязательна.

Периодичность выхода – один раз в три месяца.

Тираж 800 экз. (Беларусь)

Заказ... ..

Цена свободная.

Подписано в печать: 31.03.2023 г.

Отпечатано в типографии

Производственное дочернее унитарное предприятие

«Типография Федерации профсоюзов Беларуси».

Свидетельство о государственной регистрации издателя,

изготовителя, распространителя печатных изданий

№2/18 от 26.11.2013.

пл. Свободы, 23-103, г. Минск. ЛП №02330/54 от 12.08.2013.

Подписка:

В каталоге РУП «Белпочта» (Беларусь):

индивидуальный индекс – 00084;

ведомственный индекс – 000842.

В электронных каталогах на сайтах агентств:

ООО «Прессинформ», ООО «Криэйтив Сервис Бэнд»,

ООО «Екатеринбург-ОПТ», ООО «Глобалпресс».

По вопросам приобретения журнала обращайтесь в редакцию.

Электронная версия журнала доступна

на сайте infecto.recipe.by,

в Научной электронной библиотеке eLibrary.ru,

в базе данных East View,

в электронной библиотечной системе IPRbooks.

Ответственность за точность приведенных фактов,

цитат, собственных имен и прочих сведений,

а также за разглашение закрытой информации несут авторы.

Редакция может публиковать статьи

в порядке обсуждения,

не разделяя точки зрения автора.

Ответственность за содержание рекламных материалов

и публикаций с пометкой «На правах рекламы» несут

рекламодатели.

Главный редактор

Карпов Игорь Александрович, член-корреспондент

Национальной академии наук Беларуси, д.м.н., профессор, Бе-

лорусский государственный медицинский университет (Минск)

Редакционный совет:

Горбич Ю.Л., к.м.н., доц., Белорусская медицинская академия
последипломного образования (Минск)

Жаворонок С.В., д.м.н., проф., Белорусский государственный
медицинский университет (Минск)

Ключарева А.А., д.м.н., проф., Белорусская медицинская акаде-
мия последипломного образования (Минск)

Кулжанова Ш.А., д.м.н., доц., Медицинский университет Астана
(Астана, Казахстан)

Лукашик С.П., д.м.н., доц., Белорусский государственный
медицинский университет (Минск)

Семенов В.М., д.м.н., проф., Витебский государственный ордена

Дружбы народов медицинский университет (Витебск)

Топальский Д.В., д.м.н., Гомельский государственный
медицинский университет (Гомель)

Редакционная коллегия:

Данилов Д.Е., д.м.н., проф., Белорусский государственный
медицинский университет (Минск)

Матиевская Н.В., д.м.н., проф., Гродненский государственный
медицинский университет (Гродно)

Стома И.О., д.м.н., доц., Гомельский государственный медицин-
ский университет (Гомель)

Нерсесов А.В., д.м.н., проф., Казахский национальный
медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова (Алматы,
Казахстан)

Утепбергенова Г.А., д.м.н., проф., Казахстанская медицинская
академия (Шымкент, Казахстан)

Цыркунов В.М., д.м.н., проф., Гродненский медицинский госу-
дарственный университет (Гродно)

Рецензируемое издание

Журнал включен в базы данных РИНЦ,

Ulrich's Periodicals Directory, EBSCO, CNKI.

Входит в Перечень научных изданий Республики Беларусь для
опубликования результатов диссертационных исследований
(решение коллегии ВАК от 27.06.2013, протокол № 15/3).

© УП «Профессиональные издания», 2023

© Оформление и дизайн УП «Профессиональные издания», 2023

НА ПЕРВУЮ

НА СЛЕДУЮЩУЮ

НА ПРЕДЫДУЩУЮ

К СОДЕРЖАНИЮ

International Scientific Journal

CLINICAL INFECTOLOGY AND PARASITOLOGY

KLINICHESKAJA INFEKTOLOGIJA I PARAZITOLOGIJA

infecto.recipe.by

2023 Volume 12 Number 1

Founded in 2012

The journal is registered by The Ministry of information
of the Republic of Belarus
Certificate No 1619 from 19.04.2013 r.
Founding member:
UE "Professional Editions"

Magazine staff:

Director Evtushenko L.

Deputy chief editor Drozdov Yu.

Head of advertising and marketing Koval M.

Technical editor Kaulkin S.

220049, Minsk, Knorin str., 17, Republic of Belarus.

Phone: (017) 322-16-78, 322-16-77,

www.recipe.by,

e-mail: infecto@recipe.by

© "Clinical infectology and parasitology"

When reprinting the of materials reference
to the journal is required.

Frequency of issue: 1 time in a quarter.

Circulation is 800 copies (Belarus).

Order.

Price free

Sent for the press 31.03.2023.

Printed in printing house

Subscription:

In the Republican unitary enterprise «Belposhta»:
individual index – 00084; departmental index – 000842.

In the electronic catalogs on web-sites of agencies:

"Pressinform" LLC, "Kriieitiv Servis Bend" LLC,

"Ekaterinburg-OPT" LLC, "Globalpress" LLC.

For information about purchasing please contact any
of our company office.

The electronic version of the journal is available

on infecto.recipe.by,

on the Scientific electronic library elibrary.ru,

in the East View database,

in the electronic library system IPRbooks.

Authors are responsible for the accuracy of the facts, quotes,
names and other information, and for disclosure of the
indicated information.

Editors can publish articles in order of discussion
without sharing the author's opinion.

Responsibility for the content of advertising materials and
publications with the mark "On the Rights of Advertising" are
advertisers.

Editor-In-Chief

Igor A. Karpov, Corresponding Member of the National
Academy of Sciences of Belarus, Doctor of Medical Sciences,
Professor, Belarusian State Medical University (Minsk)

Editorial council:

Yuriy L. Gorbich, Candidate of Medical Sciences, Associate
Professor, Belarusian Medical Academy of Postgraduate
Education (Minsk)

Anna A. Klyuchareva, Doctor of Medical Sciences, Professor,
Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education (Minsk)

Sholpan A. Kulzhanova, Doctor of Medical Sciences, Associate
Professor, Medical University of Astana (Astana, Kazakhstan)

Svetlana P. Lukashik, Doctor of Medical Sciences, Associate
Professor, Belarusian State Medical University (Minsk)

Vladimir M. Semenov, Doctor of Medical Sciences, Professor,
Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University
(Vitebsk)

Dmitry V. Topalsky, Doctor of Medical Sciences, Gomel State
Medical University (Gomel)

Sergei V. Zhavoronok, Doctor of Medical Sciences, Professor,
Belarusian State Medical University (Minsk)

Editorial Board:

Dmitry Y. Danilov, Doctor of Medical Sciences, Professor,
Belarusian State Medical University (Minsk)

Natalia V. Matsiyevskaya, Doctor of Medical Sciences,
Professor, Grodno State Medical University (Grodno)

Alexandr V. Nersesov, Doctor of Medical Sciences, Professor,
Asfendiyarov Kazakh National Medical University (Almaty,
Kazakhstan)

Igor O. Stoma, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor,
Gomel State Medical University (Gomel)

Vladimir M. Tsyrukunov, Doctor of Medical Sciences, Professor,
Grodno State Medical University (Grodno)

Gulmira A. Utepbergenova, Doctor of Medical Sciences,
Professor, Kazakhstan Medical Academy (Shymkent,
Kazakhstan)

Peer-reviewed publication

The journal is included in the databases RSCI,
Ulrich's Periodicals Directory, EBSCO, CNKI.

The journal is included into a List of scientific publications
of the Republic of Belarus for the publication of the results
of the dissertation research. HCC board decision of 27.06.2013
(protocol № 15/3).

Циклоферон – три эффекта, проверенные временем

при вирусных и бактериальных инфекциях*

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:

У взрослых в комплексной терапии:

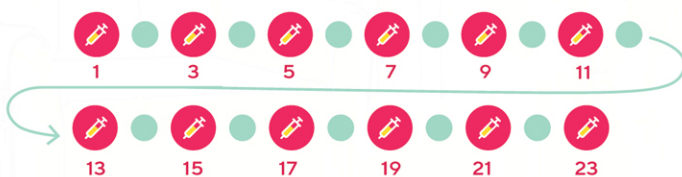
- герпеса и цитомегаловирусной инфекции
- хламидийных инфекций
- вторичных иммунодефицитов, ассоциированных с острыми и хроническими бактериальными и грибковыми инфекциями

У детей в комплексной терапии:

- герпетической инфекции

СХЕМА ПРИМЕНЕНИЯ:

Дни инъекций:



Внутривенно/внутримышечно. 1 раз в сутки, через день.
Продолжительность курса лечения от 5 до 12 инъекций

ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ.

Реклама. Имеются противопоказания и нежелательные реакции. Противопоказан при беременности.

ЦИКЛОФЕРОН® р-р Р/У 2801/97/03/08/13/16/18 от 28.12.2018.

Производитель: ООО "НТФФ Полисан". Представительство в Республике Беларусь:

г. Минск, 4-й пер. Кольцова, д.51, офис 222.

Тел.: +37517270 47 41



*www.polysan.ru

Оригинальные исследования

*Бонда Н.А., Карпова Е.В.,
Тапальский Д.В., Стома И.О.*
Система микробиологического
мониторинга для оценки
антибиотикорезистентности
возбудителей инфекций
кровотока и ее генетических
детерминант 6

*Ярмухамедова Н.А.,
Хаджиметов А.А., Ризаев Ж.А.*
Особенности хронических
вирусных инфекций с
сочетанным поражением
желудочно-кишечного тракта у
спортсменов-подростков 17

Коронавирусная инфекция COVID-19

*Анисько Л.А., Литвинчук Д.В.,
Сильванович Е.А., Карпов И.А.*
Лабораторные предикторы
тяжелого течения и летального
исхода коронавирусной
инфекции COVID-19..... 25

*Родина Е.В., Корженевская Н.И.,
Гавриленко Д.И., Корженевский Ж.Э.,
Кадочкина Н.Г.*
Некоторые особенности
инфекционного эндокардита в
период пандемии
COVID-19-инфекции 33

Потапова Т.В., Ермоленко К.Д.
Клинико-лабораторная
характеристика антибиотик-
ассоциированной диареи
в период пандемии COVID-19..... 42

*Тумаш О.Л., Карамышев А.М.,
Говор В.А., Бортновская Е.П.*
Патогенетическая терапия
цитокинового шторма
при COVID-19 50

Актуально

*Бабаева Б.А., Талышлы З.С.,
Гасангулиева Г.М., Алиева У.А.,
Велиева К.Т.*
Роль короткоцепочечных
жирных кислот
в прогнозировании течения
вирусных диарей
у детей первого года жизни 61

Клинический случай

*Сергиенко Е.Н., Романова О.Н.,
Астапов А.А., Ключарева А.А.,
Федорова И.В., Стрижак М.И.,
Лисицкая Т.И., Шедиков О.Ф.,
Кашкан А.М.*
Столбняк у невакцинированного
ребенка: клинический случай 68

Практикующему врачу

*Будрицкий А.М., Серёгина В.А.,
Правада Н.С., Левянюкова А.Л.*
Иммунодиагностика
туберкулеза: преимущества
и недостатки 76

Original Research

Bonda N., Karpova E., Tapalski D., Stoma I.
Microbiological Monitoring
System for Assessing the Antibiotic
Resistance of Pathogens of
Bloodstream Infections and its
Genetic Determinants 7

*Yarmukhamedova N.,
Khadjimetov A., Rizaev J.*
Features of Chronic Viral Infections
with Combined Gastrointestinal
Tract Damage in Adolescent Athletes... 17

Coronavirus Infection COVID-19

*Anisko L., Litvinchuk D.,
Silvanovich K., Karpov I.*
Laboratory Predictors of Severe
Course and Fatal Outcome
of COVID-19 Coronavirus Infection..... 25

*Rodzina A., Karzhaneuskaya N.,
Haurylenka D., Karzhaneuski Z.,
Kadotchkina N.*
Some Features of Infectious
Endocarditis during the Pandemic
COVID-19 Infection 34

Potapova T., Ermolenko K.
Clinical and Laboratory
Characteristics of Antibiotics
Associated Diarrhea During
the COVID-19 Pandemic 43

*Oksana L. Tumash, Andrei M.
Karamyshau, Violetta A. Hovar,
Elena P. Bortnovskaya*
Pathogenetic Therapy of Cytokine
Storm in COVID-19..... 51

Actual

*Bayaz A. Babayeva, Zahira S.
Talyshly, Gulyara M. Gasanguliyeva,
Ulviya A. Aliyeva, Kamalya T. Veliyeva*
The Role of Short Chain Fatty Acids
in Predicting the Course of Viral
Diarrhea in Infants..... 62

Clinical Case

*Serhiyenka E., Romanova O.,
Astapov A., Klyuchareva A.,
Fedorova I., Strizhak M., Lisitskaya T.,
Shedikov O., Kashkan A.*
Tetanus in an Unvaccinated Child:
a Clinical Case 69

Practitioner

*Budritsky A., Seregina V.,
Pravada N., Levyankova A.*
Immunodiagnosis of Tuberculosis:
Advantages and Disadvantages 77

Уважаемые коллеги!

В связи с известными обстоятельствами произошли изменения в составе редакционного совета и коллегии нашего журнала. Единодушным является решение прежнего и нынешнего состава редакции о целесообразности продолжения издания международного научно-практического журнала «Клиническая инфектология и паразитология».

Инфекции не знают границ, и, только объединив наши усилия, можно достигнуть успехов в борьбе с ними. Мы переживаем сложный период и все равно помним, что инфекционисты всегда отличались высокой коллегиальностью и взаимной поддержкой. Поэтому хочу выразить уверенность в том, что наше профессиональное единство выдержит и это испытание, а в будущем уважаемые коллеги примут на себя оставленные ими обязанности. Мы же постараемся поддерживать высокий авторитет журнала, освещая основные проблемы, связанные с инфекционными заболеваниями.

Карпов Игорь Александрович,
член-корреспондент Национальной академии
наук Беларуси, доктор медицинских наук,
профессор, заведующий кафедрой
инфекционных болезней УО «БГМУ»





Бонда Н.А.^{1,2} ✉, Карпова Е.В.¹, Тапальский Д.В.¹, Стома И.О.¹

¹ Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Беларусь

² Гомельский областной центр гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья, Гомель, Беларусь

Система микробиологического мониторинга для оценки антибиотикорезистентности возбудителей инфекций кровотока и ее генетических детерминант

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Бонда Н.А. – сбор материала, обработка результатов, статистический анализ, написание статьи; Карпова Е.В. – сбор материала, редактирование статьи; Тапальский Д.В. – дизайн исследования, обработка результатов, редактирование статьи; Стома И.О. – дизайн исследования, редактирование статьи.

Подана: 21.03.2023

Принята: 27.03.2023

Контакты: bondana8448@gmail.com

Резюме

Цель исследования. С использованием созданной системы надзора за антибиотикорезистентностью определить генетические детерминанты антибиотикорезистентности грамотрицательных бактерий – возбудителей инфекций кровотока и оценить их этиологическое значение в период пандемии COVID-19.

Материалы и методы. Из выделенных положительных гемокультур отобрано 249 штаммов грамотрицательных бактерий с множественной или экстремальной антибиотикорезистентностью. Критерием включения в исследование являлось наличие устойчивости к карбапенемам (имипенему и/или меропенему). Детекция генов карбапенемаз выполнена методом ПЦР в режиме реального времени для 135 множественно- и экстремально-антибиотикорезистентных штаммов *Klebsiella pneumoniae*, 91 штамма *Acinetobacter baumannii* и 23 штаммов *Pseudomonas aeruginosa*. Проведен сравнительный анализ этиологической структуры и профилей резистентности 176 инвазивных изолятов, выделенных при исследовании крови на стерильность в условиях пандемии COVID-19. Контрольную группу составил 171 изолят положительных гемокультур, изученных до пандемии COVID-19 в 2019 году.

Результаты и обсуждение. В этиологической структуре инфекций кровотока в период пандемии COVID-19 отмечено увеличение частоты выделения грамотрицательных бактерий. Выделенные в период пандемии из крови штаммы *K. pneumoniae*, *A. baumannii*, *P. aeruginosa* демонстрировали рост резистентности к основным антимикробным препаратам. Продукция карбапенемаз выявлена у 21,7% штаммов *P. aeruginosa* (МБЛ VIM), всех протестированных штаммов *A. baumannii* (OXA-23 у 3,3% изолятов, OXA-40 – у 96,7%), у 48,2% штаммов *K. pneumoniae* OXA-48, у 14,8% изолятов карбапенемазы KPC, у 32,6% металло-β-лактамаза NDM, еще 4,4% являлись копродукентами β-лактамаз OXA-48 и NDM. Разработанная лабораторная информационная система АРМ врача-бактериолога «Клиническая микробиология»

позволила увеличить оперативность и надежность обработки микробиологической информации.

Заключение. Показано преобладание в этиологической структуре инфекций кровотока в период пандемии COVID-19 штаммов *K. pneumoniae* (67,3%) и значительное увеличение у грамотрицательных бактерий устойчивости к большинству противомикробных лекарственных средств.

Ключевые слова: грамотрицательные бактерии, *K. pneumoniae*, *A. baumannii*, *P. aeruginosa*, инфекции кровотока, антибиотикорезистентность, карбапенемазы, микробиологический мониторинг

Bonda N.^{1,2}✉, Karpova E.¹, Tapalski D.¹, Stoma I.¹

¹ Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

² Gomel Regional Center for Hygiene, Epidemiology and Public Health, Gomel, Belarus

Microbiological Monitoring System for Assessing the Antibiotic Resistance of Pathogens of Bloodstream Infections and its Genetic Determinants

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Bonda N. – collection of material, processing of results, statistical analysis, writing an article; Karpova E. – collection of material, article editing; Tapalski D. – research design, processing of results, article editing; Stoma I. – research design, article editing.

Submitted: 21.03.2023

Accepted: 27.03.2023

Contacts: bondana8448@gmail.com

Abstract

Purpose of the study. To determine the genetic determinants of antibiotic resistance in Gram-negative bacteria that cause bloodstream infections and to assess their etiological significance during the COVID-19 pandemic using the established antibiotic resistance surveillance system.

Materials and methods. 249 strains of gram-negative bacteria with multi-drug and extensively-drug resistance were selected from isolated positive blood cultures. The criterion for inclusion in the study was the presence of carbapenems resistance (imipenem and/or meropenem). Detection of carbapenemase genes was performed by real-time PCR for 135 multi- and extensively-drug resistant *K. pneumoniae* strains, 91 *A. baumannii* strains and 23 *P. aeruginosa* strains. A comparative analysis of the etiological structure and resistance profiles of 176 invasive strains isolated in blood sterility testing during the COVID-19 pandemic was carried out. The control group consisted of 171 isolates of positive hemocultures studied before the COVID-19 pandemic in 2019.

Results and discussion. In the etiological structure of bloodstream infections during the COVID-19 pandemic, an increase in the frequency of isolation of gram-negative bacteria was noted. The *K. pneumoniae*, *A. baumannii*, *P. aeruginosa* strains isolated from the blood during the pandemic showed an increase in resistance to the main

antibiotics. Carbapenemase production was detected in 21.7% *P. aeruginosa* strains (MBL VIM), all tested *A. baumannii* strains (OXA-23 in 3.3% of isolates, OXA-40 in 96.7%). Among *K. pneumoniae* strains were: 48.2% OXA-48-producers, 14.8% KPC-producers, 32.6% of strains metallo- β -lactamase NDM producers. Another 4.4% were co-producers of β -lactamases OXA-48 and NDM. The developed laboratory information system AW of a bacteriologist "Clinical Microbiology" made it possible to increase the efficiency and reliability of processing microbiological information.

Conclusion. The predominance of *K. pneumoniae* strains in the etiological structure of bloodstream infections during the COVID-19 pandemic (67.3%) and a significant magnification in resistance to most antibiotics in gram-negative bacteria.

Keywords: gram-negative bacteria, *Klebsiella pneumoniae*, *A. baumannii*, *P. aeruginosa*, bloodstream infections, antibiotic resistance, carbapenemases, microbiological monitoring

■ ВВЕДЕНИЕ

K. pneumoniae, *A. baumannii* и *P. aeruginosa* относятся к наиболее распространенным и наиболее проблемным возбудителям инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП). По данным многоцентрового исследования антибиотикорезистентности возбудителей нозокомиальных инфекций МАРАФОН, проведенного в 2013–2014 гг. в 35 стационарах 22 городов Российской Федерации, эти 3 возбудителя суммарно занимают более 50% в этиологической структуре ИСМП и характеризуются устойчивостью к большинству антимикробных препаратов [1, 2].

По результатам 20-летнего многоцентрового эпидемиологического исследования антимикробного надзора SENTRY распространенность энтеробактерий (всех изолятов Enterobacteriaceae) с множественной лекарственной устойчивостью (MDR) увеличилась с 6,2% в 1997–2000 годах до 15,8% в 2013–2016 годах. Доля штаммов с MDR была наиболее высокой среди грамотрицательных неферментирующих бактерий (*P. aeruginosa* – 26,3% и комплекс *Acinetobacter baumannii* – 70,6%) [3].

Важной современной проблемой антибиотикотерапии инфекций, вызываемых этими микроорганизмами, является значительное увеличение устойчивости возбудителей к карбапенемам, связанное с продукцией приобретенных карбапенемаз. Для продуцентов карбапенемаз, кроме устойчивости практически ко всем β -лактамам, характерна ассоциированная устойчивость к антибиотикам других групп, особенно к аминогликозидам и фторхинолонам [4, 5]. Выявление продукции карбапенемаз, а также кодирующих их генов у возбудителей ИСМП являлось важной задачей многоцентровых эпидемиологических исследований. В рамках Европейской сети наблюдения за карбапенемазопродуцирующими энтеробактериями EuSCAPE в 2013–2014 гг. в 36 странах-участниках выявлен 2301 изолят *K. pneumoniae*, продуцирующий карбапенемазы KPC, NDM, OXA-48, VIM [6]. Ресурс AMRmap (онлайн-платформа анализа данных резистентности к антимикробным препаратам) содержит 901 запись о карбапенемазопродуцирующих изолятах *K. pneumoniae*, выделенных в 2011–2018 гг. в 26 городах Российской Федерации [7]. По данным международных сетей по надзору за устойчивостью к противомикробным препаратам EARS-Net и CAESAR, уровень резистентности инвазивных изолятов *K. pneumoniae*

к карбапенемам в 2018 году в Беларуси был самым высоким среди европейских стран и составил 78% нечувствительных штаммов [5, 8].

Пандемия COVID-19 повысила значимость проблемы распространения антибиотикорезистентных клинически значимых микроорганизмов в организациях здравоохранения. По данным, обобщенным в двух крупных метаанализах, распространенность бактериальных коинфекций и суперинфекций в период пандемии COVID-19 была наиболее высокой у пациентов, госпитализированных в отделения интенсивной терапии, и достигала 41% [9, 10]. Чаще других грамотрицательные бактерии выделялись у пациентов в критических состояниях с вентилятор-ассоциированными пневмониями и инфекциями кровотока. Распространенность всех изолятов Enterobacteriaceae, продуцирующих карбапенемазы и β -лактамазы расширенного спектра, в период пандемии COVID-19 была значительно выше, чем до нее [11, 12].

В современном мире проблема множественной лекарственной устойчивости микроорганизмов приобрела глобальный характер. Микроорганизмы с множественной и экстремальной антибиотикорезистентностью являются причиной возникновения тяжелых форм ИСМП, вызванных условно-патогенными микроорганизмами [13–16]. Нерациональная антибиотикотерапия увеличивает сроки госпитализации пациентов, что приводит к серьезным осложнениям и летальным исходам, нанося огромный экономический ущерб [14–17].

С целью определения микробного пейзажа организаций здравоохранения города Гомеля и Гомельской области, тенденций его изменения для своевременной оценки эпидемиологической обстановки и проведения эффективных профилактических и противоэпидемических мероприятий, разработки и внедрения более эффективных подходов к лечению инфекций, сдерживанию формирования и распространения устойчивости к антибактериальным препаратам во исполнение приказа Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 16.03.2012 № 292, а также приказа управления здравоохранения Гомельского облисполкома от 07.06.2012 № 589 специалистами Гомельского областного ЦГЭ и ОЗ проведена организационная работа по внедрению программы WHONET в организации здравоохранения города Гомеля и Гомельской области как элемента инфекционного контроля. С 2014 года в организациях здравоохранения Гомельской области активно проводится мониторинг антибиотикорезистентности клинически значимых микроорганизмов к антибактериальным препаратам с использованием программы WHONET.

Объектами исследования при проведении микробиологического мониторинга являются пациенты с инфекционными заболеваниями, вызванными патогенными и условно-патогенными бактериями, клинически значимые изоляты микроорганизмов, подлежащие мониторингованию. В систему надзора за антибиотикорезистентностью с использованием программы WHONET в Гомельской области включены микробиологические лаборатории 19 центров гигиены и эпидемиологии, в том числе Гомельский областной ЦГЭ и ОЗ, 5 областных стационаров (учреждения: «Гомельская областная клиническая больница», «Гомельская областная детская клиническая больница», «Гомельская областная туберкулезная клиническая больница», «Гомельская областная инфекционная клиническая больница», «Гомельский областной клинический кожно-венерологический диспансер»), 2 центральных районных больниц (УЗ «Мозырская ЦРБ», УЗ «Речицкая ЦРБ»).

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

С использованием созданной системы надзора за антибиотикорезистентностью определить генетические детерминанты антибиотикорезистентности грамотрицательных бактерий – возбудителей инфекций кровотока и оценить их этиологическое значение в период пандемии COVID-19.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На протяжении пятилетнего периода (2018–2022 гг.) на базе микробиологической лаборатории ГУ «Гомельский областной центр гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья» в ходе многоцентрового исследования было выделено 249 штаммов грамотрицательных бактерий с множественной (MDR) или экстремальной (XDR) устойчивостью к антибиотикам из крови пациентов, госпитализированных в организациях здравоохранения Гомеля и Гомельской области. В их числе 135 MDR- и XDR-штаммов *K. pneumoniae*, 91 MDR-штамм *A. baumannii* и 23 MDR- и XDR-штамма *P. aeruginosa*. Критерием включения в исследование являлось наличие устойчивости к карбапенемам (имипенему и/или меропенему), поскольку продукция карбапенем-гидролизующих ферментов является наиболее значимым маркером XDR. Детекция генов карбапенемаз выполнена методом ПЦР в режиме реального времени с использованием диагностических наборов «АмплиСенс MDR MBL-FL», «АмплиСенс MDR KPC/OXA-48-FL», «АмплиСенс MDR A.b.-OXA-FL» производства ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, г. Москва, Российская Федерация.

Дополнительно проведен сравнительный анализ этиологической структуры и профилей резистентности 176 инвазивных изолятов, выделенных при исследовании крови на стерильность в условиях пандемии COVID-19. Контрольную группу составил 171 изолят положительных гемокультур, изученных до пандемии COVID-19 в 2019 году.

Анализ микробиологической информации проводили с помощью программного обеспечения микробиологической лаборатории WHONET 2020 (ВОЗ, Женева), лабораторной информационной системы АРМ «Клиническая микробиология».

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Структурно-функциональная схема разработанной программы «Автоматизированное рабочее место (АРМ) «Клиническая микробиология» представлена на рис. 1.

Данные об образцах биоматериалов, доставляемых в микробиологическую лабораторию, и результаты их исследования вносятся в базу данных АРМ «Клиническая микробиология», ежедневно производится формирование базы данных, а также оперативная передача полученных результатов в формате pdf на электронные адреса организаций здравоохранения. Данные АРМ «Клиническая микробиология» ежемесячно автоматически пополняют базу программы WHONET. В базу программы WHONET Гомельского областного ЦГЭ и ОЗ ежемесячно собираются данные из всех микробиологических лабораторий области (из центров гигиены и эпидемиологии, а также организаций здравоохранения, в которых есть микробиологические лаборатории). Вся база данных программы по области ежеквартально направляется в Национальный референс-центр по надзору за антибиотикорезистентностью РНПЦ эпидемиологии и микробиологии. На каждой административной территории Гомельской

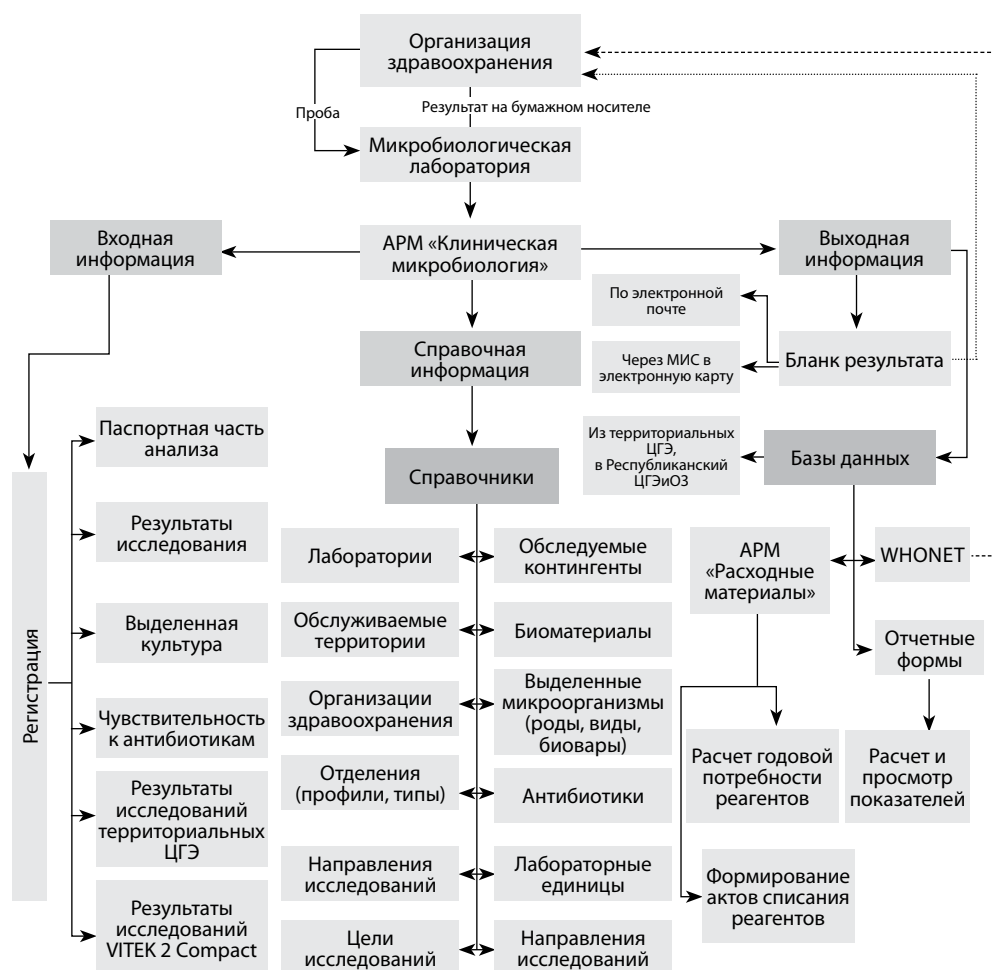


Рис. 1. Лабораторная информационная система АРМ врача-бактериолога «Клиническая микробиология»

Fig. 1. Laboratory information system AWP of a bacteriologist "Clinical Microbiology"

области программа инсталлирована в организациях здравоохранения, а также в центрах гигиены и эпидемиологии. Ежемесячно информация о резистентности микроорганизмов, выделяемых в микробиологических лабораториях центров гигиены и эпидемиологии (в формате компьютерной базы данных WHONET), представляется в организации здравоохранения. Анализ данных проводится ежеквартально врачами-эпидемиологами (помощниками врачей-эпидемиологов) центров гигиены и эпидемиологии и направляется в курируемые стационары. В стационарах области приказами по учреждению здравоохранения назначены ответственные лица (врачи, заместители главных врачей или заведующие отделениями), курирующие программу WHONET (рис. 2).

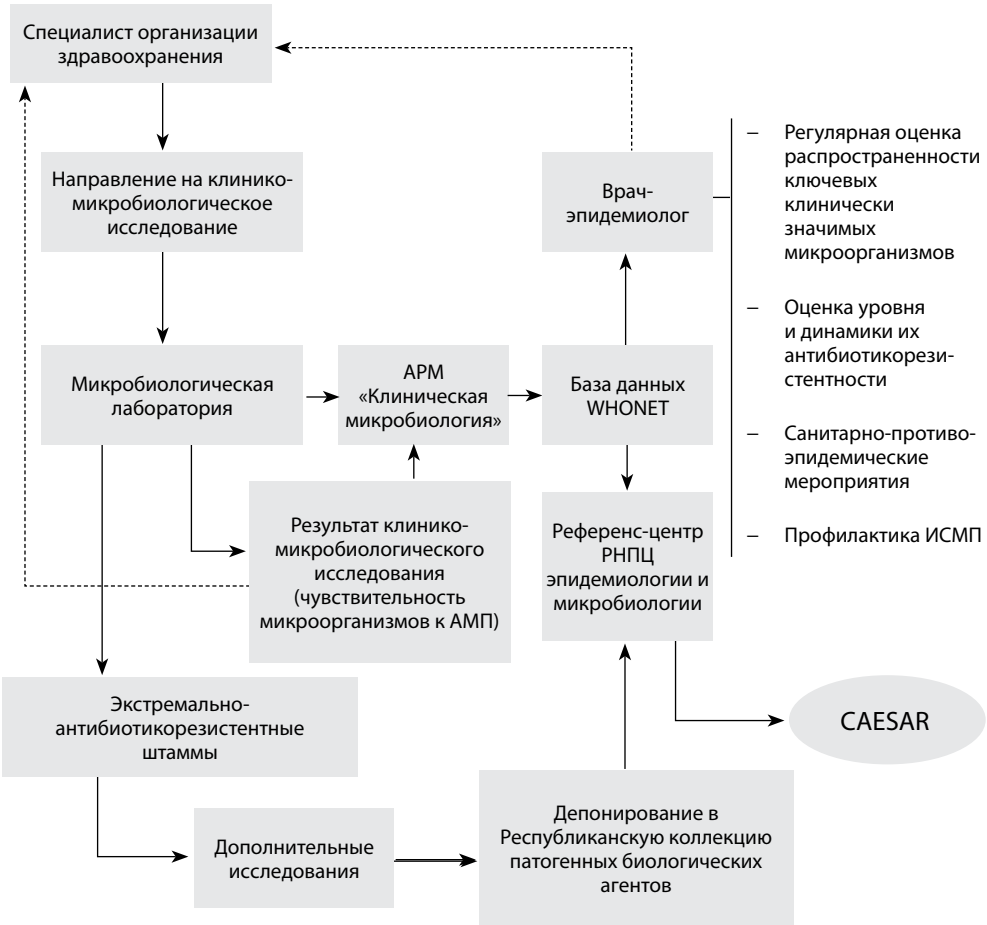


Рис. 2. Схема взаимодействия участников системы надзора за антибиотикорезистентностью Гомеля и Гомельской области
Fig. 2. Scheme of interaction between participants in the antibiotic resistance surveillance system of the city of Gomel and the Gomel region

При изучении с использованием разработанной системы надзора особенностей динамических изменений этиологической структуры и профилей резистентности госпитальных инвазивных изолятов установлено, что всего в качестве положительных гемокультур в 2020 году выделено 176 изолятов (в 2019 году – 171). Общая высеваемость в 2020 году составила 16,0% (в 2019 году – 11,05%, $p<0,05$).

В этиологической структуре инфекций кровотока в 2020 году отмечено увеличение частоты выделения грамотрицательных бактерий (*K. pneumoniae*, *E. coli*, *Proteus mirabilis*, *A. baumannii*, *P. aeruginosa*, *S. maltophilia*, *B. cepacia*, *S. paucimobilis*) в сравнении с 2019 годом – 44,3% и 35,1% соответственно ($p<0,01$). Среди грамотрицательных бактерий отмечено увеличение доли до 66,7% представителей семейства *Enterobacteriaceae* (*K. pneumoniae*, *E. coli*, *Proteus mirabilis*), в 2019 году частота их



выделения составила 55,0% ($p < 0,01$). Первое место по частоте выделения занимали штаммы *K. pneumoniae* – 67,3%. Частота выделения изолятов *K. pneumoniae* в общей структуре в 2020 г. увеличилась в 1,5 раза по сравнению с 2019 г. (19,9% и 12,9% соответственно, $p < 0,01$). Также отмечено увеличение выделения штаммов *P. aeruginosa* с 2,9% в 2019 году до 3,4% в 2020 году (рис. 3).

Следует отметить, что увеличение выделения в качестве положительных гемокультур штаммов *K. pneumoniae* на фоне пандемии COVID-19 может быть связано с их высокими уровнями антибиотикорезистентности, продукцией генов карбапенемаз, высокой вирулентностью. Возможно, вызванная вирусом SARS-CoV-2 иммуносупрессия способствует интенсивной колонизации высоковирулентными штаммами *K. pneumoniae* стерильных локусов.

В период пандемии новой коронавирусной инфекции выделенные инвазивные изоляты *K. pneumoniae*, *A. baumannii*, *P. aeruginosa* обладали наибольшим потенциалом антибиотикорезистентности в сравнении с периодом до пандемии COVID-19. Они также характеризуются высокой степенью адаптации к условиям существования в организациях здравоохранения. В табл. 1 представлена сравнительная антибиотикорезистентность клинически значимых грамотрицательных бактерий, выделенных из крови от пациентов организаций здравоохранения Гомеля в 2019 и 2020 гг., к скрининговым антибактериальным препаратам.

Выделенные на фоне пандемии COVID-19 штаммы *A. baumannii*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae* демонстрируют рост резистентности к основным антимикробным препаратам, формируя XDR. Устойчивость *A. baumannii*, *P. aeruginosa* к цефалоспорином III–IV поколения, карбапенемам, фторхинолонам, аминогликозидам достигла рубежа в 100%. Устойчивость *K. pneumoniae* к цефалоспорином III–IV поколения, карбапенемам превысила 92%, фторхинолонам, аминогликозидам – 84,0%.

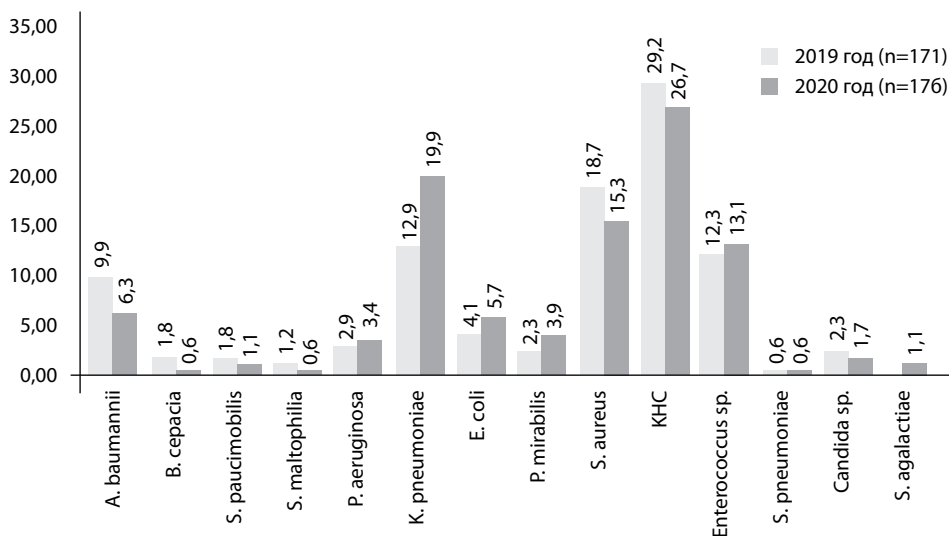


Рис. 3. Этиологическая структура инфекций кровотока в 2019–2020 гг. (частота выделения положительных гемокультур, %)

Fig. 3. Etiological structure of bloodstream infections in 2019–2020 (frequency of isolation of positive blood cultures, %)

Таблица 1
Уровень антибиотикорезистентности штаммов *K. pneumoniae*, *A. baumannii*, *P. aeruginosa* в 2019 и 2020 гг. (% нечувствительных штаммов)
Table 1
The level of antibiotic resistance of *K. pneumoniae*, *A. baumannii*, *P. aeruginosa* strains in 2019 and 2020 (% insensitive strains)

Антибиотик	K. pneumoniae		A. baumannii		P. aeruginosa	
	2019 год (n=22)	2020 год (n=35)	2019 год (n=12)	2020 год (n=15)	2019 год (n=5)	2020 год (n=6)
	%±SD	%±SD	%±SD	%±SD	%±SD	%±SD
Цефтриаксон	88,9±7,4	93,1±4,7	100,0±0,0	100,0±0,0	100,0±0,0	100,0±0,0
Цефтазидим	91,7±8,0	96,8±3,2	100,0±0,0	100,0±0,0	80,0±17,9	100,0±0,0
Цефотаксим	87,5±8,3	92,9±4,9	91,7±8,0	100,0±0,0	100,0±0,0	100,0±0,0
Цефепим	85,0±8,0	92,6±5,0	100,0±0,0	100,0±0,0	75,0±21,7	100,0±0,0
Цефоперазон/сульбактам	–	–	80,0±17,9	88,9±10,5	–	–
Имипенем	84,6±10,0	92,2±4,9	85,7±13,2	100,0±0,0	80,0±17,9	100,0±0,0
Меропенем	75,0±9,7	82,1±7,2	93,3±6,4	100,0±0,0	80,0±17,9	100,0±0,0
Гентамицин	61,5±13,5	72,0±9,0	70,0±14,5	90,0±9,5	75,0±21,7	100,0±0,0
Тобрамицин	78,6±11,0	84,6±7,3	66,7±19,3	90,0±9,5	60,0±21,9	100,0±0,0
Ципрофлоксацин	75,0±10,8	78,3±8,6	81,8±11,6	100,0±0,0	75,0±21,7	100,0±0,0
Левифлоксацин	77,3±8,9	84,0±7,3	80,0±12,7	100,0±0,0	75,0±21,7	100,0±0,0
Тетрациклин	68,2±9,9	76,0±8,2	63,6±14,5	72,7±13,4	100,0±0,0	100,0±0,0
Тигециклин	27,3±9,5	36,4±10,3	7,7±13,9	11,1±10,5	100,0±0,0	100,0±0,0
Колистин	19,0±8,6	26,1±9,2	8,3±8,0	9,1±8,7	9,1±21,7	40,0±21,9

Продукция карбапенемаз выявлена у 21,7% штаммов *P. aeruginosa* (МБЛ VIM), всех протестированных штаммов *A. baumannii* (ОХА-23 у 3,3% изолятов, ОХА-40 – у 96,7%), у 48,2% штаммов *K. pneumoniae* ОХА-48, у 14,8% изолятов карбапенемаза KPC, у 32,6% металло-β-лактамаза NDM, еще 4,4% являлись копродуцентами β-лактамаз ОХА-48 и NDM. Сведения о выявленных генах карбапенемаз представлены в табл. 2.

Таблица 2
Гены карбапенемаз экстремально-антибиотикорезистентных инвазивных изолятов *A. baumannii*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*
Table 2
Carbapenemase genes of extremely antibiotic-resistant invasive isolates of *A. baumannii*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*

β-лактамазы			K. pneumoniae (n=135)		A. baumannii (n=91)		P. aeruginosa (n=23)	
			n	%±SD	n	%±SD	n	%±SD
Сериновые	Класс А	KPC	20	14,8±3,1				
		OXA-48	65	48,2±4,3				
	Класс D	OXA-40			88	96,7±2,2		
		OXA-23			3	3,3±1,9		
Металло-β- лактамазы	Класс B	NDM	44	32,6±4,0				
		VIM					5	21,7±8,6
Копродукция нескольких карбапенемаз		OXA-48 + NDM	6	4,4±1,8				

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Показано, что экстремальная антибиотикорезистентность грамотрицательных бактерий (*K. pneumoniae*, *A. baumannii*, *P. aeruginosa*) ассоциирована с продукцией сериновых карбапенемаз. У 63,0% изолятов *K. pneumoniae* выявлены гены blaOXA-48 (48,2%), blaKPC (14,8%), только 32,6% изолятов продуцировали гены blaNDM, у 4,4% одновременно обнаружены гены blaOXA-48 и blaNDM. Все штаммы *A. baumannii* продуцировали OXA-карбапенемазы. Требуется внедрение адекватных мер инфекционного контроля, направленных на сдерживание распространения карбапенемазо-продуцирующих микроорганизмов в госпитальной среде.

В этиологической структуре инфекций кровотока в период пандемии COVID-19 штаммы *K. pneumoniae* занимали первое место по частоте выделения (67,3%) среди грамотрицательных бактерий. Выделенные в период пандемии из крови штаммы *K. pneumoniae*, *A. baumannii*, *P. aeruginosa* демонстрировали рост резистентности к основным противомикробным лекарственным средствам, формируя XDR.

На современном этапе совершенствование системы эпидемиологического надзора невозможно без практического применения лабораторных информационных систем, которые требуют постоянного улучшения методологии сбора данных, процесса обработки информации и представления итоговых результатов. Разработанная лабораторная информационная система АРМ врача-бактериолога «Клиническая микробиология» обеспечивает оперативную электронную передачу микробиологических заключений и позволяет получать доступ к результатам микробиологических исследований в каждой конкретной организации здравоохранения, а также к систематизированным, упорядоченным данным по микробному пейзажу и профилям антибиотикорезистентности микроорганизмов, циркулирующих в организациях здравоохранения на региональном уровне.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Sukhorukova M., Edelstein M., Skleenova E., Ivanchik N., Shek E., Dekhnich A., Kozlov R. Antimicrobial resistance of nosocomial *Acinetobacter* spp. isolates in Russia: results of multicenter epidemiological study «MARATHON» 2013–2014. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2017;19(1):42–48. (in Russian)
2. Sukhorukova M., Edelstein M., Skleenova E. Antibiotic resistance of nosocomial strains of Enterobacteriaceae in Russian hospitals: results of the multicenter epidemiological study "MARATHON" 2013–2014. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2017;19(1):49–56. (in Russian)
3. Diekema D.J., Hsueh P.R., Mendes R.E., Pfaller M.A., Rolston K.V. The Microbiology of Bloodstream Infection: 20-Year Trends from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2019;63(7):e00355-19. doi: 10.1128/AAC.00355-19
4. Ageevets V., Lazareva I., Sidorenko S. The problem of resistance to carbapenem antibiotics: distribution of carbapenemase in the world and Russia, epidemiology, diagnosis, treatment options. *Pharmateka*. 2015;307(14):9–16. (in Russian)
5. European Centre for Disease Prevention and Control. *Surveillance of antimicrobial resistance in Europe 2018*. Stockholm: ECDC; 2019.
6. Grundmann H., Glasner C., Albig B. Occurrence of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* in the European survey of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (EuSCAPE): a prospective, multinational study. *The Lancet. Infectious diseases*. 2017;17(2):153–163. doi: 10.1016/S1473-3099(16)30257-2
7. Kuzmenkov A., Trushin I., Avramenko A., Edelstein M., Dekhnich A., Kozlov R. AMRmap: AMRmap: an online platform for monitoring antibiotic resistance. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2017;19(2):84–90. (in Russian)
8. Central Asian and Eastern European surveillance of antimicrobial resistance. *Annual report 2019*. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2019.
9. Langford B.J., So M., Leung V., Raybardhan S., Lo J., Kan T. Predictors and microbiology of respiratory and bloodstream bacterial infection in patients with COVID-19: living rapid review update and meta-regression. *Clinical Microbiology and Infection*. 2022;28:491e501. doi: 10.1016/j.cmi.2021.11.008
10. Musuza J.S., Watson L., Parmasad V., Putman-Buehler N., Christensen L., Safdar N. Prevalence and outcomes of co-infection and superinfection with SARS-CoV-2 and other pathogens: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2021;16:e0251170. doi: 10.1371/journal.pone.0251170
11. Ippolito M., Misseri G., Catalisano G., Marino C. Ventilator-associated pneumonia in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Antibiotics (Basel)* 2021;10:545. doi: 10.3390/antibiotics10050545.

12. Fumagalli J., Panigada M., Klompas M., Berra L. Ventilator-associated pneumonia among SARS-CoV-2 acute respiratory distress syndrome patients. *Current Opinion in Critical Care*. 2022;28:74e82. doi: 10.1097/mcc.0000000000000908
13. Siegel J.D., Rhinehart E., Jackson M., Chiarello L., the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee Acknowledgement: The authors and HICPAC gratefully acknowledge Dr. Larry Strausbaugh for his many contributions and valued guidance in the preparation of this guideline. *Management of Multidrug-Resistant Organisms in Healthcare Settings*, 2006. Available at: http://www.cdc.gov/hicpac/mdro/mdro_0.html
14. O'Grady N., Alexander M., Burns L., Patchen D., Garland J., the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC) *Guidelines for the Prevention of Intravascular Catheter-Related Infections*, 2011. Available at: <http://www.cdc.gov/hicpac/bsi/bsi-guidelines-2011.html>
15. Ferri M., Ranucci E., Romagnoli P., Giaccone V. Antimicrobial resistance: A global emerging threat to public health systems. *Critical reviews in food science and nutrition*. 2017;57(13):2857–2876. doi: 10.1080/10408398.2015.1077192
16. Magiorakos A.P., Srinivasan A., Carey R.B., Carmeli Y., Falagas M.E. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2012;18(3):268–281. doi: 10.1111/j.1469-0691.2011.03570
17. Michael C.A., Dominey-Howes D., Labbate M. The antimicrobial resistance crisis: causes, consequences, and management. *Frontiers in public health*. 2014;2:145. doi: 10.3389/fpubh.2014.00145



<https://doi.org/10.34883/PI.2023.12.1.022>



Yarmukhamedova N. ✉, Khadjimetov A., Rizaev J.
Samarkand State Medical Institute, Samarkand, Uzbekistan

Features of Chronic Viral Infections with Combined Gastrointestinal Tract Damage in Adolescent Athletes

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 04.11.2022

Accepted: 27.03.2023

Contacts: nargiza_ya@inbox.ru

Abstract

Some aspects of combined damage to the respiratory and gastrointestinal tracts in chronic viral infections in adolescent athletes have been studied. 125 young athletes aged 11–17 years were examined. The PCR method was used to detect the virus, the enzyme immunoassay method for the determination of defensin, neopterin and cathelicidin in blood serum. It was revealed that in adolescent athletes, rotavirus is the predominant pathogen in the oral mucosa and gastrointestinal tract, and the most common combined lesion develops with enterovirus infection, as well as an increase in antimicrobial peptides in the blood serum.

Keywords: chronic viral infections, gastrointestinal tract damage, adolescent athletes

Ярмухамедова Н.А. ✉, Хаджиметов А.А., Ризаев Ж.А.
Самаркандский государственный медицинский институт, Самарканд, Узбекистан

Особенности хронических вирусных инфекций с сочетанным поражением желудочно-кишечного тракта у спортсменов-подростков

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 04.11.2022

Принята: 27.03.2023

Контакты: nargiza_ya@inbox.ru

Резюме

Изучены некоторые аспекты сочетанного поражения дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта при хронических вирусных инфекциях у спортсменов-подростков. Обследовано 125 юных спортсменов в возрасте 11–17 лет. Для обнаружения вируса использовали метод ПЦР, метод иммуноферментного анализа для определения дифенсина, неоптерина и кателицидина в сыворотке крови. Выявлено, что у спортсменов-подростков ротавирус является преобладающим возбудителем слизистой оболочки полости рта и желудочно-кишечного тракта, а наиболее частым сочетанным поражением является энтеровирусная инфекция, а также повышение антимикробных пептидов в сыворотке крови.

Ключевые слова: хронические вирусные инфекции, поражение желудочно-кишечного тракта, спортсмены-подростки

■ INTRODUCTION

According to literature sources, children suffering from repeated viral infections of the respiratory tract make up from 20% to 65% of the child population. Up to 80% of all cases of acute upper respiratory tract infections (URTIs) in children, they are caused by viral agents, bacteria are in second place with a significant lag. Recurrent respiratory infections can be caused by *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*, *Moraxella* (*Branhamella*) *catarrhalis*, *Haemophilus influenzae* bacteria (most commonly type b); viruses (mainly respiratory syncytial virus, influenza viruses, parainfluenza, adenoviruses); pathogens of the *Chlamydia* and *Mycoplasma* family and other agents. It should be noted that the leading ARI syndromes are catarrhal and hyperthermic, at the same time, symptoms of gastrointestinal tract (gastrointestinal tract) damage in the form of abdominal pain, dyspepsia and diarrhea often join the traditional clinical picture. This may be due to several reasons: the characteristics of the pathogen, combined infection with agents that are tropic to the respiratory system and gastrointestinal tract, as well as the side effect of drugs used in therapy.

Currently, about 200 viruses are known to be the causative agents of ARI and All. Almost every year, new viruses with special properties are discovered. In addition to the pathogens of ARI and All with selective damage to one system, viruses that cause combined lesions of both the respiratory and gastrointestinal tracts have recently attracted attention. In particular, with coronavirus infection, along with respiratory symptoms, 7.5% have vomiting, 10% have diarrhea. The problem of mixed infection is extremely relevant today, according to some data, up to 30% of All have a combined etiology.

It was found that with an increase in the number of acute respiratory viral infections, the frequency and spectrum of germinated microorganisms increases. It should be noted that the frequency of infections is affected by a whole complex of factors; an annual outbreak of influenza and flu-like diseases, which reduces immunological resistance and leads to secondary bacterial complications, mucociliary and surfactant system, features of the structure of the bronchi, delayed development of the immune system, social living conditions, as well as the composition of the microflora of the respiratory tract and gastrointestinal tract. At the same time, the mucous membrane of the upper respiratory tract and gastrointestinal tract, having lost its own immune protection, becomes vulnerable to bacterial pathogens that receive conditions for their reproduction and persistence, respiratory and intestinal dysbiosis is formed. In addition, pronounced violations of microbiocenosis, which reduce resistance to pathogenic pathogens and contribute to the violation of the integrity of the epithelial barrier, support a long-term inflammatory process and the development of chronic intoxication. In our opinion, dysbiotic changes in the respiratory and gastrointestinal tract of the tract cannot but have their negative impact on the functional properties of the respiratory and digestive organs, including the state of the water-salt balance, phospholipid composition of the mucosa, etc. With combined infection with intestinal

and respiratory viruses, there is a more severe course of the infectious process, mixed symptoms, and a high frequency of post-infectious viral and bacterial transmission. In the works of corresponding member of the Russian Academy of Sciences A.V. Gorelov, Doctor of Medical Sciences A.A. Ploskireva, Doctor of Medical Sciences N.H. Thakushinova, the spectrum of manifestations of rotavirus infection, including both gastrointestinal and respiratory symptoms, was studied, and the predominance of the latter during repeated infection was shown. So, the problem of acute infections of the respiratory and gastrointestinal tract of the tract is relevant and has a number of aspects. It should be noted that until recently, neither epidemiologists nor clinicians paid due attention to the problem of combined damage to various body systems in a number of infections. Given the lack of data in the literature on the impact of chronic viral infections with combined gastrointestinal tract damage in adolescent athletes, we believe that the study of these relationships in adolescents with recurrent respiratory diseases is of not only scientific but also practical interest. The purpose of this study was to evaluate some aspects of combined damage to the respiratory and gastrointestinal tracts in chronic viral infections in adolescent athletes.

■ MATERIALS AND METHODS

In order to identify biomedical and socio-hygienic factors affecting the health of children and adolescents involved in youth sports schools, 125 young athletes aged 11–17 years of Samarkand were surveyed and interviewed. This age is chosen because 11 years is the age at which sports specialization begins in many sports. The sample included children and teenagers who have been involved in sports for more than one year, performing at competitions, representing such sports as football, basketball, volleyball, tennis, table tennis, athletics. The material collection program provided for copying information from primary medical documentation. All data were entered into a specially developed "Map of the study of the morbidity of children and adolescents of children's and youth sports schools according to the data of the appeal". Diagnoses of ARI, All and their etiology were established on the basis of the clinical picture and laboratory (according to a complex of bacteriological, virological and immunological methods). To identify and determine the type of respiratory viruses in nasopharyngeal smears, the multiplex PCR method was used with hybridization-fluorescence detection of amplification products with a set of reagents "AmpliSens ARVI-screen-FL" (FBIS Central Research Institute of Epidemiology of Rospotrebnadzor, Russia). Polymerase chain reaction with real-time fluorescence detection (PCR-RV) for the presence of appropriate nucleic acids with a set of reagents "AmpliSens All-screen" (FBIS of the Central Research Institute of Epidemiology of Rospotrebnadzor, Russia) was used to detect a wide range of pathogens of viral All (adeno-, entero-, noro-, astro-, reoviruses). In order to identify bacterial pathogens of All, a bacteriological examination of the feces of all patients was carried out. Using the enzyme immunoassay, the quantitative content of defensin, neopterin and cathelicidin in the blood serum was determined by the kits of Biochemmak (Russia). Mathematical and statistical methods were used to process the data obtained at each stage of the study. Relative values, representativeness errors, and the reliability of differences in indicators according to the Student's criterion were calculated (the differences were considered reliable at $p < 0.05$).

■ RESULTS AND DISCUSSION

Currently, there is a hypothesis that SARS affect the composition of the microbiota of the upper respiratory tract, and the microbiota, in turn, also affects the susceptibility to SARS and their severity. Thus, it was shown that microbiota variants in children of the first year of life with a predominance of *Corynebacterium*, *Alloiococcus* (*Dolosigranulum*) and *Staphylococcus* are associated with a lower risk of developing acute respiratory viral infections, and microbiota variants with a predominance of *Moraxella*, *Streptococcus* and *Haemophilus* are at increased risk. However, the data on the study of microbiota and its relationship with ARVI are somewhat contradictory, which requires additional study.

In the course of the study in adolescent athletes, we identified the etiology of infectious lesions of the respiratory and gastrointestinal tract, in 78.4% of adolescent athletes. It should be noted that rhinovirus prevails in the structure of pathogens of chronic respiratory infection in adolescents, rotavirus and enterovirus predominate in the structure of acute intestinal infection, mixed infections were registered in 31.5% of children of this group. The revealed results allow us to consider this problem not only from the standpoint of polysystemic manifestations of individual infections, but also infectious polymorbidity. In-depth analysis of the etiological structure of pathogens of chronic respiratory infection, as well as intestinal infection showed that adenovirus is detected on average in 6.7% of athletes, rotavirus – in 79.6% of athletes, enterovirus – in 12.6% of adolescent athletes. It should be noted that the combined infections that often occur in the examined adolescents, which are combined with various chronic pathologies, which can cause exacerbation of chronic disease. At the same time, the severity of the gastrointestinal tract lesion was assessed by the presence and severity of exicosis, intoxication, temperature, prevalence of the lesion, duration of the main symptoms of the disease in days.

Analysis of the results showed that rotavirus is the most frequent causative agent of infections of the oral mucosa and gastrointestinal tract. At the same time, moderate symptoms are usually observed from the upper parts in the form of nasal congestion and runny nose, cough and pharyngeal hyperemia. The observed adenovirus infection was characterized by the predominance of gastrointestinal symptoms. It should be noted that one of the most frequent symptoms of adenovirus was flatulence.

In adolescent athletes, respiratory tract damage in case of infection of the oral mucosa and gastrointestinal tract occurred in the form of pharyngitis, rhinitis, rhinosinusitis and affected the severity of the course and the overall duration of the disease. A distinctive feature of the course of adenovirus infection in some adolescents was the development of conjunctivitis. From the data given, it follows that influenza, adenovirus infection and rotavirus infection are the most severe.

The most common complication of digestive tract infections is exicosis, which has occurred in almost a third of adolescents. At the same time, in 2.6% of cases in children against the background of gastrointestinal infection, a picture of an acute abdomen developed due to intussusception, acute mesadenitis, pancreatitis. It should be noted that 6.7% of adolescent athletes have a burdened allergic background. In the presence of this contingent of examined adolescents with gastroenterological pathology, anemia of chronic diseases was observed. Thus, the study of the microbiocenosis of the upper floor of the respiratory tract and its relationship with the functional activity of the respiratory organs in adolescent athletes exposed to frequent respiratory infectious diseases is of undoubted scientific and practical interest.

With regard to the purpose of our study, it is practically important to study respiratory tract dysbiosis against the background of viral intoxication, which do not reduce resistance to pathogenic pathogens and contribute to the violation of the integrity of the epithelial barrier, but also support the long-term inflammatory process and the development of chronic intoxication. In our opinion, dysbiotic changes in the respiratory tract cannot but have a negative impact on the functional properties of the respiratory organs, including the state of the endobronchial electrolyte balance, phospholipid composition of the superficially active lining of the lungs, and bronchial sensitivity.

The normal microflora of the oral mucosa is represented by a special ecological variety of streptococci and others colonize buccal epithelial cells, providing colonization resistance of the organism, that is, resistance to colonization by random, including pathogenic microorganisms for this ecological niche. Adolescents who had ARVI had the lowest rates of natural colonization of the buccal epithelium of normal flora. Moreover, they had colonization of the mucous membranes of the oral cavity with pathogenic flora, especially often *Staphylococcus aureus*. In turn, the bacterial carrier of *Staphylococcus aureus* affects the resistance of the host organism, which can lead to the development of diseases of a different etiology. Staphylococci have the ability to degrade immunoglobulins of various classes, deplete the complement system, lead to impaired functioning and cooperation of the immune response, the development of delayed hypersensitivity, disrupt the processes of phagocytosis, inhibit the activity of nonspecific resistance factors (lysozyme, DNase, RNase, muramidase and peroxidase), disrupt the processes of phagocytosis. This leads to a further decrease in the resistance of the organism and prolongation of the persistence of the pathogen.

The long-term existence of staphylococci in the body, distracting part of the reserves of specific and nonspecific resistance, is manifested by frequent and prolonged diseases, including respiratory organs, which is most pronounced in adolescence. In conditions when an organism or a microorganism is exposed to powerful factors (antibiotic therapy, prolonged psychoemotional stress, physical exertion, etc.), the macroorganism-microbiota subsystems can be disrupted, the connections connecting them are destroyed, and they can even enter a state of aggression.

As is known, the normal microbiota of the respiratory tract mucosa, which includes not only bacteria, but also viruses, fungi, archaea, plays an important role in maintaining homeostasis and protecting against infections. It helps to suppress the growth and reproduction of potentially pathogenic microorganisms. The microbiota also stimulates the synthesis of antimicrobial peptides and class A immunoglobulins, which is necessary for the realization of innate immunity.

The protective factors of the mucous membrane can be divided into mechanical, chemical and biological. The first should include the epithelial barrier itself, represented by ciliated epithelial cells connected by dense intercellular contacts. Mucociliary clearance and turbulent air flow during coughing and sneezing also play an important role in the mechanical cleansing of the mucous membrane of the respiratory tract. Chemical factors include lacrimal fluid enzymes (lysozyme) and antimicrobial peptides contained in mucus – α - and ρ -defensins, cathelicidin, lactoferrin, as well as secretory immunoglobulin A. In addition, lymphoid tissue associated with the mucous membrane – MALT (mucosa associated lymphoid tissue) actively participates in the protection of the mucous membrane of the respiratory tract. Immune cells are localized in the own plate of the

mucous membrane (lamina propria): dendritic cells, macrophages, T- and B-lymphocytes, eosinophils, mast cells, neutrophils.

The epithelium actively participates in immune reactions by actively transporting immunoglobulins to the lumen of the respiratory tract, as well as by interacting with immune cells. The respiratory epithelium synthesizes cytokines interacting with dendritic (anti-gene-presenting) cells, macrophages, eosinophils, neutrophils and T-lymphocytes.

Defensins are peptides with a wide spectrum of antimicrobial activity (antiviral, antibacterial, antifungal, antiprotozoal). Being the most common antimicrobial peptides in humans, defensins play an important role in providing innate immunity. p-Defensins also ensure the maintenance of a dynamic balance of the microbiota of the mucous membranes. Cathelicidin is synthesized by neutrophils, macrophages, epithelial cells in response to infection and not only has antimicrobial activity, but also induces cell apoptosis.

Neopterin is a protein synthesized by mononuclears and macrophages in response to their stimulation by gamma interferon. Gamma interferon is the so-called immune interferon type 2, the production of which is activated during cytotoxic effects – viral infections, mitogens, autoimmune reactions, etc. Bacterial infections, in which the immune response is realized through other mechanisms – antibody synthesis and acute phase reactions, are usually accompanied by an increase in the production of leukocyte alpha interferon (type 1) are not associated with an increase in serum concentrations of neopterin. The study of this peptide in the blood serum of adolescent athletes with chronic viral infection showed an increase in neopterin by an average of 3.6 times relative to the indicators of the comparison group. This is probably due to a hyperergic immune response and indicates a high activity of autoimmune processes triggered by virus antigens. Defensins are known to be cationic peptides whose biological role is to form ion channels in the membranes of pathogenic bacterial cells.

The system consists of alpha-defensins (99% of serum defensins) contained only in neutrophils (primary or azurophil granules) and involved in the destruction of a phagocytosed bacterial cell and released into the blood during neutrophil activation; beta-defensins found in the epithelium of the respiratory tract and intestines; and theta-defensins (encoded by the "silent gene"). Beta-defensins are 3 proteins, two of which are inducible and reflect the innate immunity of the mucous membranes. In this study, we found a significant increase in the serum concentration of defensins by an average of 5.3 times in athletes of adolescent age relative to the indicators of the comparison group. This picture reflects the intensity of the functioning of phagocytosis as a non-specific cellular immunity.

At the same time, the contribution of the autoimmune mechanism of increasing the concentration of defensins due to local autoimmune reactions is not excluded.

Cathelicidin is a cationic protein found in peroxidase-negative granules of neutrophils (secondary, specific), lymphocytes, monocytes, epithelial cells of the gastrointestinal tract

Concentration of endogenous antimicrobial peptides in the blood serum of adolescent athletes

Examined groups	Neopterin, nmol/l	Defensins, ngr/ml	Cathelicidin, ngr/ml
Comparison group	5.73±0.15	35.90±0.54	1.58±0.03
Main group	45.32±1.76*	187.36±3.91*	4.05±0.13*

Note: * differences relative to data of 1st group are significant P<0.05.

and lungs. It has a synergistic antibacterial effect with defensins against gram-positive, gram-negative bacteria, protozoa and fungi. In addition, its C-terminal fragment is able to bind to lipopolysaccharides of the bacterial wall, preventing the development of infectious-toxic shock and causing chemoattraction of neutrophils and monocytes to the focus of infection. In this study, as expected, we found a significant ($p < 0.05$) increase in the concentration of cathelicidin in adolescent athletes [1–41].

■ CONCLUSIONS

1. Rhinovirus prevails in the structure of pathogens of chronic respiratory viral infection in adolescents, rotavirus and enterovirus predominate in the structure of acute intestinal infection, mixed infections were registered in 31.5% of children of this group, which allows us to consider this problem not only from the standpoint of polysystemic manifestations of individual infections, but also infectious polymorbidity.
2. In adolescent athletes, the predominant pathogen in the oral mucosa and gastrointestinal tract is rotavirus, and the most common combined lesion develops with enterovirus infection.
3. The most frequent complication of infections of the digestive tract is exicosis, which occurred in almost a third of adolescents. At the same time, in 2.6% of cases, a picture of an acute abdomen developed in children against the background of a gastrointestinal infection.
4. The study of this peptide in the blood serum of adolescent athletes showed an increase in neopterin by an average of 3.6 times relative to the indicators of the comparison group, which is synthesized by mononuclears and macrophages in response to their stimulation by gamma interferon. Gamma interferon is a type 2 immune interferon, the production of which is activated during cytotoxic effects – viral infections.

■ REFERENCES

1. Aznabayeva L.F., Arefyeva N.A. Immune aspects of chronic tonsillitis. *Bulletin of Otolaryngology*. 2013; 4: 4–9.
2. Akulich I.I., Lopatin A.S. Treatment of acute and chronic pharyngitis with imudon. *The Attending Physician*. 2005; 9: 90–91. [In Russian].
3. Artsimovich N.G., Kornev A.V., Chugunov B.C., etc. Pharyngitis as one of the early symptoms of chronic fatigue syndrome and immune dysfunction. Materials of the All-Russian Symposium «Problems of immunology in otorhinolaryngology». St. Petersburg, 1994: 55–56.
4. Adeishvili P.S., Shamsheva O.V., Osipov G.A. Dysbiotic disorders of microbiocenosis of the mucous membranes of the oropharynx and their role in the etiopathogenesis of infectious mononucleosis. *Bulletin of RSMU*. 2013; 3: 44–47.
5. Andrianova I.V., Vakhrushev S.G., Kashirtseva I.A. et al. Investigation of the composition of the nasopharyngeal microbiota of children with chronic adenoiditis using the method of mass spectrometry by microbial markers. *Russian rhinology*. 2014; 1: 16–19.
6. Bykova V.P. Adenoid hyperplasia of the pharyngeal tonsil in children receiving immunomodulatory therapy. *Russian Society of Pathologists*. 2017; 56–57.
7. Vasyaeva A.A. Immunotherapy for chronic pharyngitis: indications. *RMZH*. 2010; 30: 112–118.
8. Hoffman V.R., Smirnov B.C. The state of the immune system in acute and chronic diseases of the ENT organs. In: Immunodeficiency states, ed. Smirnova B.C., Freidlin I.S. St. Petersburg, Folio. 2000; 163–187.
9. Grafskaya N.A., Portenko G.M., Strelets E.V. Treatment and secondary prevention of chronic pharyngitis taking into account pharyngeal microbiocenosis. Materials of the XVI Congress of Otorhinolaryngologists of the Russian Federation. Sochi. 2001; 356–358.
10. Dragomiretskiy V.D., Evchev F.D., Bazhora Yu.N. Indicators of local immunity of the oral mucosa of the pharynx in patients with chronic pharyngitis. *ZHUNGB*. 1989; 6: 21–23.
11. Egorov V.I. Clinical and immunobiological justification of the use of lysozyme in the treatment of chronic pharyngitis. Dissertation of the Doctor of Medical Sciences. St. Petersburg, 1996.
12. Egorov V.I. Features of the course of chronic pharyngitis in the elderly. Topical issues of diagnosis, treatment and rehabilitation of patients in a multidisciplinary hospital. 1993; 1: 70–71.
13. Magomedov M.M., Kryukov A.I., Uzdennikov A.A. Strepsils plus in the treatment of inflammatory diseases of the pharynx. *Bulletin of Otorhinolaryngology*. 1999; 1: 51–52.
14. Kanner E.V. Acute infections with combined damage to the respiratory and digestive systems: clinical and epidemiological features. *Remedium Privolzhye*. 2019; 4–5: 173.
15. Kanner E.V. What methods of prevention and treatment of antibiotic-associated diarrhea in children currently exist? *Medical advice*. 2020; 1: 177184.

16. Andrianova E.N., Snegireva N.Y., Ryvkin A.I. Cationic imbalance and bronchial hyperreactivity in children with respiratory dysbiosis. XVI National Congress on Respiratory Diseases : tr. congress.
17. Ozerskaya I.V., Geppe N.A., Malyavina U.S. The functional state of the ciliary epithelium of the upper respiratory tract in children with bronchial asthma. *Pediatrics*. 2017; 5(144): 16–20.
18. Ozerskaya I.V., Geppe N.A., Malyavina U.S. Features of respiratory epithelium in children with bronchial asthma and allergic rhinitis. *Doctor.Ru*. 2018; 11(155): 50–56.
19. Acute respiratory viral infection (ARVI) in children. Federal clinical guidelines for the provision of medical care to children with acute respiratory viral infections, 2018; 33–36.
20. Andrianova E.N., Ryvkin A.I., Snegireva N.Y. Respiratory dysbiosis and recurrence of infectious respiratory diseases in children. XVI National Congress on Respiratory Diseases : tr. congress. St. Petersburg, 2006, p. 97.
21. Palchun V.T., Luchikhin L.A., Kryukov A.I. *Inflammatory diseases of the pharynx*. M. GEOTAR-Media. 2007; 288 p.
22. Polyakova T.S. Etiopathogenesis and treatment of chronic pharyngitis. *Bulletin of Otolaryngology*. 2002; 4: 45–49.
23. Snimshchikova I.A., Agafonov B.V., Gostroy A.V. Clinical and diagnostic significance of the method of mass spectrometry of microbial markers in the recurrent course of chronic pharyngitis. *The attending physician*. 2018
24. Shaikhova H.E., Odilova A. Improvement of methods of treatment of patients with various forms of chronic pharyngitis. *A young scientist*. 2017; 3: 270–272.
25. Mishlanov V.Yu. Defensins and other antimicrobial peptides: the role of violations of the protein-synthesizing ability of neutrophils in the pathogenesis of respiratory diseases. *Pulmonology*. 2014; 3: 104–112.
26. Ganesan S., Comstock A.T., Sajjan U.S. Barrier function of airway tract epithelium. *Tissue Barriers*. 2013; 1: e24997.
27. Swindle E.J., Collins J.E., Davies D.E. Breakdown in epithelial barrier function in patients with asthma: Identification of novel therapeutic approaches. *J Allergy Clin Immunol*. 2009; 124: 23–34.
28. Defensins: Farming the Micro-biome for Homeostasis and Health. *Front Immunol*. 2019; 9: 3072.
29. Wilson S.S., Wiens M.E., Smith J.G. Antiviral Mechanisms of Human Defensins. *J Mol Biol*. 2013; 425(24): 4965–4980.
30. Hanshewa A.S., Jetteb M.E., Rosen S.P., Thibeault S.L. Integrating the microbiota of the respiratory tract with the unified airway model. *Respir Med*. 2017; 126: 68–74. DOI: 10.1016/j.rmed.2017.03.019
31. Grier A., McDavid A., Wang B., Qiu X., Java J., Bandyopadhyay S. et al. Neonatal gut and respiratory microbiota: coordinated development through time and space. *Microbiome*. 2018; 6(1): 193.
32. Zhang F., Cui B., He X., Nie Y., Wu K., Fan D. Microbiota transplantation: concept, methodology and strategy for its modernization. *Protein Cell*. 2018; 9(5): 462–473.
33. The role of the microbiota in shaping infectious immunity. *Trends Immunol*. 2016; 37(10): 647–658. DOI: 10.1016/j.it.2016.08.007
34. Pappas D.E., Hendley J.O., Hayden F.G., Winther B. Symptom profile of common colds in school-aged children. *Pediatr Infect Dis J*. 2008; 27(1): 8.
35. Hansaker D.H., Boone J.L. Etiology of Infectious Diseases of the Upper Respiratory Tract. Otorhinolaryngology: Head and Neck Surgery. 15th edition. Baltimore: Williams & Wilkins. 1996; 69–83.
36. Kalra M.G., Higgins K.E., Perez E.D. Common Questions About Streptococcal Pharyngitis. *Am Fam Physician*. 2016; 94(1): 24–31.
37. Kharseeva G.G., ed. Diphtheriae: Microbiological and Immunological Aspects. Moscow, Prakticheskaya meditsina; 2014.
38. Kinross, J.M. von Roon, A.C., Holmes E. The human-gut microbiome: implication for future health care. *Current Gastroenterology Reports*. 2008; 10: 396–403. doi: 10.1007/s11894-008-0075-y
39. Melker R. Prescribing patterns for respiratory tract infections: Dutch data from international perspective. In: Program and abstracts of the 3rd International Meeting on Upper Respiratory Tract Infections. Crete, 1997; 61.
40. Nakhoul G.N., Hickner J. Management of adults with acute streptococcal pharyngitis: minimal value for backup strep testing and overuse of antibiotics. *J Gen Intern Med*. 2013; 28(6): 830–834.
41. Nikolaev Yu.A., Plakunov V.K. Biofilm. «City of microbes» or an analogue of multicellular organisms? *Microbiology*. 2007; 76(2): 149–63.



<https://doi.org/10.34883/PI.2023.12.1.023>



Анисько Л.А.^{1,2}✉, Литвинчук Д.В.², Сильванович Е.А.², Карпов И.А.²

¹ Городская клиническая инфекционная больница, Минск, Беларусь

² Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Лабораторные предикторы тяжелого течения и летального исхода коронавирусной инфекции COVID-19

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала – Анисько Л.А., Литвинчук Д.В.; написание текста – Анисько Л.А., Сильванович Е.А.; рисунки, таблицы – Литвинчук Д.В.; редактирование – Карпов И.А.

Подана: 13.03.2023

Принята: 27.03.2023

Контакты: luidok@mail.ru

Резюме

В работе представлена значимость основных лабораторных показателей, изменяющихся при коронавирусной инфекции, как предиктора развития тяжелого течения и летального исхода. Выявлен параметр Log NIL, который показал более высокие характеристики по сравнению с рутинными показателями.

Ключевые слова: коронавирусная инфекция, COVID-19, лабораторные предикторы

Anisko L.^{1,2}✉, Litvinchuk D.², Silvanovich E.², Karpov I.²

¹ City Clinical Hospital of Infectious Diseases, Minsk, Belarus

² Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Laboratory Predictors of Severe Course and Fatal Outcome of COVID-19 Coronavirus Infection

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: conception and design of the study, collection and processing of material – Anisko L., Litvinchuk D.; writing – Anisko L., Silvanovich E.; figures, tables – Litvinchuk D.; editing – Karpov I.

Submitted: 13.03.2023

Accepted: 27.03.2023

Contacts: luidok@mail.ru

Abstract

The study presents an analysis of the significance of the main laboratory parameters that change during coronavirus infection as a predictor of the development of severe course and fatal outcome. The Log NIL parameter was identified, which showed higher characteristics compared to conventional indicators.

Keywords: coronavirus infection, COVID-19, laboratory predictors

■ ВВЕДЕНИЕ

Коронавирусная инфекция COVID-19, вызываемая вирусом SARS-CoV-2, отличается разнообразными клиническими проявлениями от бессимптомных до крайне тяжелых с развитием острого респираторного дистресс-синдрома. В большинстве случаев тяжесть развития инфекции связана с особенностями реактивации иммунной системы организма в ответ на внедрение вируса, отличающейся неадекватной гиперреактивностью [1]. По данным ВОЗ, по состоянию на 07.03.2023 выявлено почти 758 млн случаев заболеваний, из которых почти 7 млн закончились летально (<https://covid19.who.int/>).

Вирус SARS-CoV-2 является крупным оболочечным РНК-вирусом и принадлежит к семейству Coronaviridae, род Betacoronavirus. Сами коронавирусы впервые были описаны с 1966 года как причина острых респираторных инфекций. Среди семейства Coronaviridae различают 4 рода – альфа-, бета-, гамма- и дельта-коронавирусы [2]. Из известных коронавирусов способность вызывать инфекцию у человека имеют 7 разновидностей: HCoV-229E (Alphacoronavirus) – выявлен в середине 1960-х годов; HCoV-NL63 (Alphacoronavirus) – выявлен в Нидерландах в 2004 году; HCoV-OC43 (Betacoronavirus A) – выявлен в 1967 году; HCoV-NK1 (Betacoronavirus A) – обнаружен в Гонконге в 2005 году; SARS-CoV (Betacoronavirus B) – возбудитель тяжелого острого респираторного синдрома, первый случай заболевания был зарегистрирован в 2002 году; MERS-CoV (Betacoronavirus C) – возбудитель ближневосточного респираторного синдрома, стал причиной вспышки в 2015 году; SARS-CoV-2 (Betacoronavirus B) – с конца 2019 года стал глобальной проблемой в последние пару лет. Сам вирус имеет сферическую форму и покрыт липидной оболочкой, на поверхности которой имеется особенный антиген – S-гликопротеин, обеспечивающий проникновение в клетку хозяина. В организме человека вирус прикрепляется к клетке через рецептор – ангиотензин-связывающий белок (АПФ). В большинстве случаев COVID-19 проявляется в виде инфекции верхних дыхательных путей, однако вирус способен поражать и сердечно-сосудистую, желудочно-кишечную, нервную, иммунную и кроветворную системы [3]. В связи с этим в большинстве случаев коронавирусной инфекции отмечаются значительные изменения большинства гематологических и биохимических показателей, выраженность которых связана с тяжестью заболевания.

Основные изменения со стороны картины крови связаны со снижением количества лимфоцитов, которые являются главными клетками иммунной системы в процессе противовирусной защиты. Лимфоцитопения (количество лимфоцитов менее $1,2 \times 10^9/\text{л}$) при коронавирусной инфекции наблюдается примерно в 80% случаев. Факторами, способствующими ее развитию, являются следующие: экспрессия рецептора ACE2 на поверхности клеток (непосредственное действие SARS-CoV-2 на лимфоциты и в конечном итоге их лизис); цитокиновый шторм характеризуется заметно повышенным уровнем интерлейкинов (в основном IL-6, IL-2, IL-7) и фактора некроза опухоли альфа (TNF), которые способствуют апоптозу лимфоцитов; гиперактивация клеток иммунной системы и продукция провоспалительных цитокинов индуцируют гранулопоз и миелопоэз и уменьшают лимфопоэз в костном мозге, а гиперпродукция моноцитов и гранулоцитов приводит к еще большему выбросу провоспалительных цитокинов. Имеется прямая связь между выраженностью лимфоцитопении и вероятностью развития острого респираторного дистресс-синдрома [3]. Помимо лимфоцитопении у ряда пациентов отмечается и тромбоцитопения

(снижение тромбоцитов менее $150 \times 10^9/\text{л}$), которая развивается вследствие прямой инфекции гематopoэтических клеток или стромальных клеток костного мозга вирусом SARS-CoV, что приводит к угнетению кроветворения. Кроме того, повреждение легочной ткани способствует истощению тромбоцитов из-за активации, агрегации и удержания тромбоцитов в легких, а также образования тромба в месте повреждения, что приводит к снижению выработки тромбоцитов и увеличению потребления. Тромбоцитопения и динамика уровня тромбоцитов ассоциированы с увеличением риска тяжелой COVID-19-инфекции.

Изменение биохимических показателей при инфекции COVID-19 связано с нарушением функции органов и систем, гиперреактивным иммунным ответом на внедрение вируса в организм человека. Так, основные изменения наблюдаются со стороны ферментных систем организма, острофазовых белков, белкового и электролитного состава крови. Кроме того, в связи с тем, что инфекция COVID-19 поражает преимущественно органы дыхания, в тяжелых случаях отмечаются сдвиги в кислотно-основном состоянии.

Со стороны клеточных ферментов отмечается повышение активности их в крови, что связано как с нарушением проницаемости клеточных мембран, связанных с развитием воспаления, так и с нарушением целостности самих клеток в результате их разрушения. Более чем у половины пациентов с COVID-19-инфекцией увеличивается активность аминотрансфераз (АсАТ и АлАТ). Увеличение активности креатинфосфокиназы (КФК) при COVID-19 объясняется высокой экспрессией ACE2 в эндотелиальных клетках или перичитах, что может приводить к тяжелой микрососудистой и макрососудистой дисфункции. Кроме того, в сочетании с повышенной иммунной реактивностью вирус потенциально может дестабилизировать атеросклеротические бляшки и спровоцировать развитие острых коронарных синдромов. Лактатдегидрогеназа (ЛДГ) относится к цитозольным ферментам, и основной ее функцией является обратимое восстановление пирувата до лактата. Так как при инфекции COVID-19 главным органом-мишенью является легочная ткань, то и повышение ЛДГ в случае развития коронавирусной пневмонии связывают со степенью поражения легких. Следует отметить, что существует прямая зависимость между увеличением активности ЛДГ и степенью вовлечения легочной ткани в патологический процесс. Среди главных реактантов крови, которые повышают свою концентрацию в сыворотке крови в десятки и сотни раз в течение 6–12 часов после повреждения ткани, следует выделить С-реактивный белок (СРБ) и ферритин. СРБ – мультифункциональный белок острой фазы, играющий важную роль при воспалениях, при защите от чужеродных агентов, при некрозах, в аутоиммунных процессах. При COVID-19 повышается у 60% пациентов с первых дней заболевания. Одним из существенных медиаторов воспаления при новой коронавирусной инфекции является интерлейкин-6. ИЛ-6 – гликопротеин, противовоспалительный цитокин, который стимулирует иммунный ответ и является медиатором острой фазы воспаления. Секретируется макрофагами, фибробластами, клетками сосудистого эндотелия, Т-клетками, глиальными клетками, эпителиальными клетками и кератиноцитами кожи после их активации патоген-связанными молекулами, интерлейкином-1 и фактором некроза опухоли. Избыточная продукция интерлейкина-6 вызывает повреждение тканей. Известно, что по мере прогрессирования тяжести заболевания COVID-19 уровень ИЛ-6 также повышается. Имеется прямая корреляция уровня интерлейкина с летальностью пациентов.

В Кокрейновском обзоре, охватившем более 14 000 случаев COVID-19 из 21 исследования, была проанализирована значимость 67 лабораторных тестов, и диагностическую значимость с чувствительностью и специфичностью более 50% показали только три маркера: снижение количества лимфоцитов, повышение С-реактивного белка и ИЛ-6 [4].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Разработать прогностический коэффициент развития летального исхода у пациентов с коронавирусной инфекцией на основе наиболее значимых предикторов.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 3307 пациентов с COVID-19 с наличием подтвержденного этиологически диагноза (РНК вируса или антиген) вне зависимости от тяжести течения, формы COVID-19, уровня респираторной поддержки. В анализ потенциальных предикторов включены соотношение количества нейтрофилов и лимфоцитов (Н/Л), С-реактивный белок, интерлейкин-6 и результат умножения соотношения нейтрофилов и лимфоцитов на содержание интерлейкина-6 (NIL). Для анализа использовались максимальные значения данных лабораторных показателей в течение первых 3 дней госпитализации. Статистический анализ выполнен в программе R 4.2.0 с пакетами dplyr, tidyr, gtsummary, caret, pROC, cutpointr, lattice. Количественные показатели выражались в виде медианы (Me) и межквартильного размаха (25-й; 75-й перцентиль), качественные – в виде процентов и частот в группах (% , n / N). Учитывая большой диапазон значений показателя NIL, выполнено логарифмическое преобразование значений данного показателя. Построение таблиц с описательной статистикой и сравнением лабораторных показателей выполнено в пакете gtsummary. Сравнение количественных признаков в группах выполнялось с применением критерия Уилкоксона. Визуализация распределения анализируемых лабораторных показателей в зависимости от исхода выполнена в виде скрипичных графиков в пакете lattice. Анализ ассоциации лабораторных показателей с исходом госпитализации выполнялся с помощью моделей логистической регрессии в пакете caret.

Набор данных (3307) был разделен на выборку обучения (2316 пациентов, 70%) и тестирования (991 пациент, 30%) моделей с сохранением одинаковой частоты встречаемости вариантов исхода.

Модели проходили внутреннюю валидацию методом k-блочной кросс-валидации по 10 блокам с 1000 повторений с учетом критерия согласия каппа. Внешняя валидация осуществлялась на выборке тестирования моделей: каждая модель на основании лабораторных показателей выборки тестирования предсказывала исходы, которые затем сравнивались с фактическими исходами, по результатам сравнения построены матрицы неточностей. Отношения шансов и их доверительные интервалы рассчитывались как экспоненциальное преобразование соответствующих коэффициентов регрессии и их доверительных интервалов.

Определение оптимальных точек отсечения (cut-off) выполнялось в пакете cutpointr с применением ROC-анализа. Оптимальные чувствительность и специфичность определялись с применением критерия Юдена. Оптимальные точки отсечения затем использовались для предсказания исходов на выборке обучения с



построением матриц неточностей. Доверительные интервалы (95% ДИ) точек отсечения, показателей производительности моделей вычислялись методом бутстрэпа с 10 000 повторений.

Различия принимались как статистически значимые при $p < 0,001$.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ показателей лабораторных исследований в зависимости от исхода заболевания показал значимые различия среди выбранных предикторов, как в изолированном отношении, так и в комплексном (табл. 1).

Согласно анализу распределения и плотности вероятности рассматриваемых показателей, представленному на рис. 1, для всех показателей у пациентов без летального исхода наблюдаются относительно низкие значения медиан и большое количество выпадающих значений, выходящих за верхние границы графиков. Кроме того, для показателя СРБ у пациентов с летальным исходом наблюдается тенденция к формированию бимодального распределения со вторым пиком встречаемости на уровне СРБ около 150 мг/л. Данное наблюдение может свидетельствовать о наличии в выборке пациентов с летальным исходом «подгруппы» с дополнительными причинами, обуславливающими высокий уровень СРБ (например, наличие бактериальной коинфекции).

Далее рассматриваемые лабораторные показатели в качестве независимых переменных включались в модели логистической регрессии с исходом госпитализации как зависимой переменной. Результаты построения моделей представлены в табл. 2.

Таблица 1
Лабораторные показатели пациентов с COVID-19 в зависимости от исхода заболевания
Table 1
Laboratory parameters of patients with COVID-19 depending on the disease's outcome

Всего пациен-тов	Лабораторный показатель	Исход госпитализации		p
		Без летального исхода	Летальный исход	
3307	СРБ, мг/л	25 (8; 60)	58 (29; 93)	<0,001
3307	NL	2,5 (1,6; 4,1)	5,4 (3,0; 11,0)	<0,001
3307	ИЛ-6, пг/мл	10 (10; 17)	13 (10; 32)	<0,001
3307	NIL (log)	3,40 (2,88; 4,16)	4,56 (3,76; 5,76)	<0,001

Таблица 2
Результаты построения моделей логистической регрессии с исходом госпитализации как зависимой переменной
Table 2
The results of constructing logistic regression models with the outcome of hospitalization as a dependent variable

Модель	Критерий каппа (кросс-валидация)	В, коэффициенты регрессии*	p	ОШ	95% ДИ
Исход ~ СРБ	0,0293	0,0090	<0,001	1,0091	1,0066–1,0115
Исход ~ ИЛ-6	0,0665	0,0084	<0,001	1,0084	1,0056–1,0114
Исход ~ NL	0,1183	0,0100	<0,001	1,1051	1,0796–1,1327
Исход ~ log NIL	0,0521	0,71834	<0,001	2,0510	1,8018–2,3412

Примечание: * константы уравнений регрессии в данной таблице не приведены.

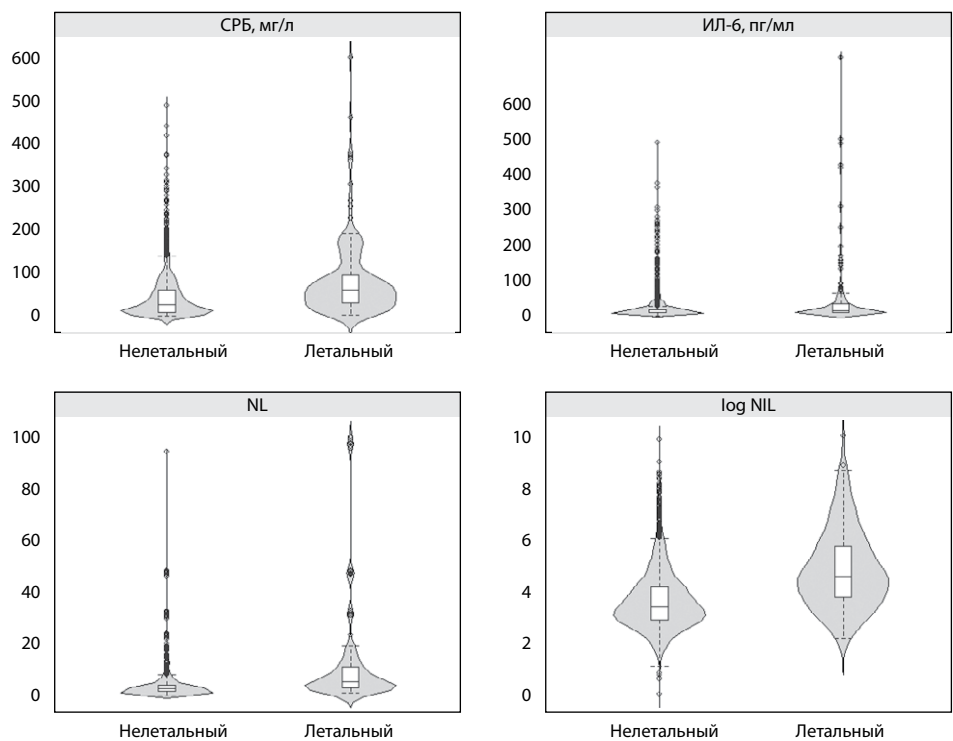


Рис. 1. Лабораторные показатели в зависимости от исхода
Fig. 1. Laboratory parameters depending on the disease's outcome

Таблица 3
Внешняя валидация моделей логистической регрессии с исходом госпитализации как зависимой переменной с включением лабораторных параметров (СРБ, ИЛ-6, NL, log NIL)
Table 3
External validation of logistic regression models with hospitalization outcome as a dependent variable with inclusion of laboratory parameters (CRP, IL-6, NL, log NIL)

Модель	Матрица неточностей	Точность (95% ДИ), %	Чувствительность, %	Специфичность, %
Исход ~ СРБ	Факт. Прогн. 0 1 0 644 20 1 295 32	68,21 (65,21–71,11)	61,54	68,58
Исход ~ ИЛ-6	Факт. Прогн. 0 1 0 673 30 1 266 22	70,13 (67,17–72,97)	42,31	71,67
Исход ~ NL	Факт. Прогн. 0 1 0 597 10 1 342 42	64,48 (61,41–67,46)	80,77	63,58
Исход ~ log NIL	Факт. Прогн. 0 1 0 482 7 1 457 45	53,18 (50,02–56,32)	86,54	51,33



Таблица 4
Анализ точек отсечения для лабораторных параметров
Table 4
Analysis of cut-off points for laboratory parameters

Лабораторный показатель	Точка отсечения	Критерий Юдена	AUC, %	Точность, %	Чувствительность, %	Специфичность, %
СРБ, мг/л	30,34	0,2968	68,54	56	74,71	54,96
ИЛ-6, пг/л	19,9	0,2086	61,68	77,4	41,38	79,48
NL	2,96	0,3584	74,32	55,2	75,86	59,97
Log NIL	4,03	0,4043	75,22	71,33	68,97	71,47

Из полученных данных (табл. 2) видно, что все представленные модели имеют низкое согласие между наблюдателями, каппа менее 0,2. Однако следует отметить, что данные предикторы в унвариантных моделях имели статистическую значимость.

Также была проведена внешняя валидация моделей логистической регрессии с исходом госпитализации как зависимой переменной на выборке тестирования (991 пациент), результаты которой представлены в табл. 3.

Из полученных данных видно, что модель NIL в абсолютном выражении имела наименьшую ошибку в части классификации неблагоприятных исходов: спрогнозировала отсутствие летального исхода в 7 случаях, где он все-таки наступил. В целом

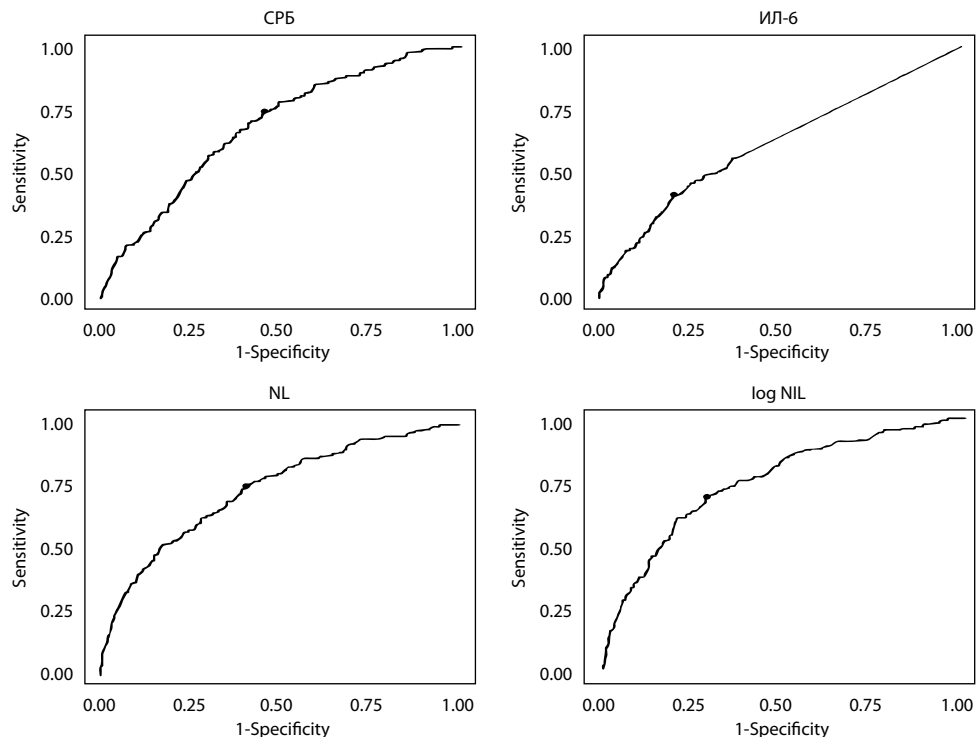


Рис. 2. ROC-кривые для оптимальных точек отсечения лабораторных показателей
Fig. 2. ROC curves for optimal cut-off points of laboratory parameters

все представленные модели продемонстрировали точность больше 50%, как и было показано в Кокрейновском обзоре [4]. Таким образом, лабораторные предикторы неблагоприятного исхода показывают наибольшую значимость и прогностическую ценность в их сочетании. Дальнейшие направления исследований лабораторных предикторов неблагоприятного исхода COVID-19 следует сосредоточить на сочетании предикторов во множественном регрессионном анализе.

При определении оптимальных точек отсечения для лабораторных параметров был применен критерий Юдена, результаты представлены в табл. 4 и на рис. 2.

Исходя из представленных данных, оптимальной является точка отсечения для параметра Log NIL, который показал высокие точность, специфичность и чувствительность.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе проведенного исследования, с учетом имеющихся литературных данных, выявлен параметр Log NIL, который показал более высокие характеристики по сравнению с рутинными показателями. В связи с этим данный показатель может представлять прогностическую ценность как предиктор развития тяжелого течения и летального исхода. Однако в данном исследовании пациенты не ранжировались по степени тяжести и (или) уровню респираторной поддержки и не учитывались сопутствующие диагнозы и наличие бактериально-септических осложнений, поэтому считаем необходимым продолжить исследование в данном направлении.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Tizazu A.M., Mengist H.M., Demeke G. Aging, inflammaging and immunosenescence as risk factors of severe COVID-19. *Immun. Ageing.* 2022;19(1):53. doi: 10.1186/s12979-022-00309-5
2. Anis'ko L.A. Issues of verification of COVID-19 infection. *Laboratornaya Diagnostika Vostochnaya Evropa.* 2021;10(1):8–13. (in Russian)
3. Dai W. Characteristics of lymphocyte subset alterations in COVID-19 patients with different levels of disease severity. *Virolog. J.* 2022;19(1):192. doi: 10.1186/s12985-022-01926-8
4. Safiabadi Tali S.H. Tools and Techniques for Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2)/COVID-19 Detection. *Clin. Microbiol. Rev.* 2021;34(3):e00228–20. doi: 10.1128/CMR.00228-20



<https://doi.org/10.34883/PI.2023.12.1.024>
УДК 616.126-022-071:616.98:578.834.1



Родина Е.В.¹, Корженевская Н.И.¹, Гавриленко Д.И.¹ ✉, Корженевский Ж.Э.², Кадочкина Н.Г.¹

¹ Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека, Гомель, Беларусь

² Гомельский областной клинический кардиологический центр, Гомель, Беларусь

Некоторые особенности инфекционного эндокардита в период пандемии COVID-19-инфекции

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: разработка дизайна исследования, сбор и обработка материала, написание текста разделов статьи – Родина Е.В.; разработка дизайна исследования, сбор и обработка материала, редактирование текста – Корженевская Н.И.; обработка материала, статистическая обработка данных, написание текста разделов статьи – Гавриленко Д.И.; сбор и обработка материала, редактирование текста – Корженевский Ж.Э., Кадочкина Н.Г.

Подана: 15.03.2023

Принята: 27.03.2023

Контакты: dm.gavrilenko891@gmail.com

Резюме

Цель. Анализ клинических проявлений инфекционного эндокардита у пациентов, перенесших COVID-19-инфекцию.

Материалы и методы. Проанализированы данные 66 пациентов с диагностированным инфекционным эндокардитом (ИЭ) в период с 2018 по 2022 г. в рамках обсервационного продольного с ретроспективным фрагментом исследования. Были выделены группы: перенесшие COVID-19-инфекцию и без COVID-19-инфекции, с первичным и вторичным ИЭ, с сопутствующими заболеваниями и без сопутствующей патологии. Далее проводились анализ и сопоставление групп по ключевым параметрам.

Результаты. Установлено увеличение числа случаев ИЭ в течение анализируемого периода. С 2020 по 2022 г. в 25 случаях из 46 (54%, 95% ДИ 40,0–68,7) ИЭ был выявлен у подтвержденных реконвалесцентов после инфекции COVID-19. Не выявлено особенностей клинической картины ИЭ у пациентов, перенесших COVID-19-инфекцию. Преобладающими клиническими проявлениями были лихорадка, потливость, озноб. Среди выделенных при микробиологическом исследовании крови микроорганизмов 75% были грамположительными бактериями (n=9) с преобладанием семейства Enterococcaceae.

Заключение. Повторная эхокардиография (ЭхоКГ) должна быть выполнена пациентам, перенесшим COVID-19-инфекцию, в том числе при отсутствии других очевидных показаний к данному исследованию. Для определения сроков и кратности повторной ЭхоКГ необходим анализ большой выборки пациентов с ИЭ.

Ключевые слова: инфекционный эндокардит, COVID-19-инфекция, перфорация клапана

Rodzina A.¹, Karzhaneuskaya N.¹, Haurylenka D.¹ ✉, Karzhaneuski Z.², Kadotchkina N.¹

¹ Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel, Belarus

² Gomel Regional Clinical Cardiology Center, Gomel, Belarus

Some Features of Infectious Endocarditis during the Pandemic COVID-19 Infection

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: development of research design, collection and processing of material, writing the text of sections of the article – Rodzina A.; development of research design, collection and processing of material, text editing – Karzhaneuskaya N.; processing of the material, statistical processing of data, writing the text of sections of the article – Haurylenka D.; collection and processing of material, text editing – Karzhaneuski Z., Kadotchkina N.

Submitted: 15.03.2023

Accepted: 27.03.2023

Contacts: dm.gavrilenko891@gmail.com

Abstract

The purpose of the study is to analyze the clinical manifestations of infective endocarditis in patients who have had COVID-19 infection.

Material and methods. We analyzed the data of 66 patients with infective endocarditis (IE) in the period from 2018 to 2022, this study – is an observational longitudinal with a retrospective fragment. Selective groups were followed: patient after COVID-19 infection and without COVID-19 infection, with primary and secondary IE, with comorbidities and without comorbidities. Further, the groups were analyzed and compared by key parameters.

Results. We observed an increase in the number of cases of IE during the analyzed period. From 2020 to 2022, 25 out of 46 cases (54%, 95% CI 40.0–68.7) had IE in confirmed convalescents after COVID-19 infection. There were no features of the clinical picture of IE in patients who underwent COVID-19 infection. The predominant clinical manifestations were fever, sweating, chills. Among the microorganisms isolated during microbiological blood analysis, 75% were gram-positive bacteria (n=9), with a predominance of the Enterococcaceae family.

Conclusion. Repeat echocardiography should be performed in patients who have had a previous COVID-19 infection, including in the absence of other obvious indications for this study. To determine the timing and frequency of repeated echocardiography, it is necessary to analyze a large sample of patients with IE.

Keywords: infective endocarditis, COVID-19 infection, valve perforation

■ ВВЕДЕНИЕ

Инфекционный эндокардит – воспалительное заболевание инфекционной природы с первичной локализацией возбудителя на клапанах сердца, пристеночном эндокарде, реже – на эндотелии аорты и крупных артерий, протекающее с генерализацией септического процесса и развитием иммунопатологических проявлений. ИЭ эволюционировал из классических литературных описаний антибиотической эры в коварную проблему, требующую постоянной настороженности современного клинициста.

В современной клинической практике проблема ИЭ стоит достаточно остро. Это обусловлено довольно высокой заболеваемостью (3,1–16 случаев на 100 000 населения в год), выраженным разнообразием клинических форм, увеличением удельного веса стертых, атипичных вариантов течения, эволюцией возбудителей, резистентных к современным антибактериальным препаратам [1]. Несмотря на прогрессивные подходы в ведении пациентов с ИЭ, заболевание по-прежнему ассоциируется с высокой смертностью и тяжелыми, приводящими к инвалидности осложнениями [2–4].

В современных условиях проблема ИЭ сохраняет свое значение для клиницистов разных специальностей. За 2 года пандемии коронавирусной инфекции (COVID-19) произошла эволюция взглядов в различных областях медицины благодаря значительному количеству исследований в области эпидемиологии новой инфекции и ее многочисленных осложнений, наблюдению пациентов в постковидный период, формированию регистров и анализу больших данных. По мере распространения пандемии COVID-19 становилась очевидной проблема тяжелых поражений сердечно-сосудистой системы на фоне инфицирования SARS-CoV-2. Данная ситуация привлекла внимание исследователей и практикующих врачей во всем мире. Наиболее часто обсуждаемым, распространенным и прогностически значимым является развитие у пациентов с инфекцией COVID-19 диффузного миокардита и острого повреждения миокарда, что, как было показано, обусловлено каскадом нарушений в системе коагуляции, повреждением эндотелия, воздействием на миокард самого вируса, индукцией провоспалительных цитокинов, а также гипоксией, стрессом и другими факторами [5–7]. Исследования, демонстрирующие связь между развитием специфического поражения эндокарда и инфицированием SARS-CoV-2, отсутствуют. Немногочисленны и данные о поражении эндокарда, в частности о частоте, особенностях течения, этиологической структуре ИЭ в период пандемии инфекции SARS-CoV-2 [8]. Случаи возникновения ИЭ за указанный период представлены в публикациях преимущественно в виде отдельных клинических наблюдений [9]. Возможность воспалительного поражения сердца спустя месяцы после перенесенной коронавирусной инфекции практически не изучена.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ клинических проявлений инфекционного эндокардита у пациентов, перенесших COVID-19-инфекцию.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Данное исследование – наблюдательное, продольное, с ретроспективным фрагментом, в которое были включены 66 пациентов в возрасте от 24 до 79 лет, госпитализированных в ГУ РНПЦ РМиЭЧ, г. Гомель, и Гомельский областной клинический кардиологический центр в период с 2018 по 2022 г. с инфекционным эндокардитом, установленным на основании критериев Duke. Средний возраст пациентов составил ($53,7 \pm 25,3$) года ($Me=52$). Пациенты следующим образом распределялись по полу: женщин – 14 (21%), мужчин – 52 (79%). Для сравнительного анализа проводилось сопоставление селективных групп (ИЭ после COVID-19-инфекции и без COVID-19-инфекции, первичный ИЭ и вторичный и др.) по ключевым параметрам.

Для диагностики ИЭ применялись критерии Duke, предложенные в 1994 г. Службой эндокардита Университета Duke (в модификации J. Li), одобренные Американской кардиологической ассоциацией в 2005 г.

Основные диагностические критерии:

- положительная гемокультура из 2 отдельных проб крови типичных микроорганизмов (*Str. viridans*, *Str. bovis*, бактерии группы HACEK (*Haemophilus* spp., *Actinobacillus* spp., *Cardiobacterium* spp., *Eikenella* spp., *Kingella* spp.), *Staph. aureus* или внебольничные штаммы *Enterococcus*), или 2 положительных посева из образцов, взятых с интервалом >12 часов, или 3 (или большинство) из 4 отдельных проб крови (первый и последний образец должны быть взяты с интервалом 1 час);
 - эхокардиограмма с осциллирующей внутрисердечной массой на клапане или поддерживающих структурах, на пути регургитирующих потоков или на имплантированном материале при отсутствии альтернативного анатомического объяснения, или абсцессом, или новым частичным щелевидным дефектом искусственного клапана, или новой регургитацией клапана;
 - серологические методики и ПЦР-исследования, которые эффективны при диагностике ИЭ, вызванного трудно культивируемыми микроорганизмами: *Bartonella*, *Legionella*, *Chlamydia*, *Coxiella burnetii* и *Tropheryma*.
- Вспомогательные диагностические критерии:
- предрасполагающее состояние со стороны сердца или внутривенное введение препаратов;
 - лихорадка >38 °C;
 - сосудистые нарушения: артериальная эмболия, легочные инфаркты, грибковая аневризма, внутричерепное кровоизлияние, конъюнктивальные кровотечения, пятна Джейнуэя;
 - иммунологические признаки: гломерулонефрит, узелки Ослера, пятна Рота, ревматоидный фактор;
 - микробиологические признаки: положительный посев крови, не соответствующий основным критериям, описанным выше, или серологические признаки активной инфекции с микроорганизмами, соответствующими эндокардиту (за исключением коагулазоотрицательного стафилококка и других причин контаминации).

Диагноз ИЭ выставлялся при наличии 2 основных, или 1 основного и 3 вспомогательных, или 5 вспомогательных критериев [10].

Обработка статистических данных проводилась в операционной среде Windows XP с использованием пакета прикладных программ Statistica 12.0 (StatSoft, USA). Результаты статистической обработки материала представлены в формате Me (медиана), 25-го (Q25) и 75-го (Q75) процентилей, 95% доверительного интервала (95% ДИ), с целью подтверждения гипотезы о наличии различий между 3 независимыми выборками использовали критерий Краскела – Уоллиса. Различия считались значимыми при $p < 0,05$.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

В ходе исследования установлено, что пациенты статистически не различались по возрасту. Мужчин с ИЭ было больше (79% против 21%). Таким образом, среди



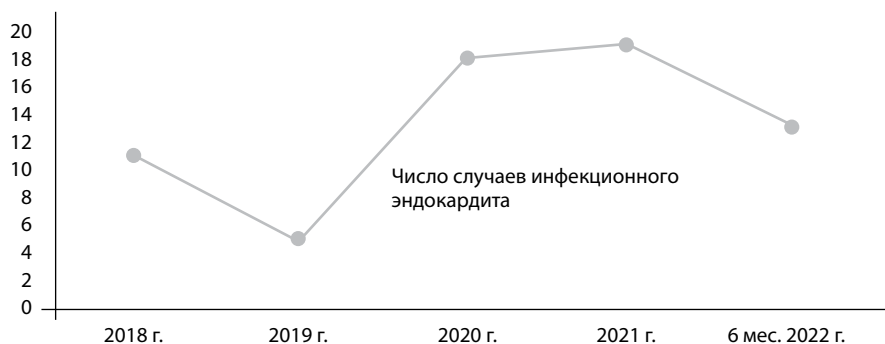
Таблица 1
Сравнительная характеристика демографических и клинических данных пациентов с инфекционным эндокардитом
Table 1
Comparative characteristics of the demographic and clinical data of patients with infective endocarditis

Характеристики	2018 г. n=11	2019 г. n=5	2020 г. n=18	2021 г. n=19	2022 г. (6 меся- цев) n=13	U/ χ^2	p
Возраст, лет Me (Q25–Q75)	55 (37,0–78,0)	52 (34,0–74,0)	51 (27,0–79,0)	52 (27,0–71,0)	55 (37,0–71,0)	33,4	0,497
Пол, мужчины/женщины, n	8/3	5/0	14/4	17/2	8/5	1,4	0,235
Симптомы, n: лихорадка одышка боль в грудной клетке (карди- альная) потливость	8 6 5 10	3 3 2 4	10 9 7 11	13 8 9 15	8 11 6 10	1,23	0,608 0,945 0,268 0,624
Локализация на клапанах, n: аортальный митральный трикуспидальный сочетания (аортальный + ми- тральный)	6 3 0 2	3 1 0 1	9 5 0 4	10 3 3 3	7 3 1 2	1,65	0,874 0,748 0,199 0,894
Тромбоэмболические ослож- нения, n	0	1	1	3	4	2,11	0,146
Без сопутствующих заболева- ний, n, %	5 (45%)	2 (40%)	3 (18%)	12 (63%) $p_{3-4}=0,001$	1 (8%)	0,25	0,614
Сопутствующие заболевания, n: артериальная гипертензия: 1-я степень 2-я степень 3-я степень двухстворчатый аортальный клапан ишемическая болезнь сердца ожирение сахарный диабет 2-го типа хроническая болезнь почек отдаленный период ОНМК	2 5 4 2 2 1 1 1 1	2 2 0 2 1 0 1 1 1	3 6 4 5 3 0 1 2 0	0 4 0 2 3 0 2 1 1	2 5 1 3 3 2 1 4 1	1,15	0,954 0,648 0,905 0,213 0,948 0,945 0,874 0,856 0,950

пациентов с ИЭ преобладали мужчины в возрасте от 46 до 65 лет. Лиц трудоспособного возраста было 27 (41%; 95% ДИ 29,1–62,8), из них мужчин – 22, женщин – 5. Основные характеристики пациентов, включенных в исследование, в динамике с 2018 по 2022 г. представлены в табл. 1.

При оценке динамики числа случаев ИЭ за анализируемый период установлено, что в 2018 г. было диагностировано 11 случаев, в 2019 г. – 5, в 2020 г. – 18, в 2021 г. – 19 и за 6 месяцев 2022 г. – 13. Из представленных данных видно, что наблюдается существенное увеличение числа пациентов с выявленным ИЭ (см. рисунок).

В «ковидный» период (с 2020 г.) в 25 случаях из 46 (54%, 95% ДИ 40,0–68,7) ИЭ был выявлен у подтвержденных реконвалесцентов после инфекции COVID-19. Такая ситуация может иметь разные объяснения (применение курсов антибактериальной



Число случаев инфекционного эндокардита в период с 2018 по 2022 г.
Number of cases of infective endocarditis between 2018 and 2022

терапии, цитостатических препаратов, моноклональных антител и т. д.), но требует дальнейшего детального изучения для оценки возможности ассоциированного или SARS-CoV-2-опосредованного вовлечения эндокарда в патологический процесс.

Клиническая картина ИЭ является неспецифической и в случае подострого течения характеризуется многообразием симптомов. Основные признаки и симптомы, характеризовавшие начало заболевания у пациентов, включенных в исследование, представлены в табл. 1. Наиболее частым и ранним признаком пациенты указывали лихорадку (в большинстве случаев неправильного типа), сопровождающуюся ознобом различной степени выраженности. В то же время температура тела у ряда пациентов была в пределах нормального значения в течение всего периода наблюдения. Среди других симптомов пациенты указывали выраженную потливость, быструю утомляемость, нарастающую слабость. В единичных случаях в числе первых признаков были отмечены высыпания на коже в виде геморрагической сыпи. Лихорадка, озноб, потливость, быстрая утомляемость, геморрагическая сыпь являются компонентами ведущего синдрома ИЭ – инфекционно-септической интоксикации.

Другим важным клиническим синдромом являются гемодинамические нарушения, обусловленные клапанным поражением. Было установлено, что частота поражения аортального клапана в исследуемой группе составила 53% (95% ДИ 41,0–65,1), митрального – 23% (95% ДИ 12,6–32,8), митрального и аортального одновременно – 18% (95% ДИ 8,9–27,5), трикуспидального – 6% (95% ДИ 0,3–11,8). Частота и структура клапанного поражения не различались при сравнении пациентов с ИЭ в период до возникновения пандемии COVID-19 с пациентами, наблюдавшимися с 2020 г. (табл. 1). Частота ИЭ при отсутствии структурных изменений эндокарда составила 50% (95% ДИ 37,9–62,1). В структуре изменений эндокарда в группе пациентов со вторичным ИЭ преобладали: двустворчатый аортальный клапан, миксоматозная дегенерация, хроническая ревматическая болезнь сердца. В 8 случаях ИЭ был диагностирован у пациентов с протезированным клапаном (12%, 95% ДИ 4,3–20,0), в том числе в 1 случае с имплантированным внутрисердечным устройством.

Нами не было установлено ни одного случая ИЭ у пациентов, достоверно перенесших инфекцию COVID-19 более 1 раза. Среди пациентов с подтвержденной



Таблица 2
Характер деструктивных изменений клапанного аппарата в динамике с 2018 по 2022 г.
Table 2
Character of destructive changes in the valvular heart apparatus in dynamics from 2018 to 2022

Характер деструктивных изменений клапана	2018 г.	2019 г.	2020 г.	2021 г.	2022 г.	U/χ ²	p
Перфорация створки	5	4	10	5	2	0,16	0,693
Параклапанный абсцесс	1	0	3	3	3	0,77	0,381
Частичный отрыв хорд	1	0	7	1	1	1,92	0,166

COVID-19-инфекцией (n=23) ИЭ был выявлен в сроки от 1 до 3 месяцев после диагностированной инфекции. У 2 пациентов поражение клапанов диагностировано в период острого течения COVID-19-инфекции.

По данным трансторакальной двухмерной эхокардиографии (ЭхоКГ), неоднократно выполняемой пациентам в течение анализируемого периода, не получено значимых различий по степени и объему клапанных регургитаций, размерам вегетаций. Виды деструктивных изменений клапанного аппарата представлены в табл. 2.

Достоверной разницы по случаям выявления перфораций не выявлено, как и по другим вариантам деструктивных изменений клапанов.

При оценке частоты выявления осложнений ИЭ в период 2018–2022 гг. установлено, что пациенты не различались по данному признаку. Осложнения ИЭ чаще всего были представлены периферическими тромбозами и тромбоэмболией легочной артерии (ТЭЛА) – 17%, инфарктом селезенки – 3%, острым нарушением мозгового кровообращения – 3%, впервые выявленным острым интерстициальным нефритом – 3%.

В связи с увеличением количества разнообразных инвазивных диагностических и лечебных манипуляций, интенсивным развитием кардиохирургии, распространением потребления инъекционных наркотиков, повсеместным использованием в клинической практике антибактериальных препаратов, лечением глюкокортикостероидами и цитостатиками, а также по причине усовершенствования микробиологических и серологических методов исследования, позволяющих выявить в том числе редкие возбудители, ИЭ в настоящее время является полиэтиологичным заболеванием, спектр возбудителей которого постепенно расширяется [11]. В то же время в большинстве случаев сообщается о невысоком показателе положительного бактериологического исследования образцов крови – 13% и лишь при использовании специальных флаконов – до 68,3%, что снижает диагностическую ценность критериев Duke для выявления заболевания [12]. Перечень выделенных при исследовании гемокультуры микроорганизмов представлен в табл. 3.

Мы также должны констатировать небольшое число положительных гемокультур и отсутствие редких возбудителей ИЭ. При исследовании гемокультуры, выполненном у всех пациентов в соответствии с протоколом обследования, положительные результаты получены у 12 (18,2%; 95% ДИ 0,1–24,1). Микробные ассоциации не выявлены. Основными бактериальными агентами при микробиологическом исследовании крови были грамположительные бактерии (75%, n=9) с преобладанием семейства Enterococcaceae. Среди нетипичных возбудителей следует отметить 1 случай обнаружения грибов рода Candida у реципиента почечного трансплантата,

Таблица 3
Спектр выявленных микроорганизмов
Table 3
Spectrum of detected microorganisms

Отношение к окраске по Граму	Наименование микроорганизма	Количество случаев
Грамотрицательные	Escherichia coli	1
	Klebsiella pneumoniae	1
Грамположительные	Enterococcus faecalis	2
	Enterococcus spp.	3
	Streptococcus sp.	1
	Staphylococcus aureus	3
Грибы	Candida sp.	1

получавшего иммуносупрессивную терапию. Значимой динамики по изменению этиологической структуры ИЭ за период наблюдения не получено, вероятно, по причине малого количества выделенных патогенов. При исследовании чувствительности патогенов к антимикробным лекарственным средствам не выделено чрезвычайно-резистентных или мультирезистентных штаммов.

Летальные исходы в стационаре наступили в 7 случаях (возраст умерших от 46 до 74 лет, Me=69). Среди причин смерти пациентов были указаны: сепсис (n=3), ТЭЛА (n=2), ТЭЛА + инфаркт миокарда (n=1), тромбоз мезентериальных артерий (n=1).

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данном исследовании предпринята попытка анализа клинических проявлений, характера поражений и частоты случаев ИЭ в период распространения инфекции COVID-19. Полученные результаты свидетельствуют о том, что в период COVID-19-инфекции увеличилось число случаев выявления ИЭ. Опубликованные данные, подтверждающие непосредственное повреждение вирусом ткани сердечных клапанов, отсутствуют. Известно, что ангиотензинпревращающий фермент 2 (ACE2) является рецептором для SARS-CoV-2. ACE2 экспрессирован на фибробластах клапанов сердца, а у пациентов со стенозом аортального клапана обнаружена аномальная экспрессия ACE2 в макрофагах и миофибробластах, участвующих в ангиогенезе [13, 14]. Исследование роли SARS-CoV-2 в развитии клапанных поражений является перспективным и интересным направлением. Формирование нарушений функции клапанов сердца при подостром течении ИЭ может происходить в течение длительного времени. Поиск их зачастую инициируется после эмболических эпизодов, когда диагностика является запоздавшей. По нашим данным, максимальный период выявления ИЭ после подтверждения COVID-19-инфекции составил 3 месяца. По этой причине целесообразной является повторная визуализация клапанов сердца (стандартная трансторакальная ЭхоКГ) для оценки наличия изменений в сравнении с исходными данными, даже при отсутствии клинических признаков у пациентов, перенесших COVID-19-инфекцию.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Hoen B., Alla F., Selton-Suty C. et al. Association pour l'Etude et la Prevention de l'Endocardite Infectieuse (AEPEI) Study Group. Changing profile of infective endocarditis: results of a 1-year survey in France. *JAMA*. 2002;288(1):75–81.
2. Bin Abdulhak A.A., Baddour L.M., Erwin P.J. et al. Global and regional burden of infective endocarditis, 1990–2010: a systematic review of the literature. *Global Heart*. 2014;9(1):131–143.
3. Cecchi E., Chirillo F., Castiglione A. et al. Clinical epidemiology in Italian Registry of Infective Endocarditis (RIEI): focus on age, intravascular devices and enterococci. *Int J Cardiol*. 2015;190:151–156.
4. Habib G., Lancellotti P., Antunes M.J. et al. ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J*. 2015 Nov 21;36(44):3075–3128.
5. Shlyakho E.V., Konradi A.O., Arutyunov G.P. Guidelines for the diagnosis and treatment of circulatory diseases in the context of the COVID-19 pandemic. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):3801. (In Russian)
6. Serezhina E.K., Obrezan A.G. Cardiovascular Pathology in Patients with COVID-19. *Cardiology*. 2020;60(8):23–26. (In Russian)
7. Kang Y., Chen T., Mui D. et al. Cardiovascular manifestations and treatment considerations in COVID-19. *Heart*. 2020;106:1132–41.
8. Maev I.V., Shpektor A.V., Vasilyeva E.Y. Novel coronavirus infection COVID-19: extrapulmonary manifestations. *Therapeutic Archive*. 2020;92(8):4–11. (In Russian)
9. Dias C.N., Brasil Gadelha Farias L.A., Moreira Barreto Cavalcante F.J. Septic Embolism in a Patient with Infective Endocarditis and COVID-19. *Am J Trop Med Hyg*. 2020;103(6):2160–2161.
10. Ferri F.F. *Ferri's Clinical Advisor*: 5 Books in 1, Expert Consult. St Louis: Mosby; 2015. 1824 p.
11. Belov B.S., Tarasova G.M. Infective endocarditis: etiology, pathogenesis, clinical picture (part I). *Modern rheumatology*. 2008;2:32–38. (In Russian)
12. Chipigina N.S., Karpova N.Yu., Belova M.V., Savilov N.P. Infective endocarditis: diagnostic difficulties. *The Clinician*. 2020;14(1–2):82–90. (In Russian)
13. Vukusic, K., Thorsell, A., Muslimovic, A. et al. Overexpression of the SARS-CoV-2 receptor angiotensin converting enzyme 2 in cardiomyocytes of failing hearts. *Sci Rep*. 2022;12:965.
14. Peltonen T., Napankangas J., Ohtonen P. et al. (Pro)renin receptors and angiotensin converting enzyme 2/angiotensin-(1-7)/Mas receptor axis in human aortic valve stenosis. *Atherosclerosis*. 2011;216:35–43.



Потапова Т.В.^{1,2}, Ермоленко К.Д.³ ✉

¹ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

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

³ Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства, Санкт-Петербург, Россия

Клинико-лабораторная характеристика антибиотик-ассоциированной диареи в период пандемии COVID-19

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: сбор данных, статистический анализ полученных результатов, написание статьи, работа с источниками литературы – Ермоленко К.Д.; сбор данных, статистический анализ полученных результатов, разработка модели прогнозирования, написание статьи, работа с источниками литературы – Потапова Т.В.

Подана: 21.03.2023

Принята: 27.03.2023

Контакты: ermolenko.kd@yandex.ru

Резюме

Цель исследования. Определить актуальные факторы риска развития антибиотик-ассоциированной диареи.

Материалы и методы. Наблюдали 29 пациентов в возрасте от 29 лет до 91 года с псевдомембранозным колитом, проходивших лечение в период 2020–2021 гг. в клинической инфекционной больнице им. С.П. Боткина. У всех пациентов проводились оценка клинических и лабораторных параметров, сбор эпидемиологического анамнеза и анамнеза жизни. Всем пациентам, вошедшим в исследуемые группы, осуществляли стандартное лабораторное обследование, включающее оценку показателей гемограммы, общего анализа мочи, копрограммы, биохимический анализ крови. У всех пациентов проводилось инструментальное эндоскопическое исследование толстой кишки (ректороманоскопия, фиброколоноскопия). Проведено описание особенностей комплексной терапии данного заболевания с учетом выбора различных пробиотических штаммов микроорганизмов. Статистическая обработка материала проведена с помощью программы Statistica for Windows, v. 10 (StatSoft, США) на основе методов простого и многомерного анализа.

Результаты. Установлены характерные особенности клинического течения псевдомембранозного колита в виде сочетания диарейного, интоксикационного и абдоминального болевого синдрома. Выявлены факторы риска формирования данного состояния (длительный прием антибиотиков группы фторхинолонов и цефалоспоринов, проведение антихеликобактерной терапии, кишечная суперинфекция у пациентов с предшествующими эпизодами ААД). Подчеркивается значение колоноскопического исследования у пациентов с ААД для повышения частоты выявления тяжелых форм, а также необходимость проведения комплексного лечения, включающего

НАЗНАЧИЛИ АНТИБИОТИКИ?



ОТ 1 КАПСУЛЫ В ДЕНЬ

НОРМАЛИЗУЕТ МИКРОФЛОРУ КИШЕЧНИКА ПРИ ПРИЁМЕ АНТИБИОТИКОВ¹

ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ.
ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ВНИМАТЕЛЬНО ПРОЧИТАЙТЕ ИНСТРУКЦИЮ.

Имеются медицинские противопоказания и нежелательные реакции. Применение препарата при беременности и лактации допускается под контролем врача. При лечении диареи требуется комплексное лечение. Если диарея не проходит через 2 дня лечения препаратом, следует обратиться к врачу. Производитель: Лек д.д., Словения, Любляна. Представительство АО «Sandoz Pharmaceuticals d.d.» (Словения) в Республике Беларусь: 220084, Минск, ул. Академика Купревича, 3, пом.49. Информацию о нежелательных реакциях можно сообщить по адресу drugsafety.cis@novartis.com. На правах рекламы. BY2303030116

1. Ушкалова Е.А. Современные представления о роли пробиотиков в профилактике и лечении различных заболеваний: фокус на линекс. Терапевтический архив. 2014, 4:117-124

SANDOZ A Novartis Division

назначение этиотропных средств, пробиотических препаратов с правильно подобранными штаммами и патогенетических средств, таких как оральные белковые препараты для коррекции белково-энергетической недостаточности, ферментных препаратов и сорбентов.

Ключевые слова: антибиотик-ассоциированная диарея, пробиотики, псевдомембранозный колит, *Clostridioides difficile*

Potapova T.^{1,2}, Ermolenko K.³ 

¹ Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia

² Botkin Clinical Hospital for Infectious Diseases, St. Petersburg, Russia

³ Children's Research and Clinical Centre for Infectious Diseases of the Federal Medical and Biological Agency, St. Petersburg, Russia

Clinical and Laboratory Characteristics of Antibiotics Associated Diarrhea During the COVID-19 Pandemic

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: data collection, statistical analysis of the results, writing an article, working with literature sources – Ermolenko K.; data collection, statistical analysis of the results, development of a forecasting model, writing an article, work with literature sources – Potapova T.

Submitted: 21.03.2023

Accepted: 27.03.2023

Contacts: ermolenko.kd@yandex.ru

Abstract

The purpose of the study is to determine the current risk factors for the development of antibiotic-associated diarrhea.

Materials and methods. We observed 29 patients aged 29 to 91 years with pseudomembranous colitis who were treated in the period 2020–2021 at the Clinical Infectious Diseases Hospital. S.P. Botkin. All patients underwent an assessment of clinical and laboratory parameters, and the collection of an epidemiological anamnesis and an anamnesis of life. All patients included in the study groups underwent a standard laboratory examination, including an assessment of hemogram parameters, general urinalysis, coprogram, and a biochemical blood test. All patients underwent instrumental endoscopic examination of the colon (sigmoidoscopy, fibrocolonoscopy). The description of the features of the complex therapy of this disease is carried out, taking into account the choice of various probiotic strains of microorganisms. Statistical processing of the material was carried out using the program Statistica for Windows, v. 10 (StatSoft, USA) based on simple and multivariate analysis methods.

Results. The characteristic features of the clinical course of pseudomembranous colitis in the form of a combination of diarrheal, intoxication and abdominal pain syndrome were established. Risk factors for the formation of this condition were identified (long-term use of antibiotics of the fluoroquinolones and cephalosporins group, anti-*Helicobacter* therapy, intestinal superinfection in patients with previous episodes of AAD). Emphasizes

the importance of colonoscopy in patients with AAD to increase the frequency of detection of severe forms, as well as the need for complex treatment, including the appointment of etiotropic agents, probiotic preparations with correctly selected strains and pathogenetic agents, such as oral protein preparations for the correction of protein-energy malnutrition, enzyme preparations and sorbents.

Keywords: antibiotic associated diarrhea, probiotics, pseudomembranous colitis, *Clostridioides difficile*

■ ВВЕДЕНИЕ

Частота применения антибактериальных препаратов, как и осложнений, связанных с их действием, находится на стабильно высоком уровне. Частота развития антибиотик-ассоциированной диареи (ААД) в зависимости от класса антимикробного препарата и наличия предрасполагающих факторов варьирует от 4% до 39% [1, 2].

Под термином ААД в настоящее время принято понимать появление трех или более эпизодов жидкого стула в течение двух или более последовательных дней, развивающихся на фоне начала антибактериальной терапии и вплоть до 4-недельного срока после отмены антибиотика [3].

В основе формирования ААД лежит нарушение состава кишечной микрофлоры в виде угнетения симбиотических микроорганизмов и роста патогенной флоры, в частности *Clostridioides difficile* (*C. difficile*). При этом необходимо отметить, что спектр клинических проявлений ААД может варьировать от легкого течения в виде водянистой диареи до 3–7 раз в сутки, не сопровождающейся интоксикационным синдромом и системными проявлениями, до тяжелого течения, вариантом которого служит псевдомембранозный колит [4].

Отчетливой тенденцией последнего десятилетия является рост числа подобных тяжелых форм ААД и осложнений на фоне их течения (кишечная непроходимость, перфорация, фульминантный колит, токсический мегаколон). Развитие ААД может быть этиологически связано с условно-патогенными микроорганизмами: *Staphylococcus aureus*, *Clostridioides perfringens*, *Klebsiella oxytoca*, грибы рода *Candida* и др. На сегодняшний день наиболее важным этиологическим фактором в развитии ААД считается *C. difficile*. *C. difficile* ответственны за развитие 10–30% всех случаев ААД, и этот процент возрастает при развитии антибиотик-ассоциированных колитов (ААК) до 50–70% и 100% случаев псевдомембранозных колитов (ПМК).

Объяснением подобному феномену служит сохраняющееся широчайшее применение антибактериальных препаратов, рост числа хронических коморбидных заболеваний у пациентов, старение населения, а также появление новых гипервирулентных штаммов *C. difficile* [5].

Диарея возникает у 5–10% пациентов, которые принимали антибактериальные препараты [2]. Различные антибактериальные препараты приводят к формированию ААД с различной частотой: амоксициллин с клавуланатом – у 10–25%, цефалоспорины – у 15–20%, фторхинолоны – у 5%, макролиды – у 6–19% [5–7].

C. difficile является грамположительным спорообразующим анаэробом с высокой устойчивостью к воздействию алкогольсодержащих антисептиков [8]. Данный

патоген существует в 2 формах: вегетативной и в форме спор. Споры чрезвычайно устойчивы к различным внешним агрессивным воздействиям и могут оставаться жизнеспособными в течение многих лет в окружающей среде. Особенностью вегетативных форм является способность продуцировать экзотоксины, среди которых идентифицированы три [9]: экзотоксины А (TcdA), В (TcdB) и бинарный токсин. TcdA и TcdB – энтеротоксины, действующие на энтероциты кишечника, нарушающие актиновый цитоскелет, что приводит к воспалению и некрозу слизистой оболочки, потере плотных контактов между клетками и увеличению эпителиальной проницаемости.

На сегодняшний день доказано, что энтеротоксин (токсин А) повышает секрецию жидкости в просвет кишечника, способствуя развитию диареи. Цитотоксин (токсин В) ингибирует процессы синтеза белка в энтероцитах и колоноцитах, оказывает выраженное цитопатогенное действие, нарушая функции клеточных мембран и приводя к потере калия и развитию выраженных электролитных нарушений. Токсин В действует только в присутствии токсина А, повреждая мембраны в тысячу раз сильнее [9].

Бинарный токсин *C. difficile* риботипа NAP1/BI/027 проникает в цитоплазму, нарушает функционирование клетки посредством дезорганизации цитоскелета и ведет к ее гибели [9, 10], а также усиливает адгезию и колонизацию *C. difficile*.

Для развития ААД необходимо несколько условий: применение антибиотиков или других препаратов, изменяющих микробный пейзаж кишечника (цитостатики, химиотерапевтические препараты). Повреждение нормальной микрофлоры создает условия для размножения *C. difficile*. Помимо этого, необходимо заражение *C. difficile*, осуществленное фекально-оральным путем (заглатывание спор, обычно переданных от других пациентов). Под воздействием этих факторов некоторые люди заболеют, некоторые станут носителями. Не вполне ясно, как часто *C. difficile*, находящиеся в кишечнике при здоровом носительстве, становятся причиной колита.

Пациенты в стационаре могут передавать возбудитель друг другу (как вегетативные формы, так и споры). *C. difficile* может сохраняться на твердых поверхностях оборудования и вещах в палате месяцами, вегетативные формы могут находиться вне кишечника до 24 часов.

В 2020–2021 годах эти факторы риска имели многие пациенты, находившиеся на лечении в стационарах для инфицированных SARS-CoV-2. Сложилась ситуация, когда в больницах одномоментно находились тысячи пациентов, которые одновременно получали большие дозы антибиотиков, глюкокортикостероидов, ингибиторов протонной помпы, нестероидных противовоспалительных препаратов, блокаторов интерлейкина-6 и т. д.

Однако в Российской Федерации это заболевание не подлежит обязательной регистрации, не все лаборатории оснащены для определения токсина, а при наличии такой возможности не все медицинские учреждения назначают этот анализ из-за его стоимости. Поэтому данные о распространенности инфекции, вызванной *C. difficile*, в Российской Федерации отсутствуют.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование методом сплошной выборки было включено 29 пациентов в возрасте от 29 лет до 91 года ($70,1 \pm 7,6$ года) с антибиотик-ассоциированной диареей,

проходивших лечение в период 2020–2021 гг. в клинической инфекционной больнице им. С.П. Боткина (Санкт-Петербург), из них 41,4% (n=12) мужчины и 58,6% (n=17) женщины.

У всех пациентов проводилась оценка клинических и лабораторных параметров, а также параметров эпидемиологического анамнеза и анамнеза жизни. Всем пациентам, вошедшим в исследуемые группы, осуществляли стандартное лабораторное обследование, включающее оценку показателей гемограммы, общего анализа мочи, копрограммы, биохимический анализ крови. У всех пациентов проводилось инструментальное эндоскопическое исследование толстой кишки.

Диагноз устанавливался на основании характерных клинических и анамнестических данных, а также выявления характерных изменений при эндоскопическом исследовании сигмовидной кишки. Помимо этого, у всех пациентов проводили определение в кале токсинов А и В *C. difficile* методом иммуноферментного анализа (ИФА), а также исследование генов токсигенности *C. difficile* в кале методом полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Для исключения других этиологических агентов в генезе диареи осуществляли обследование для выявления других патогенных кишечных микроорганизмов рода *Shigella* spp., *Salmonella* spp., *Campylobacter* spp., аденовирусов группы F, ротавирусов группы А, норовирусов 2-го генотипа и астровирусов в объектах окружающей среды и клиническом материале методом ПЦР с гибридизационно-флуоресцентной детекцией и культуральным методом.

Клиническое наблюдение за пациентами осуществлялось ежедневно. Проводили оценку тяжести симптомов острой кишечной инфекции – диареи, рвоты, болей в животе, метеоризма, общих симптомов интоксикации (снижения активности, отсутствия аппетита, нарушения сна), выраженности лихорадочной реакции, наличия катаральных явлений со стороны верхних дыхательных путей и признаков эксикоза (снижение тургора, эластичности кожных покровов, появление сухости слизистых оболочек, наличия жажды и олигоурии).

Все пациенты в условиях стационара получали комплексную терапию, включающую диетотерапию, регидратацию (инфузионная терапия глюкозо-солевыми растворами и оральная регидратация), применение антибактериальных препаратов, пробиотиков, пребиотиков и ферментных препаратов. Оценка тяжести течения ПМК и подходы к терапии соответствовали современным требованиям, изложенным в медицинских стандартах и клинических рекомендациях [11].

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

У большинства пациентов начало заболевания носило подострый характер. Появление симптомов заболевания происходило в среднем через $9,2 \pm 3,6$ суток после завершения курса антибактериальных препаратов. Еще через 8–14 суток (в среднем $10,2 \pm 5,7$ суток) пациент госпитализировался, как правило, на фоне неэффективности симптоматической, патогенетической терапии. Тяжесть состояния в большинстве случаев обуславливалась выраженностью интоксикационного синдрома, дегидратации, а также декомпенсацией фоновой соматической патологии на фоне основного заболевания.

В клинической картине отмечалось сочетание диарейного, интоксикационного синдрома и выраженных абдоминальных болей.

Диарейный синдром характеризовался многократным (с частотой от 6 до 10 раз в сутки; среднее значение $8,7 \pm 3,3$) жидким стулом с примесью крови ($n=9$; 31,0%) и слизи ($n=18$; 62,1%). В копрограмме у большинства пациентов были выявлены воспалительные изменения, грубые нарушения переваривания пищи. Длительность сохранения диареи составила $8,5 \pm 1,8$ суток.

У 28 пациентов (96,6%) отмечалось сочетание диарейного синдрома с выраженными абдоминальными болями в области флангов живота и повышением температуры.

Показатели гемограмм у пациентов при поступлении характеризовались значительным разнообразием. В большинстве случаев отмечалось повышение общего уровня лейкоцитов (среднее значение $14,3 \pm 2,9 \times 10^9$ клеток/л), более чем у половины пациентов были выявлены повышение СОЭ, нейтрофилез, палочкоядерный сдвиг лейкоцитарной формулы. У части пациентов ($n=12$; 41,4%) преимущественно пожилого возраста повышения общего уровня лейкоцитов выявлено не было.

Обращало на себя внимание частое выявление гипопроотеинемии (средний уровень общего белка $60,1 \pm 6,3$ г/л) у пациентов в сыворотке крови при поступлении в стационар. Длительная диарея, нарушение нормального состава микробиоценоза кишечника и дисфункция пищеварительных ферментов, наблюдаемые при тяжелых формах ААД, закономерно приводят к формированию вторичной белково-энергетической недостаточности у пациентов. Для коррекции данных состояний у пациентов активно применялись белковые растворы для перорального приема. В дополнение к этому в комплексной терапии при ААД использовали средства оральной и парентеральной регидратационной терапии, патогенетические (сорбенты, ферментные препараты) и этиотропные средства. В качестве этиотропных препаратов применяли метронидазол и ванкомицин. В качестве стартового препарата использовался метронидазол в дозировке по 500 мг 3 раза в день. При неэффективности данной терапии в течение 3 суток осуществлялась замена препарата на ванкомицин в дозе 125 мг 4 раза в день *per os* в течение 10 дней.

В среднем длительность сохранения интоксикационного синдрома составила $5,1 \pm 1,1$ суток, диареи – $8,5 \pm 1,7$ суток. Выписка из стационара осуществлялась в среднем на $10,9 \pm 2,7$ суток с момента поступления в связи с клинико-лабораторным улучшением.

Лабораторными методами выявить токсины клостридий методом ИФА удалось у всех 29 пациентов, а методом ПЦР – только у 9 пациентов (31,0%).

Обращало на себя внимание доминирование ($n=17$; 58,6%) в исследуемой выборке пациентов женского пола. Подобные результаты были получены при проведении популяционного исследования в США, где доля женщин среди пациентов с ААД составляла 63% [12].

Значительная часть пациентов ($n=16$; 55,2%) получала кислородную поддержку при помощи назальных канюль и лицевых масок, что могло способствовать заражению *Clostridium difficile* инфекцией. Пациенты находились в стационарах длительно, значительная часть получала лечение в отделениях реанимации и интенсивной терапии ($n=16$; 62,1%). Значительная часть пациентов имела тяжелые сопутствующие заболевания. Всё вышеозначенное не могло не привести к росту заболеваемости данным клостридиозом.

В ходе наблюдения за пациентами можно было выделить ряд факторов риска развития инфекции, вызванной *C. difficile*:

- повторные госпитализации;
- возраст более 65 лет;
- эпизод CD-инфекции в предыдущие госпитализации;
- госпитализация в отделение интенсивной терапии.

В ходе предшествующих исследований в дополнение к выявленным факторам риска можно было добавить ряд биохимических показателей:

- альбумин менее 3 г/дл;
- креатинин более 2,0 мг/дл;
- тромбоциты менее 150 и более $420 \times 10^9/\text{л}$ [13].

Снижение заболеваемости ОКИ бактериальной этиологии в последние годы может быть связано с уменьшением активности пищевого и водного путей передачи возбудителей вследствие улучшения качества пищевых продуктов и питьевой воды по микробиологическим показателям. Улучшению качества пищевых продуктов по микробиологическим показателям могло способствовать внедрение в последние годы в пищевой промышленности таких инновационных технологий, как обработка пищевых продуктов с помощью пульсирующих электрических полей, УФ-облучения, холодной электронной пастеризации, микроволновой стерилизации, ультрапастеризации, применение мембранной фильтрации, асептического розлива жидких продуктов.

Мощным фактором, препятствующим размножению патогенных и условно-патогенных микроорганизмов в пищевых продуктах при их хранении, могли оказаться различные пищевые добавки (консерванты, антиокислители, антибиотики), применение которых в последние годы становится все более широким.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для эффективной терапии ААД необходимо проведение комплексного лечения, включающего назначение этиотропных средств, пробиотических препаратов, а также патогенетических средств, таких как оральные белковые препараты для коррекции белково-энергетической недостаточности, ферментных препаратов и сорбентов.

ААД в настоящее время характеризуется сочетанием диарейного, интоксикационного и абдоминального болевого синдромов. Формированию ААД предшествуют курсы антибактериальных препаратов групп защищенных пенициллинов и цефалоспоринов. В качестве других факторов, способствующих развитию ААД, стоит отметить проведение эрадикационной терапии при хеликобактерной инфекции, а также нахождение в отделениях реанимации и интенсивной терапии.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Elseviers M.M., Van Camp Y., Nayaert S., Duré K., Annemans L., Tanghe A. Prevalence and management of antibiotic associated diarrhea in general hospitals. *BMC infectious diseases*. 2015;15(1):129.
2. Gerding D.N., Lessa F.C. The epidemiology of *Clostridium difficile* infection inside and outside health care institutions. *Infectious Disease Clinics*. 2015;29(1):37–50.
3. Gravel D., Miller M., Simor A. Health care-associated *Clostridium difficile* infection in adults admitted to acute care hospitals in Canada: A Canadian nosocomial infection surveillance program study. *Clin.Infect. Dis*. 2009;48:568–576.

4. Zaharova N., Fil'T. Pseudomembranous colitis: pathogenesis, prevention, treatment. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2013;12.
5. Vecchio A.L., Zacur G.M. Clostridium difficile infection: an update on epidemiology, risk factors, and therapeutic options. *Current opinion in gastroenterology*. 2012;28(1):1–9.
6. Janarthanan S. Clostridium difficile-associated diarrhea and proton pump inhibitor therapy: a meta-analysis. *The American journal of gastroenterology*. 2012;107(7):1001.
7. Knecht H. Effects of β -lactam antibiotics and fluoroquinolones on human gut microbiota in relation to Clostridium difficile associated diarrhea. *PLoS One*. 2014;9(2):e89417.
8. Kelly C.P. Can we identify patients at high risk of recurrent Clostridium difficile infection? *Clinical Microbiology and Infection*. 2012;18(s6):21–27.
9. Aktories K., Schwan C., Jank T. Clostridium difficile toxin biology. *Annual review of microbiology*. 2017;71:281–307.
10. Vardakas K.Z. Risk factors for development of Clostridium difficile infection due to BI/NAP1/027 strain: a meta-analysis. *International Journal of Infectious Diseases*. 2012;16(11):e768–e773.
11. Shelygin Yu. *Clinical guidelines for diagnosis, treatment and prevention of Clostridium difficile-associated diarrhea (CDI)*. 2019.
12. Khanna S. The epidemiology of community-acquired Clostridium difficile infection: a population-based study. *The American journal of gastroenterology*. 2012;107(1):89.
13. Ermolenko K., Potapova T. Risk factors for antibiotic-associated diarrhea. *Gastroenterology of St. Petersburg*. 2020;1–2:9–13.



Тумаш О.Л.¹ ✉, Карамышев А.М.¹, Говор В.А.¹, Бортновская Е.П.²

¹ Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Беларусь

² Гомельская областная инфекционная клиническая больница, Гомель, Беларусь

Патогенетическая терапия цитокинового шторма при COVID-19

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

Финансирование: исследование проведено без спонсорской поддержки.

Подана: 13.02.2023

Принята: 27.03.2023

Контакты: tumash_ox@mail.ru

Резюме

Цель. Оценить клинико-лабораторную эффективность лекарственных средств, обладающих разными механизмами подавления цитокинового шторма, путем сравнения барицитиниба и олокизумаба при лечении COVID-19.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное исследование 95 медицинских карт пациентов с подтвержденной COVID-19-пневмонией, не нуждающихся в инвазивной респираторной поддержке на момент введения лекарственных средств. Пациенты были разделены на 2 группы: группа 1 – пациенты, получившие барицитиниб ($n=61$), группа 2 – пациенты, получившие олокизумаб ($n=34$). Пациенты двух групп не имели статистически значимых различий по возрасту, полу, ИМТ, коморбидной патологии, объему поражения легких и лабораторным показателям до введения препаратов ($p>0,05$). В ходе исследования проводилась сравнительная оценка клинических и лабораторных показателей на 3-й и 10-й день между группами и в динамике.

Результаты. На 3-и и 10-е сутки в обеих группах наблюдалась положительная динамика клинико-лабораторных показателей по сравнению с первоначальными данными. При межгрупповом сравнении не было выявлено статистически значимых различий по уровню СРБ, мочевины, креатинина, D-димера, лейкоцитов и тромбоцитов ($p>0,05$), при этом в группе 2 уровни ЛДГ и ферритина были ниже, а уровень АЛТ и АСТ выше ($p<0,05$). У пациентов обеих групп на 3-и сутки отмечалась нормализация температуры в 80% случаев, в респираторной поддержке нуждались 50%, а на 10-е сутки только 20% пациентов. Длительность госпитализации пациентов также не отличалась ($p>0,05$). На фоне проводимого лечения летальность в группе 1 составила 6,56% ($n=4$), в группе 2 – 2,94% ($n=1$) ($\chi^2=2,2$; p -уровень=0,33).

Заключение. Лекарственные средства барицитиниб и олокизумаб эффективны для патогенетической терапии цитокинового шторма у пациентов с COVID-19-пневмонией, не нуждающихся в инвазивной респираторной поддержке и с объемом поражения легких до 75%, что проявляется положительной динамикой лабораторных и клинических показателей на 3-й и 10-й день при сравнении с исходными данными.

Ключевые слова: COVID-19, цитокиновый шторм, барицитиниб, олокизумаб, ингибиторы янус-киназ, интерлейкин-6

Oksana L. Tumash¹ , Andrei M. Karamyshau¹, Violetta A. Hovar¹, Elena P. Bortnovskaya²

¹ Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

² Gomel Regional Infectious Clinical Hospital, Gomel, Belarus

Pathogenetic Therapy of Cytokine Storm in COVID-19

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: all authors made a significant contribution to the search and analytical work and preparation of the article, read and approved the final version before publication.

Funding: the study was conducted without sponsorship.

Submitted: 13.02.2023

Accepted: 27.03.2023

Contacts: tumash_ox@mail.ru

Abstract

Purpose. To evaluate clinical and laboratory efficacy of drugs with different mechanisms of cytokine storm suppression by comparing baricitinib and olokizumab in the treatment of COVID-19.

Materials and methods. A retrospective research of 95 medical reports of patients with confirmed COVID-19 pneumonia who did not require invasive respiratory support at the time of drug administration was conducted. Patients were divided into 2 groups: the 1st – patients who received baricitinib (n=61), the 2nd – patients who received olokizumab (n=34). Patients of both groups had no statistically significant differences in age, sex, body weight index (BWI), comorbid pathology, volume of lung lesions, and laboratory indexes before drug administration ($p>0.05$). Comparative assessment of clinical and laboratory parameters on the 3rd and 10th days between the groups and in the dynamics was performed during the study.

Results. On the 3rd and 10th days of follow-up, positive dynamics of clinical and laboratory parameters was observed in both groups in comparison with the initial data. Intergroup comparison revealed no statistically significant differences in CRP, urea, creatinine, D-dimer, leukocyte and platelet levels ($p>0.05$), while LDH and ferritin levels were lower in group 2, and ALT and AST levels were higher ($p<0.05$). On the 3rd day in patients of both groups there were a normalization of temperature in 80% of cases, 50% of patients needed respiratory support, and on the 10th day only 20% of patients. The duration of hospitalization also didn't differ ($p>0.05$). The mortality rate was 6.56% (n=4) in group 1st and 2.94% (n=1) in group 2nd ($\chi^2=2.2$; p -value=0.33).

Conclusion. The drugs baricitinib and olokizumab are effective for pathogenetic therapy of cytokine storm in patients with COVID-19 pneumonia not requiring invasive respiratory support and the volume of lung damage up to 75%, which is manifested by positive dynamics of laboratory and clinical parameters on the 3rd and 10th days in comparison with the initial data.

Keywords: COVID-19, cytokine storm, baricitinib, olokizumab, janus kinase inhibitors, interleukin-6

■ ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день, по данным ВОЗ, во всем мире 617 миллионов подтвержденных случаев заболевания COVID-19 и более 6,5 млн смертей [1].

Одним из проявлений COVID-19, протекающего как вирус-индуцированный вторичный гемофагоцитарный синдром или цитокиновый шторм (ЦШ), который проявляется массивной, неконтролируемой и нередко фатальной активацией иммунной системы с высвобождением провоспалительных цитокинов (ФНО-альфа, ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10 и др.) и маркеров воспаления (СРБ, сывороточный ферритин). Этот процесс может приводить к развитию нарушений коагуляционного каскада, COVID-19-зависимого поражения легких, полиорганной недостаточности (СПОН), молниеносной форме в виде токсического шока и даже к гибели пациента [2].

Основным патогенетическим лечением тяжелых форм COVID-19 и ЦШ в течение первых волн пандемии было применение антицитокиновых лекарственных средств (ЛС), моноклональных антител, которые блокировали рецепторы к интерлейкину-6 либо снижали уровень цитокина в крови [3].

Экспоненциальный рост числа пациентов, нуждающихся в кислородной поддержке, антицитокиновой и интенсивной терапии, а также более эффективной борьбе с гипериммунной реакцией организма, направил интерес ученых на изучение и применение ингибиторов янус-киназ (ИЯК), которые блокируют многочисленные провоспалительные цитокины, включая IFN γ , IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-10, IL-18 и TNF- α , выделяемые гиперактивными Т-клетками и макрофагами [4]. В отличие от генно-инженерных биологических производных, селективно блокирующих функцию определенного провоспалительного цитокина (ИЛ-6), ИЯК модулируют активность различных биологически активных молекул, полная блокада которых может привести к развитию тяжелого иммунодефицита и нарушению гомеостаза [5]. Соответственно, целью их применения является обратимое снижение активности одного или нескольких изоферментов, а не полное «выключение» JAK/STAT системы в целом. Одним из эффективных ИЯК является барицитиниб, однако на фоне подавления активности JAK₁ оказывает воздействие и на другие изоферменты, в связи с чем развивается временная блокада всех сигнальных путей иммунного ответа [6].

Применение барицитиниба в качестве потенциальной терапии COVID-19 связано с предотвращением опосредованного повреждения легких, улучшением выживаемости и признано FDA [7].

В рандомизированном контролируемом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, включающем 1032 пациентов, сравнили барицитиниб и ремдесивир и выявили данные, свидетельствующие о безопасности применения барицитиниба, а также позитивное влияние на время реабилитации пациентов [8].

Также имеются литературные данные, свидетельствующие об укорочении койко-дня, снижении потребности в респираторной поддержке и ее длительности, необходимости проведения интенсивной терапии (ИТ) и риске развития острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), а также о положительном влиянии на исход заболевания на фоне лечения барицитинибом. Применение в комбинации с ремдесивиром снижает количество побочных эффектов и является более безопасным [8, 9].

В журнале The Lancet опубликованы предварительные данные многоцентрового рандомизированного плацебо-контролируемого исследования об интенсивной

терапии и влиянии барицитиниба на прогноз пациентов с COVID-19 в критически тяжелом состоянии, которое продемонстрировало статистически значимое влияние на 60-дневную выживаемость пациентов ($p=0,03$). Авторы заявляют, что на каждого шестого пациента, получавшего барицитиниб, была предотвращена одна смерть. Также не выявлено неблагоприятных событий, таких как влияние на частоту развития вторичных инфекций, тромбозов, сердечно-сосудистых катастроф [10].

Ингибиторы интерлейкина-6 (ИЛ-6) активно применяются для нейтрализации и предупреждения цитокинового шторма. Одним из представителей данного класса лекарственных средств является олокизумаб – гуманизированное моноклональное антитело, которое селективно связывается с человеческим ИЛ-6 и эффективно его нейтрализует. В исследовании сравнили группу пациентов, получивших олокизумаб ($n=610$), и группу сравнения ($n=511$) – пациентов, получавших стандартную терапию без применения ингибиторов ИЛ-6. Применение олокизумаба продемонстрировало положительное влияние на выраженность клинических (улучшение общего состояния уже в первые сутки наблюдения, снижение температуры тела до нормальных значений) и лабораторных показателей (динамика С-реактивного белка показывает значимое влияние ингибитора ИЛ-6 на системную воспалительную реакцию) [11].

Ингибирование JAK/STAT сигнализации выглядит перспективным и многообещающим направлением в лечении пациентов с COVID-19, однако требует дальнейших исследований. При этом недостаточно данных, направленных на сравнение эффективности и безопасности ингибиторов янус-киназ и лекарственных средств, направленных на снижение уровня интерлейкина-6 в крови. Этому и посвящено данное исследование.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить клинико-лабораторную эффективность лекарственных средств, обладающих разными механизмами подавления цитокинового шторма, путем сравнения барицитиниба и олокизумаба при лечении COVID-19.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Было проведено ретроспективное исследование медицинских карт пациентов, находившихся на госпитализации в Гомельской областной инфекционной клинической больнице и Гомельской городской клинической больнице № 3 в период с 1 января 2021 года по 1 сентября 2021 года с подтвержденной COVID-19-пневмонией и не нуждающихся в инвазивной респираторной поддержке на момент введения препаратов.

Критерии включения:

1. Возраст пациента ≥ 18 лет.
2. Подтвержденный диагноз COVID-19.
3. Наличие подтвержденной методом компьютерной томографии органов грудной клетки (КТ ОГК) пневмонии КТ 1–3 или с объемом поражения легких до 75% в сочетании с 2 и более критериями:
 - гипертермия $\geq 38^\circ\text{C}$;
 - необходимость в кислородотерапии;
 - С-реактивный белок (СРБ) ≥ 30 мг/л.

Критерии исключения:

- 1. Бактериальная или грибковая инфекция с подтвержденным источником инфекции.
- 2. Необходимость в инвазивной респираторной поддержке.

Для анализа использовали следующие данные, полученные из медицинских карт стационарных пациентов: возраст, пол, ИМТ, дата госпитализации, объем поражения легких – как критерий тяжести состояния пациента, день введения препарата после появления первых клинических признаков COVID-19, температура тела, динамика СРБ, ЛДГ, АЛТ, АСТ, D-димера, мочевины, креатинина, ферритина, лейкоцитов, лимфоцитов, тромбоцитов в день введения препарата (день 0), на 3-й и 10-й день, необходимость и длительность проведения кислородотерапии, длительность госпитализации, развитие нежелательных побочных реакций, осложнений и исход заболевания.

Назначение лекарственных препаратов производилось на основании критериев, изложенных в приказе МЗ Республики Беларусь, действующем на момент нахождения пациентов на лечении в стационаре. Пациенты были разделены на 2 группы: группа 1 – пациенты, получившие барицитиниб (n=61), группа 2 – пациенты, получившие олокизумаб (n=34). Пациенты 1-й группы, вошедшие в исследование, получали ЛС внутрь в дозе 4 мг в сутки, независимо от приема пищи. Пациенты 2-й группы – олокизумаб в виде раствора для подкожного введения, 160 мг/мл – 0,4 мл однократно. Пациенты обеих групп получали глюкокортикостероиды и низкомолекулярные гепарины (НМГ) или нефракционированный гепарин (НФГ).

Общая характеристика пациентов изучаемых групп представлена в табл. 1.

Пациенты двух групп не имели статистически значимых различий по возрасту, полу, ИМТ и коморбидной патологии. Отягощенный преморбидный фон имели 61,76% пациентов в группе олокизумаба и 73,53% в группе барицитиниба ($\chi^2=1,48$, p-уровень 0,2). Наиболее частой сопутствующей патологией являлись ишемическая болезнь сердца (ИБС), гипертоническая болезнь и ожирение (табл. 1). Одним из значимых клинических симптомов на момент госпитализации являлась степень выраженности дыхательной недостаточности (ДН), так, ДН1 в группе барицитиниба

Таблица 1
Характеристика сравниваемых групп
Table 1
Characteristics of the compared groups

Параметры	Группа барицитиниба	Группа олокизумаба	P-уровень
Количество, абс.	61	34	
Ж/М, % (n)	60,66% (37) / 39,34% (24)	50,0% (17) / 50,0% (17)	0,31
Возраст, лет	54,7 [47,0; 66,0]	53,4 [47,0; 63,0]	0,63
ИМТ, кг/м ²	31	32	0,72
Сопутствующие заболевания			
Сахарный диабет, % (n)	3,28% (2)	17,65% (6)	0,15
Ожирение, % (n)	54,0% (33)	52,94% (18)	0,3
ИБС, % (n)	44,26% (27)	43,53% (8)	0,44
Артериальная гипертензия, % (n)	34,43% (21)	52,94% (18)	0,07
Онкология, % (n)	4,92% (3)	5,88% (2)	0,84



отмечалась в 54,1% случаев, ДН2 – в 24,64% случаев, в группе олокизумаба ДН1 – в 67,65% случаев, ДН2 – 14,71% случаев ($\chi^2=5,73$, р-уровень 0,21).

Пациенты обеих групп до назначения специфической патогенетической терапии не имели статистически значимых различий по основным клинико-лабораторным показателям (табл. 2). В большинстве случаев по данным КТ ОГК у пациентов прева-лировала двусторонняя полисегментарная пневмония с объемом поражения легких 50–75%.

- Были выбраны следующие контрольные конечные точки:
1. Положительная клиническая динамика на 3-й и 10-й день, определявшаяся как число и процент пациентов со снижением температуры тела до 37,0 °С и менее и с увеличением уровня сатурации (SpO₂) более 94% при дыхании атмосферным воздухом.
 2. Уровни СРБ, ЛДГ, АЛТ, АСТ, D-димера, мочевины, креатинина, ферритина, лейкоцитов, лимфоцитов, тромбоцитов на 3-й и 10-й день терапии.
 3. Количество дней госпитализации.
 4. Исход заболевания.

Статистическая обработка полученных данных проводилась посредством пакета прикладных статистических программ Statistica 8.0 и Microsoft Excel для Windows 10. Достоверными признавались различия с уровнем доверительной доказательности не менее 95%. Для описания количественных переменных исследования были указаны медианы [Me] и интерквартильный размах [Q₁; Q₃], а для категориальных

Таблица 2
Основные клинико-лабораторные показатели пациентов двух групп до начала антицитокиновой терапии, Me [Q₁-Q₃]
Table 2
The main clinical and laboratory parameters of patients of the two groups before beginning of anticytokine therapy, Me [Q₁-Q₃]

Показатель	Группа барицити- ниба	Группа олокизу- маба	Р-уровень
СРБ, мг/л	43,7 [34,0; 87,3]	56,5 [51,0; 112,0]	0,63
ЛДГ, ед/л	773,0 [593,0; 927,0]	705,0 [564,0; 794,0]	0,39
АСаТ, ед/л	42,0 [34,1; 59,8]	54,3 [43,9; 77,2]	0,12
АЛаТ, ед/л	34,0 [27,0; 62,0]	48,7 [26,6; 69,7]	0,84
Мочевина, ммоль/л	4,9 [3,5; 5,8]	4,45 [3,2; 6,1]	0,86
Креатинин, мкмоль/л	89,0 [80,0; 97,0]	84,1 [75,5; 93,4]	0,27
ИЛ-6, нг/мл	56,0 [45,6; 80,4]	75,41 [56,0; 98,3]	0,12
Ферритин, мкг/л	395,0 [267,0; 690,0]	533,5 [268,0; 629,0]	0,34
D-димер, нг/мл	439,0 [180,0; 605,0]	513,0 [191,5; 636,5]	0,47
Лейкоциты, ×10 ⁹ /л	4,4 [3,4; 6,9]	4,85 [3,4; 6,9]	0,07
Лимфоциты, ×10 ⁹ /л	1,0 [0,91; 1,23]	0,89 [0,80; 1,18]	0,14
Тромбоциты, ×10 ⁹ /л	153,0 [118,0; 188,0]	156,5 [114,0; 199,0]	0,06
Длительность лихорадки до введения ЛС, дни	7 [6; 8]	7 [6; 8]	0,76
Макс. температура тела, °С	38,0 [37,9; 39,4]	38,25 [37,8; 38,6]	0,77
КТ ОГК			
КТ-1	11,48%	11,76%	0,89
КТ-2 и более	88,53%	88,24%	

переменных – абсолютная и относительная частота. Оценка нормальности распределения проводилась с помощью критерия Шапиро – Уилка. Совокупность была правильно распределена не по всем признакам, и группы были неравными, в связи с этим нами применялись методы непараметрической статистики. Для сравнения двух независимых количественных признаков – критерий Манна – Уитни, для качественных признаков – χ^2 Пирсона. Внутригрупповые сравнения выполнялись с применением критерия Вилкоксона. Статистический значимый уровень принят $p < 0,05$.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На 3-й и 10-е сутки наблюдения в обеих группах отмечалась положительная лабораторная динамика по сравнению с первоначальными данными.

При межгрупповом сравнении лабораторных показателей групп на 3-й день наблюдения не было выявлено статистически значимых различий по уровню СРБ, АЛТ, мочевины, креатинина, D-димера, лейкоцитов и тромбоцитов. Однако в группе олокизумаба показатели ЛДГ и ферритина были статистически значимо ниже, чем в группе барицитиниба, а абсолютный уровень лимфоцитов выше ($U=278,0$; $p=0,003$). Динамика основных лабораторных показателей пациентов на 3-й день наблюдения после применения антицитокиновой терапии представлена в табл. 3.

В группе барицитиниба на 3-й день наблюдения отмечалось снижение уровня СРБ в 1,79 раза ($T=121,0$; p -уровень=0,06), нарастание уровня лейкоцитов на 61,5% ($T=20,5$; p -уровень=0,00008), тромбоцитов на 60% ($T=18,5$; p -уровень=0,00007) по сравнению с первоначальными данными. При этом отмечался рост таких показателей, как АЛТ – в 2,47 раза ($T=2,0$; p -уровень=0,0003), ЛДГ на 11% ($T=62,0$; p -уровень=0,06), D-димер в 1,73 раза ($T=1,0$; p -уровень=0,0018) и ферритин в 1,67 раза ($T=8,0$; p -уровень=0,003).

В группе олокизумаба регистрировалось снижение уровня СРБ в 1,73 раза ($T=0,0$; p -уровень=0,000001), D-димера в 1,71 раза (p -уровень=0,013) и ферритина в 1,35 раза ($T=40,0$; p -уровень=0,0006). Отмечалось увеличение уровня АЛТ в 2,33 раза ($T=0,0$; p -уровень=0,000001), тромбоцитов в 1,7 раза ($T=12,0$; p -уровень=0,000001),

Таблица 3

Основные лабораторные показатели в группах на 3-й и 10-й сутки после применения антицитокиновой терапии, Ме [Q₁-Q₃]

Table 3

The main laboratory indexes in the groups on the 3rd day after using anticytokine therapy, Me [Q₁-Q₃]

Показатель	Группа барицитиниба	Группа олокизумаба	P-уровень
СРБ, мг/л	24,3 [11,95; 45,6]	32,5 [24,0; 44,0]	0,276
ЛДГ, ед/л	866,0 [700,0; 1145,0]	735,0 [576,0; 806,0]	0,003
АСаТ, ед/л	45,0 [24,0; 62,0]	70,1 [53,6; 97,7]	0,003
АЛаТ, ед/л	84,0 [56,0; 135,0]	113,6 [71,0; 195,9]	0,15
Мочевина, ммоль/л	6,2 [5,1; 7,7]	5,3 [4,0; 6,8]	0,1
Креатинин, мкмоль/л	90,5 [81,5; 117,0]	84,05 [73,7; 96,2]	0,051
Ферритин, мкг/л	660,0 [406,0; 1254,0]	393,0 [155,0; 615,0]	0,006
D-димер, нг/мл	240,0 [170,0; 485,0]	300,0 [150,0; 478,0]	0,97
Лейкоциты, $\times 10^9$ /л	7,15 [5,63; 10,75]	6,8 [4,5; 9,1]	0,17
Тромбоциты, $\times 10^9$ /л	254,0 [199,0; 373,0]	269,5 [199,0; 318,0]	0,78
Лимфоциты, $\times 10^9$ /л	1,0 [0,66; 1,64]	1,6 [1,3; 2,87]	0,003



лейкоцитов в 1,4 раза ($T=108,0$; p -уровень= $0,0018$) и абсолютного количества лимфоцитов в 1,45 раза ($T=42,0$; p -уровень= $0,000013$). При этом уровни ЛДГ и АСТ на 3-й день наблюдений статистически значимо не отличались от исходных показателей (p -уровень соответственно $0,79$ и $0,061$).

После применения олокизумаба на 10-е сутки наблюдения отмечалось снижение уровня ЛДГ в 1,27 раза по сравнению с первоначальными данными ($T=60,0$; p -уровень= $0,00013$), уровня СРБ – в 5,65 раза ($T=0$; p -уровень= $0,000001$) и уровня ферритина в 3,29 раза ($T=6,0$; p -уровень= $0,00004$). В группе пациентов, принимавших барицитиниб, уровень ЛДГ, напротив, увеличился на 10% от исходного (p -уровень= $0,34$), уровень ферритина также вырос в 1,94 раза (p -уровень= $0,056$), уровень СРБ снизился в 3,64 раза ($T=359,0$; p -уровень= $0,017$). Динамика основных лабораторных показателей (уровня СРБ, ЛДГ и ферритина) в группах за весь период наблюдения представлена на рис. 1–3. Таким образом, в группе олокизумаба регистрировалось более быстрое снижение показателей цитокинового шторма, а именно уровня СРБ, ЛДГ и ферритина.

При межгрупповом сравнении лабораторных показателей групп на 10-й день наблюдения не было выявлено статистически значимых различий по уровню СРБ, мочевины, креатинина, D-димера, лейкоцитов и тромбоцитов (табл. 4). Однако в группе олокизумаба показатели ЛДГ и ферритина были статистически значимо ниже, чем в группе барицитиниба. Таким образом, ЛС несмотря на разный механизм действия показали одинаковую эффективность в купировании цитокинового шторма при COVID-19-пневмонии.

Регистрировались повышенные значения уровня АЛТ в обеих группах по сравнению с первоначальными данными, так, в группе барицитиниба уровень АЛТ увеличился к 10-му дню в 2,38 раза ($T=97$; p -уровень= $0,005$), в группе олокизумаба – в 2,37 раза ($T=34,0$; p -уровень= $0,000017$). Уровень АСТ в группах на 10-й день наблюдения не различался с первоначальными показателями (для группы барицитиниба

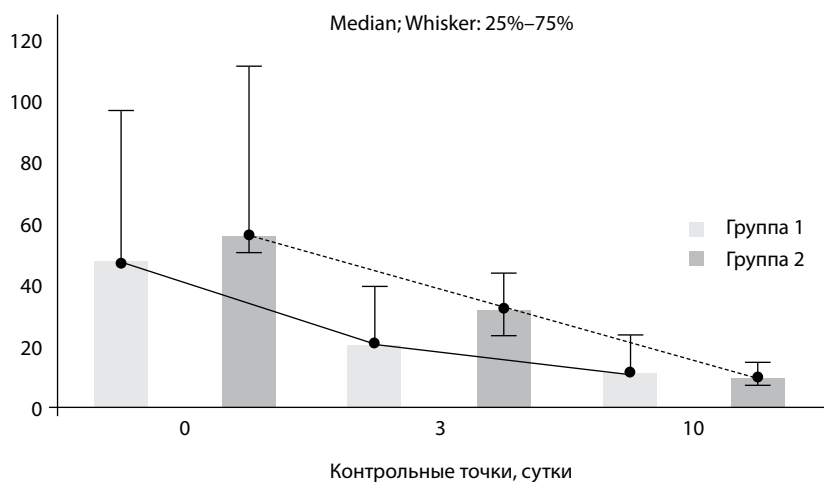


Рис. 1. Динамика уровня СРБ в обеих группах
Fig. 1. Dynamics of CRP levels in both groups

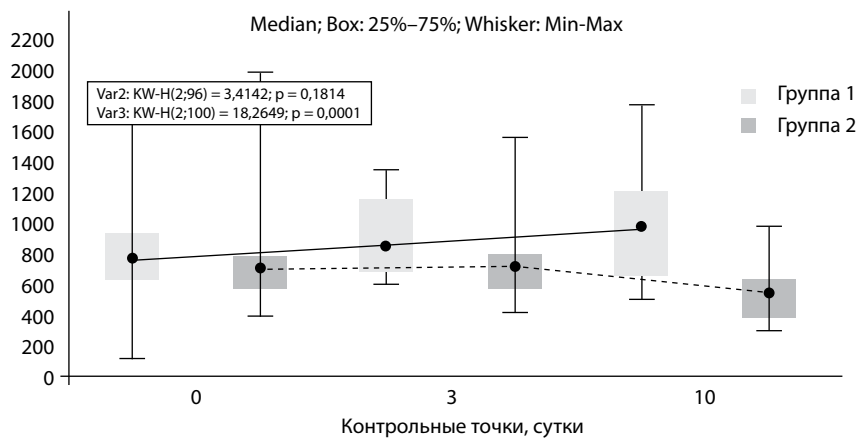


Рис. 2. Динамика уровня ЛДГ в обеих группах
Fig. 2. Dynamics of LDH levels in both groups

р-уровень=0,067 и для группы олокизумаба р-уровень=0,1). При этом в группе олокизумаба уровень АСТ был статистически значимо выше в 1,45 раза, а уровень АЛТ выше в 1,43 раза, чем у пациентов, получавших барицитиниб. Таким образом, можно предположить наличие и у барицитиниба, и у олокизумаба гепатотоксического эффекта. Однако данный эффект больше выражен у олокизумаба, поэтому, по нашему мнению, целесообразнее использовать данный препарат у пациентов, не имеющих заболеваний печени и с нормальными показателями уровня трансаминаз на момент решения вопроса о необходимости в патогенетической терапии.

За время наблюдения не было выявлено изменения уровней мочевины и креатинина у пациентов обеих групп, что может указывать на отсутствие влияния данных ЛС на функцию почек.

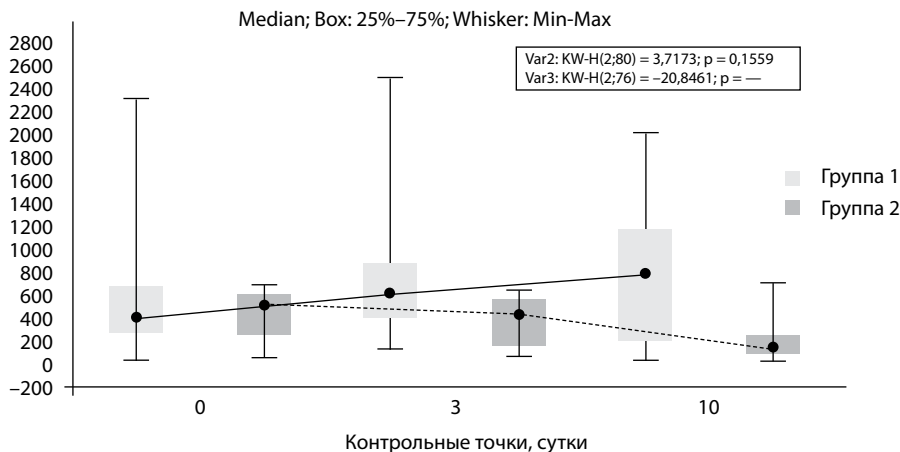


Рис. 3. Динамика уровня ферритина в обеих группах
Fig. 3. Dynamics of ferritin levels in both groups



Таблица 4
Основные лабораторные показатели в группах на 10-е сутки после применения антицитокиновой терапии, Ме [Q₁-Q₃]
Table 4
The main laboratory parameters in the groups on the 10th day after using anticytokine therapy, Me [Q₁-Q₃]

Показатель	Группа барицитиниба	Группа олокизумаба	P-уровень
СРБ, мг/л	12,0 [8,1; 36,3]	10,0 [8,0; 15,0]	0,13
ЛДГ, мЕ/л	852,0 [624,0; 1290,0]	551,0 [396,0; 634,5]	0,000001
АСаТ, ед/л	33,0 [20,5; 40,5]	48,0 [36,0; 63,0]	0,000018
АЛаТ, ед/л	81,0 [44,0; 133,5]	115,9 [55,45; 235,85]	0,035
Мочевина, ммоль/л	6,6 [4,4; 8,1]	4,95 [4,1; 6,0]	0,054
Креатинин, мкмоль/л	81,0 [46,0; 92,0]	74,5 [35; 87,5]	0,2
Ферритин	766,0 [210,0; 1600,0]	162,0 [100,0; 250,0]	0,0002
D-димер	233,5 [146,0; 814,0]	202 [102,3; 788,6]	0,73
Лейкоциты, ×10 ⁹ /л	7,4 [5,4; 9,3]	6,35 [5,18; 7,88]	0,21
Тромбоциты, ×10 ⁹ /л	317,0 [241,0; 413,0]	304,0 [229,0; 386,0]	0,56
Лимфоциты, ×10 ⁹ /л	1,4 [0,8; 1,76]	1,54 [1,24; 2,12]	0,313

Учитывая более стремительное снижение сывороточного уровня маркеров цитокинового шторма на фоне лечения олокизумабом, следует рассмотреть вопрос об использовании данного ЛС у пациентов с более выраженными лабораторными проявлениями данного клинического варианта течения инфекции.

На 3-и сутки после назначения ЛС отмечалась нормализация температуры тела в группе барицитиниба в 82,75% случаев, в группе олокизумаба – в 85,29% случаев ($\chi^2=1,45$; p-уровень=0,23), в респираторной поддержке нуждалось в группе барицитиниба – 53,33% (n=32) пациентов, в группе олокизумаба – 50,00% (n=17) пациентов ($\chi^2=0,39$; p-уровень=0,75). На 10-е сутки наблюдения нормальная температура тела отмечалась в группе барицитиниба в 89,86% случаев, в группе олокизумаба – в 94,12% ($\chi^2=0,51$; p-уровень=0,47), на респираторной поддержке находилось в группе барицитиниба 21,31% (n=13) пациентов, в группе олокизумаба – 20,58% (n=7) пациентов ($\chi^2=0,62$; p-уровень=0,43).

Длительность госпитализации пациентов составила: в группе пациентов, получавших барицитиниб, – 16,0 [12,0; 21,0] дня, в группе олокизумаба – 14,5 [12,0; 20,0] дня (U=1002,0; p-уровень=0,23).

На фоне проводимого лечения летальность в группе барицитиниба составила 6,56% (n=4), в группе олокизумаба – 2,94% (n=1) ($\chi^2=2,2$; p-уровень=0,33).

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лекарственные средства барицитиниб и олокизумаб эффективны для патогенетической терапии цитокинового шторма у пациентов с COVID-19-пневмонией, не нуждающихся в инвазивной респираторной поддержке и с объемом поражения легких до 75%, что проявляется положительной динамикой лабораторных и клинических показателей на 3-й и 10-й день при сравнении с исходными данными.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Available at: <https://www.who.int/ru/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>
2. Nigrovic P.A. COVID-19 cytokine storm: what is in name? *Ann Rheum Dis*. 2021;80:3–5. doi: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-219448>
3. Kow C.S., Hasan S.S. The effect of tocilizumab on mortality in hospitalized patients with COVID-19: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Clin Pharmacol*. 2021;77:1089–1094. doi: <https://doi.org/10.1007/s00228-021-03087-z>
4. Keenan C., Nichols K.E., Albeituni S. Use of the JAK inhibitor ruxolitinib in the treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Front Immunol*. 2021;12:614704. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.614704>
5. Choy E.H. Clinical significance of Janus kinase inhibitor selectivity. *Rheumatology (Oxford)*. 2019;58(6):953–62. doi: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/key339>
6. Virtanen A.T., Haikarainen T., Raivola J. Selective JAK inhibitors: prospects in inflammatory and autoimmune diseases. *BioDrugs*. 2019;33:15–32. doi: <https://doi.org/10.1007/s40259-019-00333-w>
7. Luo W., Li Y-X., Jiang L-J. Targeting JAK-STAT signaling to control cytokine release syndrome in COVID-19. *Trends Pharmacol Sci*. 2020;41:531–543. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tips.2020.06.007>
8. Horby P.W., Emberson J.R., Mafham M. Baricitinib in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial and updated meta-analysis. *medRxiv*. 2022:2022.03.02.22271623. doi: <https://doi.org/10.1101/2022.03.02.22271623>
9. Kalil A.C., Patterson T.F., Mehta A.K. Baricitinib plus Remdesivir for Hospitalized Adults with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;384:795–807. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2031994>
10. Ely E.W., Ramanan A.V., Kartman C.E. Efficacy and safety of baricitinib plus standard of care for the treatment of critically ill hospitalised adults with COVID-19 on invasive mechanical ventilation or extracorporeal membrane oxygenation: an exploratory, randomised, placebo-controlled trial. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2022;10(4):327–336. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(22\)00006-6](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(22)00006-6)
11. Antonov V., Ignatova G., Pribytkova O. Experience of using olokizumab in COVID-19 patients. *Terapevticheskie arkhiv*. 2020;92(12):148–154. doi: <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.12.200522>. (in Russian)

<https://doi.org/10.34883/PI.2023.12.1.027>



Бабаева Б.А. ✉, Талышлы З.С., Гасангулиева Г.М., Алиева У.А., Велиева К.Т.
Азербайджанский медицинский университет, Баку, Азербайджан

Роль короткоцепочечных жирных кислот в прогнозировании течения вирусных диарей у детей первого года жизни

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Бабаева Б.А. – концепция и дизайн исследования, анализ литературы и окончательное редактирование; Талышлы З.С. – сбор и обработка данных, анализ результатов; Гасангулиева Г.М. – сбор и обработка данных, анализ результатов; Алиева У.А., Велиева К.Т. – сбор и обработка данных, подготовка статьи.

Подана: 10.03.2023

Принята: 27.03.2023

Контакты: mic_amu@mail.ru

Резюме

Введение. Исследование биохимической активности кишечной микрофлоры при вирусных диареях ротавирусной и аденовирусной этиологии у детей первого года жизни позволяет выявить степень нарушения микробиоценоза, что поможет спрогнозировать течение заболевания.

Цель. Установить диагностическую значимость определения короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК) в кале у детей первого года жизни с вирусными диареями для прогнозирования течения заболевания.

Материалы и методы. Обследовано 64 ребенка первого года жизни с диагнозом «ротавирусный гастроэнтерит» (A08.0) и 12 детей с диагнозом «аденовирусный гастроэнтерит» (A08.2). Количество мальчиков – 42, девочек – 34. В контрольную группу вошло 30 условно здоровых детей. Общий уровень КЦЖК, а также их отдельное содержание в кале определялись методом газожидкостной хроматографии. Полученные результаты обрабатывали методом t-критерия Фишера – Стьюдента, критерия хи-квадрат (χ^2 – распределения) и U-критерия Уилкоксона. Для изучения взаимосвязей показателей короткоцепочечных жирных кислот между собой и клиническими показателями нами использован корреляционный анализ.

Результаты. Установлено, что при вирусных диареях имеется обратная взаимосвязь между тяжестью течения и уровнем уксусной ($p < 0,05$), масляной ($p < 0,05$) кислот и общего уровня короткоцепочечных жирных кислот ($p < 0,01$). При тяжелом течении изменения носят более выраженный характер.

Заключение. Результаты исследования показали изменения биохимической активности микрофлоры кишечника в зависимости от степени тяжести вирусных диарей, что может использоваться как информативный и достоверный критерий для оценки течения заболевания.

Ключевые слова: ротавирусная инфекция, аденовирусная инфекция, короткоцепочечные жирные кислоты, метаболическая активность микрофлоры кишечника

Bayaz A. Babayeva ✉, Zahira S. Talyshly, Gulyara M. Gasanguliyeva, Ulviya A. Aliyeva, Kamalya T. Veliyeva
Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan

The Role of Short Chain Fatty Acids in Predicting the Course of Viral Diarrhea in Infants

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Bayaz A. Babayeva – study concept and design, literature review and final editing; Zahira S. Talyshly – data collection and processing, analysis of results; Gulyara M. Gasanguliyeva – data collection and processing, analysis of results; Ulviya A. Aliyeva, Kamalya T. Veliyeva – data collection and processing, article preparation.

Submitted: 10.03.2023

Accepted: 27.03.2023

Contacts: mic_amu@mail.ru

Abstract

Introduction. The study of the biochemical activity of the intestinal microflora in viral diarrhea of rotavirus and adenovirus etiology in children of the first year of life makes it possible to identify the degree of microbiocenosis disturbance, which will help predict the course of the disease.

Purpose. To establish the diagnostic significance of the determination of short-chain fatty acids (SCFA) in feces in children of the first year of life with viral diarrhea for predicting the course of the disease.

Materials and methods. 64 children of the first year of life with a diagnosis of rotavirus gastroenteritis (A08.0) and 12 children with a diagnosis of adenoviral gastroenteritis (A08.2) were examined. The number of boys – 42, the number of girls – 34. The control group included 30 apparently healthy children. The total level of SCFAs, as well as their individual content in feces, was determined by gas-liquid chromatography. The results obtained were processed using the Fisher-Student t-test, chi-square test (χ^2 – distribution) and Wilcoxon U-test. To study the relationship between the indicators of short-chain fatty acids among themselves and clinical indicators, we used a correlation analysis.

Results. It was found that in viral diarrhea there is an inverse relationship between the severity of the course and the level of acetic ($p < 0.05$), butyric acids ($p < 0.05$) and the total level of short-chain fatty acids ($p < 0.01$). In severe cases, the changes are more pronounced.

Conclusion. The results of the study showed changes in the biochemical activity of the intestinal microflora depending on the severity of viral diarrhea, which can be used as an informative and reliable criterion for assessing the course of the disease.

Keywords: rotavirus infection, adenovirus infection, short-chain fatty acids, metabolic activity of the intestinal microflora

■ ВВЕДЕНИЕ

Острые кишечные инфекции (ОКИ) продолжают занимать одно из лидирующих мест среди причин смертности детей первых лет жизни. Ротавирусная инфекция является наиболее частой среди острых кишечных инфекций у детей, особенно раннего возраста [1–3]. Смертность от ротавирусной инфекции (РВИ) в развивающихся странах

достигает почти 82% всех смертельных случаев от РВИ на планете [4, 5]. В 18 странах Европейского союза (ЕС) средняя смертность от ротавирусного гастроэнтерита составляет менее 0,1 случая на 100 000 детей в возрасте до 5 лет, а заболеваемость тяжелой формой, приводящей к госпитализации, – не менее 300–600 случаев на 100 000 детей в возрасте до 5 лет ежегодно [7]. Применение ротавирусной вакцины, по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), характеризовалось значительным снижением детской смертности, что привело к рекомендациям введения ее в календарь прививок, но, к сожалению, во многих развивающихся странах с высокой детской смертностью от диареи эти вакцины экономически недоступны [7, 8].

В последние годы аденовирусная инфекция является наиболее частой причиной острых кишечных инфекций неустановленной этиологии после ротавирусов [9].

Генетическое и антигенное разнообразие ротавирусов (род Rotavirus, семейство Reoviridae) и аденовирусов, стабильность в окружающей среде определяют широкий спектр клинических проявлений инфекции – от бессимптомного носительства и легких форм до развития тяжелых вариантов болезни, протекающих с осложнениями, в ряде случаев несовместимыми с жизнью [9, 10].

Для прогнозирования течения диарей клинических признаков зачастую бывает недостаточно, что диктует необходимость поиска более информативных и достоверных критериев, отражающих степень тяжести заболевания. Общеизвестным фактом является то, что течение вирусных диарей у детей первого года жизни зависит от многих условий, среди которых немаловажную роль играет состояние микрофлоры кишечника. Микробиота кишечника имеет ключевое значение в регуляции метаболических, эндокринных и иммунных функций. Бактериальные метаболиты включают короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК), которые являются наиболее распространенными анионами в толстой кишке. Незрелость кишечной стенки и ферментативной активности желудочно-кишечного тракта в детском возрасте способствует нарушению метаболизма нормальной микрофлоры и развитию дисбиоза, при котором, как правило, изменяется также и соотношение метаболитов [11, 12].

Исходя из этого, интересным представляется сопоставление изменений показателей КЦЖК в зависимости от выраженности клинической картины при вирусных диареях.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Установить диагностическую значимость определения короткоцепочечных жирных кислот в кале у детей первого года жизни с вирусными диареями для прогнозирования течения заболевания.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами было обследовано 76 больных первого года жизни с острыми кишечными инфекциями вирусной этиологии, из которых у 64 диагностировалась ротавирусная инфекция, у 12 – аденовирусная. Количество мальчиков – 42, девочек – 34. Контрольную группу составили 30 практически здоровых детей. Диагноз заболевания идентифицировался на основе оценки анамнестических, клинико-лабораторных и эпидемиологических данных. Согласно современной классификации, оценка формы тяжести заболевания проводилась на основании выраженности симптомов интоксикации (нарушение общего самочувствия, сна, аппетита, температурная реакция),

а также степени поражения желудочно-кишечного тракта (наличие тошноты, кратность рвоты, частота и характер стула).

Критериями включения пациентов в исследование явились: возраст детей до года, наличие рвоты, диареи и повышенной температуры, информированное согласие от родителей детей.

Критериями исключения были: возраст пациентов старше 1 года, отсутствие подтверждения диагноза «ротавирусный гастроэнтерит» и «аденовирусный гастроэнтерит», отсутствие согласия родителей на обследование и лечение детей.

Лабораторные методы включали в себя общеклинические обследования и комплексное исследование кала, выявление ротавирусного антигена в копрофильtrate методом экспресс-агглютинации и иммуноферментного анализа, а также определение уровней КЦЖК (уксусная – C₂, пропионовая – C₃, масляная – C₄, валериановая – C₅, изомасляная – iC₅, изовалериановая – iC₆) и их общего уровня методом газожидкостной хроматографии.

Полученные результаты обрабатывали методом t-критерия Фишера – Стьюдента, критерия хи-квадрат (χ^2 – распределения) и U-критерия Уилкоксона. Для изучения взаимосвязей показателей короткоцепочечных жирных кислот между собой и клиническими показателями нами использован корреляционный анализ.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В основе метаболических нарушений у детей с вирусными диареями лежит микробиологический дисбаланс с уменьшением количества анаэробов и снижением их ферментативной активности. Анализ результатов исследования биохимической активности микрофлоры кишечника уже в первый день заболевания показал

Таблица 1
Показатели концентраций КЦЖК в зависимости от степени тяжести заболевания при ротавирусной и аденовирусной инфекциях
Table 1
Indicators of SCFA concentrations depending on the severity of the disease in rotavirus and adenovirus infections

Короткоцепочечные жир- ные кислоты (мг/мл)	Степень тяжести заболевания		
	Легкая 23 (M±m) [min – max]	Среднетяжелая 39 (M±m) [min – max]	Тяжелая 14 (M±m) [min – max]
Уксусная (C ₂)	3,280±0,090 [3,104–3,398]***	2,686±0,066 [1,948–3,254]***	2,577±0,110 [1,935–2,972]***
Пропионовая (C ₃)	0,688±0,067 [0,567–0,798]***	0,617±0,024 [0,358–0,798]***	0,604±0,038 [0,402–0,733]***
Масляная (C ₄)	0,823±0,001 [0,823–0,824]**	0,568±0,017 [0,356–0,754]***	0,558±0,035 [0,339–0,722]***
Валериановая (C ₅)	0,089±0,002 [0,085–0,091]	0,080±0,001 [0,068–0,089]***	0,086±0,005 [0,067–0,119]**
Общий уровень метаболитов	5,080±0,060 [5–5,197]***	4,145±0,085 [3,126–4,913]***	4,019±0,131 [3,293–4,478]***
Анаэробный индекс	0,550±0,031 [0,511–0,611]	0,549±0,014 [0,348–0,718]***	0,568±0,026 [0,447–0,702]**

Примечание: статистически значимая разница с показателями контрольной группы: * p<0,05; ** p<0,01; *** p<0,001.

снижение уровня как отдельных КЦЖК, так и их общего количества, что связано с избирательным угнетением нормальной микрофлоры.

При проведении сравнительного анализа показателей уксусной кислоты при различных степенях тяжести вирусных диарей было выявлено следующее. Концентрация C_2 при легкой степени тяжести была снижена в 1,2 раза относительно контрольной группы ($p<0,001$) и составила $(3,280\pm0,090)$ мг/мл. Тогда как при среднетяжелой и тяжелой степенях заболевания этот показатель понижался в 1,5 и 1,6 раза ($p<0,001$) и составил $(2,686\pm0,066)$ мг/мл и $(2,577\pm0,110)$ мг/мл соответственно. Сравнение показателей пропионовой кислоты показало понижение ее при легкой форме заболевания относительно контрольных значений в 1,4 раза, что составило $(0,688\pm0,067)$ мг/мл ($p<0,001$). При среднетяжелой и тяжелой формах концентрация C_3 достоверно снижалась в 1,5 раза ($p<0,001$). Так, при среднетяжелой форме этот показатель был равен $(0,617\pm0,024)$ мг/мл, при тяжелой – $(0,604\pm0,038)$ мг/мл. Анализ показателей масляной кислоты выявил достоверное снижение в 1,8 раза относительно контроля при легкой форме заболевания, что составило $(0,823\pm0,001)$ мг/мл ($p<0,01$), в 2,6 раза при среднетяжелой форме – $(0,568\pm0,017)$ мг/мл ($p<0,001$) и в 2,7 раза ($p<0,001$) при тяжелой форме – $(0,558\pm0,035)$ мг/мл. Концентрация вале-риановой кислоты недостоверно снижалась при легкой степени заболевания относительно контрольных значений в 1,3 раза, достигая значений $(0,089\pm0,002)$ мг/мл. При среднетяжелой форме показатель C_5 достоверно снижался в 1,5 раза и составил $(0,080\pm0,001)$ мг/мл ($p<0,001$). При тяжелой форме заболевания наблюдалось досто-верное снижение концентрации в 1,4 раза ($p<0,001$) – $(0,086\pm0,005)$ мг/мл.

При сравнении содержания изомеров КЦЖК было выявлено следующее. Изо-масляная и изовалериановая кислоты при легкой степени тяжести заболевания недостоверно понижались в 1,2 раза и на 6,6%, составляя $(0,063\pm0,009)$ мг/мл и $(0,138\pm0,006)$ мг/мл соответственно. При средней тяжести заболевания concentra-ция iC_4 недостоверно понижалась на 10,1%, составляя $(0,068\pm0,002)$ мг/мл, тогда как iC_5 достоверно понижалась в 1,2 раза, составляя $(0,127\pm0,002)$ мг/мл ($p<0,05$).

Таблица 2
Показатели концентраций изомеров КЦЖК и индекса изокислот в зависимости от степени
тяжести заболевания при ротавирусной и аденовирусной инфекциях
Table 2
Concentrations of SCFA isomers and isoacid index depending on the severity of the disease in rotavirus
and adenovirus infections

Короткоцепочечные жирные кислоты (мг/мл)	Степень тяжести заболевания		
	Легкая степень (n=23) (M±m) [min – max]	Среднетяжелая (n=39) (M±m) [min – max]	Тяжелая (n=14) (M±m) [min-max]
Изомасляная (iC_4)	$0,063\pm0,009$ [0,054–0,081]	$0,068\pm0,002$ [0,052–0,104]	$0,069\pm0,004$ [0,056–0,098]
Изовалериановая (iC_5)	$0,138\pm0,006$ [0,132–0,149]	$0,127\pm0,002$ [0,093–0,152]*	$0,126\pm0,005$ [0,091–0,137]
Индекс изокислот	$0,220\pm0,017$ [0,203–0,253]*	$0,305\pm0,008$ [0,213–0,449]***	$0,311\pm0,020$ [0,218–0,44]***

Примечание: статистически значимая разница с показателями контрольной группы: * $p<0,05$; ** $p<0,01$; *** $p<0,001$.

Содержание iC_4 и iC_5 при тяжелой форме достоверно снижалось до значений ($0,069 \pm 0,004$) мг/мл и ($0,126 \pm 0,005$) мг/мл соответственно.

При оценке общего уровня метаболитов (ОУМ) наблюдалось снижение этого показателя относительно контрольной группы при легкой форме заболевания в 1,3 раза ($p < 0,001$), при среднетяжелой – в 1,6 раза ($p < 0,001$), при тяжелой – в 1,7 раза ($p < 0,001$), что составило ($5,080 \pm 0,060$) мг/мл, ($4,145 \pm 0,085$) мг/мл и ($4,019 \pm 0,131$) мг/мл соответственно.

Индекс изокилот (ИИ) – соотношение суммы изомасляной, изовалериановой и суммы соответствующих нормальных КЦЖК (масляная, валериановая) – является показателем соотношения протеолитической и сахаролитической активности анаэробной микрофлоры. При сравнении индекса изокилот отмечалось повышение его относительно контрольной группы при легкой степени заболевания в 1,5 раза ($p < 0,05$), что составило ($0,220 \pm 0,017$) мг/мл. При среднетяжелой и тяжелой формах заболевания индекс увеличивался в 2,1 раза ($p < 0,001$) и 2,0 раза ($p < 0,001$) и достигал уровня ($0,305 \pm 0,008$) мг/мл и ($0,311 \pm 0,020$) мг/мл соответственно.

Анаэробный индекс (АИ) – это отношение суммы КЦЖК, кроме уксусной, к уровню уксусной кислоты. Значение АИ используется как показатель инфраструктуры микробиоценоза, соотношения анаэробных и факультативно анаэробных (аэробных) популяций, поскольку источниками уксусной кислоты можно считать почти всю индигенную кишечную микрофлору, а более восстановленных метаболитов (все кислоты, за исключением уксусной) – только строгих анаэробов. Анализ анаэробного индекса показал достоверное понижение относительно контрольного диапазона в 1,2 раза при всех формах заболевания и составил ($0,550 \pm 0,031$) мг/мл при легкой степени (н/д), ($0,549 \pm 0,014$) мг/мл при среднетяжелой форме ($p < 0,001$) и ($0,568 \pm 0,026$) мг/мл [$0,447 - 0,702$] при тяжелой форме заболевания ($p < 0,01$).

Поиск корреляций между показателями КЦЖК и клиническими и лабораторными симптомами вирусных диарей позволил выявить следующее.

Обнаружена обратная корреляционная взаимосвязь между степенью тяжести заболевания и концентрациями C_2 ($p < 0,05$), C_3 ($p < 0,05$), C_4 ($p < 0,01$), а также ОУМ ($p < 0,01$), т. е. более тяжелое течение заболевания сопровождается более значительным снижением их концентраций в кале. Прямая корреляционная взаимосвязь выявлена между степенью тяжести заболевания и концентрацией iC_5 ($p < 0,01$) и ИИ ($p < 0,01$). Также обнаружена обратная корреляция между частотой кала и показателями C_2 ($p < 0,05$), C_3 ($p < 0,01$), C_4 ($p < 0,01$) и ОУМ ($p < 0,01$), а также прямая корреляция между частотой стула и концентрацией iC_5 ($p < 0,05$) и ИИ ($p < 0,01$).

Выявлена обратная корреляционная взаимосвязь между степенями дисбактериоза и содержанием C_4 , C_5 и ОУМ, а также прямая корреляционная связь между степенями дисбактериоза и уровнем iC_5 ($p < 0,05$) и ИИ ($p < 0,01$). Обратная взаимосвязь наблюдалась между лабораторными показателями воспалительного процесса в кале, лейкоцитами, и содержанием C_2 ($p < 0,001$), C_3 ($p < 0,01$), C_4 ($p < 0,001$), C_5 ($p < 0,001$) и ОУМ ($p < 0,001$). Прямая взаимосвязь обнаруживалась между содержанием лейкоцитов, и концентрацией iC_5 ($p < 0,001$), и индексом изокилот ($p < 0,001$), т. е. увеличение содержания лейкоцитов в кале сопровождается увеличением концентрации iC_5 и ИИ. Выявляется обратная корреляционная взаимосвязь между содержанием слизи в кале и концентрацией C_2 ($p < 0,001$), C_3 ($p < 0,01$), C_4 ($p < 0,01$), C_5 ($p < 0,01$), C_4 ($p < 0,001$), C_5 ($p < 0,001$) и ОУМ ($p < 0,001$), а также прямая корреляционная взаимосвязь между

содержанием слизи в кале, и концентрацией iC_5 ($p < 0,001$), и индексом изокислот ($p < 0,05$).

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ полученных нами данных позволяет утверждать, что степень выраженности изменений биохимической активности микрофлоры кишечника меняется в зависимости от степени тяжести диареи и по мере ее нарастания приобретает более достоверный характер. Этот факт может служить верным и информативным критерием прогнозирования течения вирусных диарей, что, в свою очередь, будет способствовать своевременной объективной оценке состояния пациента и проведению необходимых лечебных мероприятий.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Kozlovsky A.A. Rotavirus infection in children. *Medical news*. 2021;7:29–34. <http://elilib.gsmu.by/handle/GomSMU/9187>. (In Russian)
2. *Viral intestinal infections in children: diagnosis, treatment and prevention*. Tutorial. St. Petersburg: Publishing House of the North-Western State Medical University im. I.I. Mechnikov; 2018. 44 p. (In Russian)
3. Guarino A., Lo Vecchio A., Zakharova I.N. et al. Tactics of management of children with acute gastroenteritis at the prehospital stage: implementation of international recommendations in pediatric practice. *Russian Med J*. 2014;21:1483. (In Russian)
4. Gorbunov S.G., L.N. Mazankova, A.N. Os'kin. The role of TLR-3 in the course and outcomes of rotavirus infection in infants. *Children's Infections*. 2022;21(3):5–9. doi:10.22627/2072-8107-2022-21-3-5-9. (In Russian)
5. Burke RM, Tate JE, Parashar UD. Global Experience with Rotavirus Vaccines. *J Infect Dis*. 2021 Dec 20;224(12 Suppl 2):S792–S800. doi: 10.1093/infdis/jiab399. PMID: 34374426. PMCID: PMC687052
6. Soares-Weiser K, Bergman H, Henschke N, Pitan F, Cunliffe N. Vaccines for preventing rotavirus diarrhoea: vaccines in use. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Oct 28;2019(10):CD008521. doi: 10.1002/14651858.CD008521.pub5. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2021 Nov 17;11:CD008521. PMID: 31684685. PMCID: PMC6816010
7. Bondarev VP, Shevtsov VA, Indikova IN, Evreinova EE, Gorenkov DV. Epidemiology of rotavirus infection and vaccination tactics. *BIOPreparations. Prevention, diagnosis, treatment*. 2019;19(2):81–87. doi: 10.30895/2221-996X-2019-19-2-81-87. (In Russian)
8. European Centre for Disease Prevention and Control. Expert opinion on rotavirus vaccination in infancy. Available from: <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/rotavirus-vaccination-expert%20opinion-september-2017.pdf>
9. Rustamova L.I., Kuliyeva Z.M., Mukhtarov M.M., Azizova N.A., Mamedova M.N. Adenovirus gastroenteritis in children. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2017;62(2):84–87. doi: 10.21508/1027–4065–2017–62–2–84–87. (In Russian)
10. Andreeva E.V., Miromanova N.A., Dolina A.B. Epidemiological features of rotavirus infection among hospitalized pediatric patients in Chita. *ENI Transbaikalian Medical Bulletin*. 2021;2:1–9. doi: 10.52485/19986173_2021_2_1. (In Russian)
11. Yang L, Shi S, Na C, Li B, Zhao Z, Yang T, Yao Y. Rotavirus and Norovirus Infections in Children Under 5 Years Old with Acute Gastroenteritis in Southwestern China, 2018–2020. *J Epidemiol Glob Health*. 2022 Sep;12(3):292–303. doi: 10.1007/s44197-022-00050-8. Epub 2022 Jul 20. PMID: 35857268. PMCID: PMC9297278
12. Portincasa P, Bonfrate L, Vacca M, De Angelis M, Farella I, Lanza E, Khalil M, Wang DQ, Sperandio M, Di Ciaula A. Gut Microbiota and Short Chain Fatty Acids: Implications in Glucose Homeostasis. *Int J Mol Sci*. 2022 Jan 20;23(3):1105. doi: 10.3390/ijms23031105. PMID: 35163038. PMCID: PMC8835596



Сергиенко Е.Н.¹✉, Романова О.Н.¹, Астапов А.А.¹, Ключарева А.А.², Федорова И.В.¹,
Стрижак М.И.³, Лисицкая Т.И.³, Шедиков О.Ф.³, Кашкан А.М.³

¹ Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

² Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск,
Беларусь

³ Городская детская инфекционная клиническая больница, Минск, Беларусь

Столбняк у невакцинированного ребенка: клинический случай

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Сергиенко Е.Н. – анализ научного материала, разработка дизайна статьи, подготовка списка литературы, написание текста статьи, составление резюме; Романова О.Н. – анализ научного материала, научное редактирование статьи; Астапов А.А. – анализ научного материала, научное редактирование статьи; Ключарева А.А. – анализ научного материала, научное редактирование статьи; Федорова И.В. – научное редактирование статьи, разработка дизайна статьи, подготовка списка литературы; Стрижак М.И. – сбор материала; Лисицкая Т.И. – сбор материала, концепция и дизайн исследования; Шедиков О.Ф. – сбор материала; Кашкан А.М. – сбор материала.

Подана: 23.01.2023

Принята: 27.03.2023

Контакты: lgikaa@mail.ru

Резюме

Несмотря на усилия Всемирной организации здравоохранения и правительств развивающихся стран, столбняк по-прежнему остается глобальной проблемой здравоохранения. Столбняк – острая инфекционная болезнь, поражающая периферическую и центральную нервную системы, протекает с гипертонусом скелетной мускулатуры и клонико-тоническими судорогами. Столбняк имеет высокие показатели смертности, по миру в целом около 50%, у нелеченых взрослых – от 15% до 60%, у новорожденных, независимо от лечения, – до 90%. Благоприятность исхода определяется скоростью обращения за медицинской помощью.

В данной статье мы приводим клинический случай столбняка у 8-летнего ребенка, который не был вакцинирован из-за отказа родителей по религиозным убеждениям.

Ключевые слова: столбняк, вакцинация, судороги, дети, гипертонус

Serhiyenka E.¹✉, Romanova O.¹, Astapov A.¹, Klyuchareva A.², Fedorova I.¹, Strizhak M.³,
Lisitskaya T.³, Shedikov O.³, Kashkan A.³

¹ Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

² Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Belarus

³ City Children's Infectious Clinical Hospital, Minsk, Belarus

Tetanus in an Unvaccinated Child: a Clinical Case

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Serhiyenka E. – analysis of scientific material, development of the article design, preparation of the list of references, writing the text of the article, compilation of the summary; Romanova O. – analysis of scientific material, scientific editing of the article; Astapov A. – analysis of scientific material, scientific editing of the article; Klyuchareva A. – analysis of scientific material, scientific editing of the article; Fedorova I. – scientific editing of the article, development of the article design, preparation of the list of references; Strizhak M. – collection of material; Lisitskaya T. – collection of material, concept and design of the study; Shedikov O. – collection of material; Kashkan A. – collection of material.

Submitted: 23.01.2023

Accepted: 27.03.2023

Contacts: lgikaa@mail.ru

Abstract

Despite the worldwide attention of the World Health Organization and European governments, tetanus continues to be a global health problem. Tetanus is an acute infectious disease that affects the peripheral and central nervous systems, is associated with hypertonicity of the skeletal muscles and clonic-tonic tendons. Tetanus has a high mortality rate, around 50% worldwide. In untreated adults – from 15% to 60%, in newborns, regardless of treatment, up to 90%. Favorability of the outcome of the decision of the speed of seeking medical help.

In this article, we present a clinical case of tetanus in an 8-year-old child who was not vaccinated due to the refusal of parents by religious beliefs.

Keywords: tetanus, vaccination, convulsions, children, hypertonicity

На сегодняшний день иммунизация населения бесспорно является важнейшим инструментом профилактики многих инфекционных заболеваний. Эффективные стратегии вакцинации жизненно важны для профилактики такой серьезной инфекции, как столбняк – заболевание, вызываемое спорами бактерии *Clostridium tetani* и приводящее к тяжелому поражению нервной системы (избирательно блокируется тормозящее действие вставочных нейронов на мотонейроны с нарушением координации эфферентных рефлекторных дуг) и даже к смерти [1, 2].

Эпидемиологические особенности столбняка обусловлены местом резервации возбудителя, механизмом заражения и восприимчивостью человека. В естественных условиях резервуаром возбудителя столбняка является почва и кишечник теплокровных животных. Частота выявления *C. tetani* в содержимом кишечника травоядных животных и грызунов варьирует в пределах 9–64%. Животные выделяют споры с фекалиями в окружающую среду, что приводит к обсеменению почвы и воды. Удельный вес транзитного носительства спор человеком находится в пределах 7–40%, при этом чаще оно встречается у лиц, проживающих в сельской местности. В летнее

время уровень носительства увеличивается, что связано с изменением пищевого рациона. Устойчивость возбудителя во внешней среде зависит от формы. Вегетативные формы возбудителя столбняка характеризуются низкой устойчивостью и погибают при температуре 80 °С в течение 30 минут, при кипячении – мгновенно. Споровые формы отличаются высокой устойчивостью, сохраняют жизнеспособность в почве до 10 лет. Для инаktivации спор дезинфектантами требуется длительная экспозиция (до 12 ч.) или автоклавирование в течение 40 минут [2].

В связи с иммунизацией детей и взрослых, эффективным уходом за ранами в лечебных учреждениях, включая обязательную иммунопрофилактику, столбняк встречается редко в странах с должным уровнем развития медицины. В так называемых странах третьего мира, расположенных в экваториальной зоне, ситуация с заболеваемостью столбняком как у взрослых, так и у детей еще сравнительно недавно была катастрофической [3, 4]. Но постоянная работа по развитию системы здравоохранения и иммунизации населения стран Юго-Восточной Азии, Африки и Латинской Америки, проводимая в течение последних 30 лет правительствами и международными гуманитарными организациями, принесла значительные успехи, выразившиеся в снижении заболеваемости столбняком [5, 6].

В обобщенных материалах Всемирной организации здравоохранения за 1980–2016 гг. отмечено уменьшение числа ежегодно регистрируемых случаев столбняка со 118 000 до 13 500 на фоне повышения охвата населения иммунизацией с 30 до 86% [1, 7]. Необходимо отметить, что в странах с низким уровнем доходов проводится двукратная вакцинация беременных для профилактики столбняка новорожденных. По данным рандомизированных контролируемых исследований, иммунизация беременных и женщин детородного возраста по меньшей мере двумя дозами столбнячного анатоксина позволила снизить смертность от столбняка новорожденных на 94% (в 2015 г. около 34 000 новорожденных умерли от столбняка новорожденных; для сравнения: в 1988 г. этот показатель составил 787 000) [1, 3]. Однако проблема столбняка еще далека до разрешения и опасность заболевания столбняком многократно возрастает во время масштабных стихийных бедствий и техногенных катастроф, ведения военных действий.

Механизм заражения столбняком обусловлен попаданием спор в раны. Входными воротами для возбудителя являются мелкие бытовые травмы, которые, как правило, не требуют обращения за медицинской помощью. Особую опасность представляют колотые раны, нанесенные предметами, загрязненными почвой, щепками (занозы), а также ожоги и обморожения, укусы животных. Операционные раны на кишечнике также могут быть входными воротами с последующим развитием послеоперационного столбняка [2].

Заболеваемость столбняком во всем мире существенно снизилась после введения в 1940-х гг. вакцины против столбнячного анатоксина, а эпидемиология столбняка в развитых странах изменилась таким образом, что более половины случаев заболевания в настоящее время приходится на пациентов старше 60 лет.

Эффективность и действенность столбнячных анатоксинов подтверждены в большинстве клинических испытаний, при этом показатель эффективности по результатам исследований достигает 95–100%. Иммунизация анатоксином эффективна с первых месяцев жизни ребенка. После завершения первичной серии профилактических прививок от столбняка формируется защитный уровень антител и

иммунологическая память, что позволяет поддерживать иммунитет бустерными дозами.

Профилактика столбняка по эпидемическим показаниям проводится в случаях травм с нарушением целостности кожных покровов и слизистых, ожогов и обморожений II–VI степени, гангрены и некроза тканей, укусов животных, проникающих ранений и оперативных вмешательств на желудочно-кишечном тракте, аборт и родов вне организаций здравоохранения.

В Республике Беларусь массовая вакцинация против столбняка проводится с 1957 г. С 2018 г. схема вакцинации включает иммунизацию от столбняка детей в возрасте 2, 3, 4 и 18 месяцев вакциной АКДС, в возрасте 6 лет, 16 лет и взрослых в возрасте 26 лет и каждые последующие 10 лет жизни до достижения возраста 66 лет – АДС-М. Охват иммунизацией против столбняка детей является высоким и составляет 97–98%.

Эпидемиологическое слежение за иммунопрофилактикой столбняка в стране позволяет эффективно предотвращать случаи заболевания посредством формирования антитоксического иммунитета на популяционном уровне и своевременной вакцинации пострадавших по эпидемическим показаниям (экстренная профилактика). Человек, не имеющий поствакцинального иммунитета, высоковосприимчив к столбнячному токсину. Данные исследований популяционного иммунитета к столбняку демонстрируют высокую долю иммунизированного детского населения в Беларуси (99,5%). В группе детей и подростков от 1 года до 14 лет доля серопозитивных с защитным титром антител (0,1 МЕ/мл и выше) составила 94,6%, 15–19 лет – 88,7% [8]. Тем не менее есть случаи отказа от плановых и экстренных прививок против столбняка, что создает риск развития заболевания при получении травм. Среди подростков и взрослых удельный вес лиц, отказывающихся от иммунизации против дифтерии и столбняка, на протяжении последних 10 лет находится на уровне 0,1%. Основные причины отказа – это личные убеждения родителей, опасения осложнений после прививки, недоверие к вакцине, религиозные убеждения [9]. С 2011 по 2019 г. столбняк в Республике Беларусь не регистрировался, в 2020 и 2021 г. было зарегистрировано по одному случаю заболевания у детей.

В данной статье мы представляем клинический случай столбняка у невакцинированного ребенка.

Клинический случай

Девочка С., 8 лет, от I беременности, I родов, родилась за пределами Республики Беларусь. Родители по своим религиозным и личным убеждениям отказывались от вакцинации ребенка. На момент начала заболевания семья уже несколько лет проживала в сельской местности. В контакте с инфекционными больными ребенок не был, родители и младший ребенок здоровы.

30.05 в 21.45 девочка в состоянии гипертонуса была доставлена бригадой СМП в приемное отделение ЦРБ. При поступлении ребенок предъявлял жалобы на боли в спине, тризм, ограничение подвижности в шейном отделе позвоночника, верхних и нижних конечностей, повышение температуры до 37,8°; отмечались судорожная готовность и вынужденное положение.

Со слов родителей, 29.05 девочка упала, ударившись спиной, после этого в течение суток передвигалась самостоятельно и каких-либо жалоб не предъявляла.

Однако 30.05 днем С. стала жаловаться на невозможность открыть рот и жевать; позднее девочка жаловалась на боли в шее, голове и спине. Родители заметили изменения речи, а в последующем появилась судорожная готовность. Температура тела не измерялась ввиду отсутствия дома термометра. К вечеру состояние девочки ухудшилось: появились судороги, ребенок занимал вынужденное положение (гипертонус). Была вызвана бригада СМП. При более тщательном сборе анамнеза выяснилось, что за 7–10 дней до начала заболевания девочка травмировала стопу, родители самостоятельно извлекли занозу и делали повязки с гипертоническим раствором на область раны, антибактериальная терапия не проводилась.

В ЦРБ девочка была осмотрена педиатром, неврологом и травматологом, были проведены необходимые лабораторные и инструментальные исследования.

При поступлении: состояние тяжелое за счет неврологической симптоматики. Ребенок правильного телосложения, астеничный. В сознании, возбуждена. Кожные покровы бледные, влажные. Склеры обычной окраски. На тыле левой стопы в области предплюсны с медиальной стороны имеется рана около 6 мм, чистая, сухая, заживает под струпом, отека и гиперемии нет, пальпация в области ранки безболезненна. Зев спокоен. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. ЧД 24 в минуту. Тоны сердца ясные, ритмичные. ЧСС 118 в минуту. АД 90/60 мм рт. ст. Живот правильной формы, не вздут, пальпация вызывает болезненные ощущения, появление судорог. Печень +1 см. Стула не было в течение суток. Диурез снижен, мочиться самостоятельно не может. Отеков нет.

Неврологический статус при поступлении: сознание ясное, ориентирована, на вопросы отвечает, тризм жевательной мускулатуры, разговаривает сквозь зубы. ЧН: зрачки равновеликие, вынужденная улыбка, резко повышен тонус мышц в конечностях и туловище, положение вынужденное, позвоночник выгнут, усилен поясничный лордоз, голова повернута в правую сторону, запрокинута, руки приведены, согнуты, ноги вытянуты, чувствительность не нарушена. Движения ограничены из-за гипертонуса, ригидность затылочных мышц.

Результаты проведенных лабораторных и инструментальных исследований:

- ОАК – эритроциты $4,3 \times 10^9/\text{л}$, Hb – 131 г/л, лейкоциты – $8,6 \times 10^9/\text{л}$, пал. 8%, сегм. 74%, лимфоциты 16%, моноциты 2%, СОЭ – 3 мм/час;
- БАК – о. белок 65 г/л, мочевины 7,2 ммоль/л, креатинин 50 мкмоль/л, СРБ 6 мг/л, о. билирубин 14,6 мкмоль/л, АСТ 130 Е/л, АЛТ 154 Е/л, КФК 1925 Е/л, ЛДГ 1795 Е/л, амилаза 158 Е/л;
- ОАМ – без патологических изменений;
- осмотр травматолога с учетом R-графии шейного отдела позвоночника: диагноз – компрессионный перелом тел Th3-Th4-Th5. Болезнь Шейермана – May?

Ребенку с противосудорожной целью были введены в/м 1 мл 0,5% раствора диазепама и литическая смесь в возрастной дозировке. От введения противостолбнячной сыворотки, анатоксина родители девочки отказались.

Ребенку был выставлен диагноз: столбняк? Компрессионный перелом Th3-Th4-Th5? 31.05 пациент был переведен в сопровождении реанимационной бригады в УЗ «Городская детская инфекционная клиническая больница» г. Минска.

Состояние при поступлении тяжелое, обусловленное судорожной готовностью. В сознании, вялая. Оценка по шкале ком Глазго 14 баллов. Доступна продуктивному контакту. Менингеальные симптомы положительные, голова повернута на правый

бок. Зрачки равновеликие. OD=OS. При осмотре ребенок пытается отвечать на вопросы, но речь невнятная, отмечается тризм жевательной мускулатуры. Не удается показать язык, сардоническая улыбка на лице. Напряжены мышцы живота, при пальпации которых появляется умеренно выраженный гипертонус. Руки согнуты, приведены к грудной клетке, с трудом разгибаются, выраженное сокращение мышц. Ноги вытянуты, согнуть их в коленных суставах практически невозможно. Чувствительность не нарушена. Движения ограничены из-за гипертонуса. Кожные покровы бледно-розовые, тургор снижен. Местный статус: на тыльной поверхности левой стопы имеется инфицированная рана 3×4 мм, под корочкой, отека и флюктуации в центре нет, локальная гиперемия по окружности, пальпация практически безболезненная. Конечности теплые. Т 37,1 °С. Слизистые клейкие. Рот не открывает. Катаральных симптомов нет. Дыхание спонтанное, аускультативно везикулярное, проводится во все отделы, хрипы не выслушиваются. ЧД 24 в минуту. SpO₂ 97%. Минимальное участие вспомогательной мускулатуры в акте дыхания за счет мышц брюшного пресса. Гемодинамика стабильная. Периферическая пульсация удовлетворительная. Тоны сердца ясные, ритмичные. ЧСС 90 в минуту. АД 106/68 мм рт. ст. СБП менее 3 секунд. Живот мягкий, не вздут, доступен глубокой пальпации. Печень у края реберной дуги. Селезенка не пальпируется. Перистальтика выслушивается. Стула не было. Диурез сохранен.

В ОАК при поступлении: эритроциты $4,06 \times 10^9/\text{л}$, Hb – 117 г/л, лейкоциты – $6,4 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты – $393 \times 10^{12}/\text{л}$, пал. 2%, сегм. 74%, лимфоциты 12%, моноциты 12%, СОЭ – 22 мм/час.

В БАК: о. белок 65,7 г/л, мочевины 6,7 ммоль/л, креатинин 37,3 мкмоль/л, СРБ 6 мг/л, о. билирубин 13,6 мкмоль/л, ЩФ 133,8 Е/л, АСТ 325,8 Е/л, АЛТ 183,6 Е/л, ЛДГ 1065,6 Е/л, КК-МВ 135,3 Е/л, КФК 1935,1 Е/л.

Выполнена КТ головного мозга, лицевого черепа, костей, суставов и позвоночника: КТ-данные без достоверно определяемых патологических изменений головного мозга при нативном исследовании. Кифосколиотическая деформация грудного отдела позвоночника, более вероятно, на фоне болезни Шейермана – Мау. Рекомендовано: консультация травматолога – травматический генез изменений тел Th3-Th6 позвонков?

Учитывая анамнестические данные и клинические проявления, ребенку был выставлен клинический диагноз: столбняк с судорожным синдромом, острый период. Компрессионный перелом тел Th3-Th6 позвонков. Болезнь Шейермана – Мау?

Пациенту была введена противостолбнячная сыворотка по методу Безредко в дозе 75 000 ЕД в/в после постановки внутрикожной пробы – 1-я доза сыворотки 48 000 ЕД (31.05), 2-я доза – 27 000 ЕД (01.06), назначена противосудорожная терапия.

В период 01.06–03.06 состояние ребенка тяжелое, стабильное. Сознание девочки ясное, ориентирована во времени, пространстве и собственной личности. Температура за указанный период не поднималась выше субфебрильных цифр. Неврологический статус оставался прежним, с некоторой положительной динамикой на фоне лечения. Сохранялась спастичность, голова повернута на правый бок, однако при просьбе пытается повернуть голову, но полностью выполнить это требование не может. Челюсти сжаты, из-за болей в жевательных мышцах ребенок не мог полностью открыть рот, показать язык (после 3 дней проводимой терапии стала чуть больше разжимать зубы (~1,5 см)). Сохранялась невнятная речь. Конечности в тонусе, при дотрагивании тонус нарастает. Периоды нарастания тонуса купировались

самостоятельно. Руки согнуты, приведены к грудной клетке. При пальпации живота появляется напряжение мышц с болезненностью. Ноги ребенка вытянуты, но при просьбе согнуть ноги к себе подтягивает, стопы разогнуты (после введения сыворотки напряжение мышц бедра стало меньше, движения – более мягкие). В месте внедрения занозы на левой стопе отсутствует болезненность, но остается уплотнение. Аппетит у девочки снижен, ест через соломку жидкую пищу. Со стороны других органов и систем нарушений нет.

Ребенок был консультирован травматологом, выставлен диагноз: левосторонний подвывих С1 позвонка. Компрессионные переломы тел Th3-Th6 позвонков III степени, тела Th7 позвонка I степени. Под общей анестезией выполнено закрытое устранение подвывиха С1 позвонка по Рише – Гютеру, надет воротник Шанца.

Пациент был осмотрен хирургом, рана на левой стопе вскрыта, гнойное содержимое не получено, назначено местное лечение.

Учитывая некоторую положительную динамику по сравнению с 31.05, консилиумом было принято решение отказаться от дальнейшего введения противостолбнячной сыворотки, продолжить введение диазепама.

За период с 04.06 по 08.06 состояние девочки постепенно улучшалось. Температура тела не повышалась. Аппетит снижен, но энтерально усваивает хорошо. Сохранялись тризм жевательных мышц, потливость кожных покровов, судорожная готовность в динамике стала меньше. Объем движения в ногах практически не изменился, движения в руках значительно улучшились. Грубой очаговой неврологической симптоматики не было. В месте внедрения занозы сухая корочка без отделяемого. При пальпации живота развивается локализованный судорожный синдром. Со стороны других органов и систем без патологических нарушений. Отмечается склонность к запорам.

Была проведена коррекция проводимой терапии: назначено подкожное введение 1,0 мл столбнячного анатоксина, обезболивающие препараты во время судорог (по требованию). Для дальнейшего лечения ребенок был переведен в боксированное инфекционное отделение.

В отделении отмечалось постепенное угасание неврологической симптоматики. Девочка была в сознании, адекватна, на вопросы отвечала. Голова по-прежнему повернута вправо. При просьбе поворачивала голову к середине. Движение в руках в полном объеме. При проверке рефлексов на ногах – «конская стопа» с разведением пальцев стоп, сокращение икроножных мышц. Сохранялось усиление мышечного тонуса с сокращением брюшных, межреберных мышц при дотрагивании. Со стороны висцеральных органов без особенностей. Стул ежедневный оформленный, мочеиспускание в норме.

В последующем пациент был выписан домой в стабильном состоянии. Заключительный диагноз: столбняк с судорожным синдромом. Левосторонний подвывих С1. Компрессионные переломы тел Th3-Th6 III степени, тела Th7 I степени.

Приведенный клинический случай успешного лечения столбняка показывает возможность своевременного и на современном уровне оказания специализированной помощи пациентам со столбняком, однако специфическая профилактика (вакцинопрофилактика) такого грозного заболевания является основополагающей мерой в предотвращении развития инфекции, ее осложнений и тем более неблагоприятного (летального) исхода.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Hassel B. Tetanus: pathophysiology, treatment, and the possibility of using botulinum toxin against tetanus-induced rigidity and spasms. *Toxins (Basel)*. 2013;5:73–83.
2. Chistenko G.N., Dronina A.M., Bandackaya M.I., Guzovskaya T.S., Val'chuk I.N., Dorozhenkova T.E., Gorbich O.A., Raevskaya I.A., Severinchik I.V., Fedorova I.V. *Epidemiology: textbook*. Minsk: Novoe znanie. 2020; 848 p. (in Russian)
3. Ataro P., Mushatt D., Ahsan S. Tetanus: a review. *South Med J*. 2011;104:613–617.
4. Derbie A., Amdu A., Alamneh A. Clinical profile of tetanus patients attended at Felege Hiwot Referral Hospital, North-west Ethiopia: a retrospective cross sectional study. *Springerplus*. 2016;5(1):892. doi: 10.1186/s40064-016-2592-8
5. Srigley J.A., Haider S., Johnstone J. A lethal case of generalized tetanus. *CMAJ*. 2011;183:1045–1048.
6. Amare A., Melkamu Y., Mekonnen D. Tetanus in adults: clinical presentation, treatment and predictors of mortality in a tertiary hospital in Ethiopia. *J Neurol Sci*. 2012;317(1-2):62–5. doi: 10.1016/j.jns.2012.02.028
7. Shevchenko-Makarenko O. The case of generalized tetanus with fatal outcome. *Clinical infectology and parasitology*. 2015;3(14):110–114. (in Russian)
8. Kolodkina V.L., Samojlovich E.O., Martynov V.S. Population immunity to diphtheria and tetanus in the Republic of Belarus under conditions of multi-year immunization. *Epidemiology and Vaccine Prophylaxis*. 2018;17(3):19–26. doi: 10.31631/2073-3046-2018-17-3-19-26. (in Russian)
9. Fedorova I.V. Experience with individuals refusing vaccination. *VII Extraordinary Congress of the Euro-Asian Society of Infectious Diseases: Proceedings of the VII Extraordinary Congress*. S.-Peterb., 19–21 may 2021. Det. nauch.-klin. centr infekc. boleznej. SPb., 2021:98. (in Russian)



Будрицкий А.М. ✉, Серёгина В.А., Правада Н.С., Левянкova А.Л.
Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет,
Витебск, Беларусь

Иммунодиагностика туберкулеза: преимущества и недостатки

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: написание текста – Будрицкий А.М., Серёгина В.А., Правада Н.С., Левянкova А.Л.; редактирование текста – Будрицкий А.М.

Подана: 02.02.2023

Принята: 27.03.2023

Контакты: alexsandrbudr.@rambler.ru

Резюме

Одним из приоритетных направлений в борьбе с туберкулезом является своевременная и достоверная диагностика туберкулеза легких. Для диагностики туберкулеза легких на современном этапе широко используются иммунологические методы. Оценка результатов пробы Манту и кожной пробы с препаратом Диаскинтест (АТР – аллерген туберкулезный рекомбинантный) носит субъективный характер, а также различается в разных странах и поэтому не всегда может быть достоверным критерием установления диагноза туберкулеза. Иммунодиагностика туберкулеза стала более информативной на современном этапе благодаря разработке и внедрению иммунологических тестов нового поколения IGR (Interferon Gamma Release Assay). IGR-тесты автоматизированы, и поэтому их результаты более объективны. Эти тесты позволяют выявить активные и латентные формы туберкулеза и характеризуются высокой специфичностью и чувствительностью.

Все методы иммунологической диагностики, используемые на современном этапе, имеют как преимущества, так и недостатки. Поэтому они могут использоваться в зависимости от цели и возможностей лечебного учреждения и обязательно должны интерпретироваться в комплексе с другими диагностическими методами.

Ключевые слова: туберкулез, проба Манту, Диаскинтест, квантифероновый тест, T-SPOT.TB

Budritsky A. ✉, Seregina V., Pravada N., Levyankova A.
Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Belarus

Immunodiagnosis of Tuberculosis: Advantages and Disadvantages

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: writing the text – Budritsky A., Seregina V., Pravada N., Levyankova A.; text editing – Budritsky A.

Submitted: 02.02.2023

Accepted: 27.03.2023

Contacts: alexsandr.budr@rambler.ru

Abstract

One of the priorities in the fight against tuberculosis is the timely and reliable diagnosis of pulmonary tuberculosis. For the diagnosis of pulmonary tuberculosis at the present stage, immunological methods are widely used. Evaluation of the results of the Mantoux test and skin test with the drug Diaskintest (ATP) is subjective, and also varies in different countries and therefore may not always be a reliable criterion for establishing a diagnosis of tuberculosis. The immunodiagnosis of tuberculosis has become more informative at the present stage due to the development and implementation of a new generation of immunological tests IGRA (Interferon Gamma Release Assay). IGRA-tests are automated and therefore their results are more objective. These tests can detect active and latent forms of tuberculosis and are characterized by high specificity and sensitivity.

All methods of immunological diagnostics used at the present stage have both advantages and disadvantages. Therefore, they can be used depending on the purpose and capabilities of the medical institution and must be interpreted in conjunction with other diagnostic methods.

Keywords: tuberculosis, mantoux test, Diaskintest, quantiferon test, T-SPOT.TB

■ ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время эпидемиологическая ситуация по туберкулезу в мире продолжает оставаться напряженной. Каждый третий житель планеты инфицирован туберкулезными микобактериями. В новом тысячелетии число жертв туберкулеза катастрофически выросло: ежегодно выявляют свыше 10 миллионов новых случаев заболевания и около 3 миллионов погибают от этой патологии. В связи со сложившейся ситуацией ВОЗ объявила туберкулез глобальной мировой проблемой [1, 2]. В Республике Беларусь благодаря целенаправленной систематической работе по профилактике, диагностике и лечению туберкулеза эпидемиологическая ситуация последние 10 лет стабильная и контролируемая [3]. Одним из приоритетных направлений в борьбе с туберкулезом в нашей стране является своевременная и достоверная диагностика туберкулеза и латентной туберкулезной инфекции. Для диагностики туберкулеза на современном этапе используются клинические, микробиологические, лучевые, молекулярно-генетические, а также иммунологические методы [4–9].

Известно, что вероятность заболеть туберкулезом, а также его дальнейшее течение во многом зависят от иммунореактивности организма [10–14]. Поэтому иммунологические методы широко используются в диагностике туберкулезной инфекции. В клинической практике используют такие иммунологические пробы, как туберкулиновая проба Манту с 2 ТЕ, проба с препаратом Диаскинтест, квантифероновый тест (QuantiFERONTB) и T-SPOT.TB. Кожная туберкулиновая проба Манту еще довольно широко используется в современной диагностике туберкулезной инфекции, несмотря на то что ей уже более ста лет. Однако ее диагностические возможности в настоящее время характеризуются низкой специфичностью и чувствительностью (менее 50%) [15, 16]. На современном этапе диагностики туберкулезной инфекции предложена новая кожная проба с препаратом Диаскинтест [17]. В последние десятилетия используются новые тесты для диагностики туберкулезной инфекции по крови с помощью квантиферонового теста (QuantiFERONTB) и T-SPOT.TB. Эти тесты лишены недостатков кожных проб [18, 19].

Достоверным подтверждением туберкулеза является детекция микобактерий туберкулеза в биологическом материале с помощью методов бактериоскопии, посева на плотные питательные среды, посева на жидкие питательные среды Bactec, ПЦР-диагностики [20]. Однако, несмотря на многообразие этих методов, в 20–30% случаев туберкулеза бактериовыделение не определяется и диагноз достоверно устанавливается на основании обнаружения микобактерий туберкулеза из биопсийного материала. На фоне эффективного лечения противотуберкулезными лекарственными средствами бактериовыделение прекращается раньше, чем мы констатируем выздоровление. Все это затрудняет дальнейший контроль динамики специфического процесса. В этом случае оказываются полезными иммунологические тесты.

Иммунологические тесты, используемые в диагностике туберкулеза легких

Ранняя диагностика туберкулезной инфекции – это прежде всего возможность контролировать распространение инфекции и предотвратить развитие заболевания у лиц, инфицированных микобактериями туберкулеза (МБТ). В условиях массовой вакцинопрофилактики туберкулеза в детском возрасте возникают трудности дифференциальной диагностики поствакцинальной и постинфекционной аллергии, так как реакция Манту бывает положительной в обоих случаях. Среди детей старшего возраста, подростков и взрослых большинство лиц уже инфицированы МБТ, и поэтому использование только туберкулинодиагностики с применением пробы Манту затрудняет раннее выявление заболевания туберкулезом. В связи с этим разработаны и активно используются в практической медицине более совершенные иммунологические тесты, с помощью которых иммунодиагностика туберкулезной инфекции стала более информативной. С помощью этих тестов мы с большей вероятностью можем судить о наличии или отсутствии в организме вирулентной туберкулезной инфекции, а также о динамике развития заболевания. Среди иммунологических тестов на туберкулез используют кожные тесты и IGRA-тесты исследования проб крови.

В Беларуси для проведения туберкулиновой пробы Манту применяется туберкулин, очищенный Линниковой (ППД-Л). Туберкулин представляет собой фильтрат культур *M. tuberculosis* и *M. bovis*, убитых автоклавированием. Достоинством туберкулина Линниковой является отсутствие в нем белковых фракций питательной

среды и продуктов жизнедеятельности микобактерий, что значительно повышает специфичность данного теста и снижает возможность аллергических реакций на него [21]. В последние годы в нашей республике и в РФ широкое применение нашла новая кожная проба с препаратом Диаскинтест. Для этого диагностического теста используется аллерген туберкулезный, который содержит два рекомбинантных белка – ESAT6 и CFP10, продуцируемых *Escherichia coli* BL21(DE3)/pCFP-ESAT, синтез которых кодируется отличной от других микобактерий частью генома *M. tuberculosis*. Показания к проведению кожных тестов сформулированы в документах ВОЗ и предполагают выполнение туберкулиновых проб в качестве скрининговых в странах со средним и низким уровнем развития [22]. В странах с высоким уровнем развития допускается замена реакции Манту тестами IGRA [23–27].

В нашей республике пробу Манту с 2 ТЕ ППД-Л проводят с целью:

- выявления локальных форм туберкулеза на ранних стадиях;
- выявления детей из групп риска по развитию туберкулеза с «выражом» туберкулиновой реакции и с гиперергическими реакциями на туберкулин;
- отбора детей, ранее не привитых против туберкулеза, для иммунизации вакциной туберкулезной;
- определения эпидемиологических показателей по туберкулезу (уровня инфицированности и ежегодного риска инфицирования детей МБТ).

Плановой туберкулинодиагностике с использованием пробы Манту ежегодно подлежат дети с 1 года до 7 лет из групп высокого риска по заболеванию туберкулезом. К этим группам относятся: ВИЧ-инфицированные лица; лица с иммуносупрессией; лица, начинающие лечение антагонистами фактора некроза опухоли (ФНО); лица, готовящиеся к трансплантации органов; лица, признанные находящимися в социально опасном положении, а также проживающие в общежитии, из семей беженцев; дети из детских интернатных учреждений с круглосуточным пребыванием; дети-инвалиды; дети, поступающие в социально-педагогические учреждения, специальные учебно-воспитательные (лечебно-воспитательные) учреждения при отсутствии медицинской документации или отсутствии в медицинской документации информации о проведенной туберкулинодиагностике и вакцинации БЦЖ.

Детям старше 2-месячного возраста, которые не вакцинированы в роддоме, проба Манту проводится для отбора на иммунизацию вакциной БЦЖ (БЦЖ-М).

Детям, которым противопоказана вакцинация БЦЖ (БЦЖ-М) или у которых имеется отказ родителей, проба Манту проводится с 6-месячного возраста 1 раз в год ежегодно.

Противопоказаниями к проведению кожной пробы Манту являются:

- острые инфекционные и соматические заболевания или хронические болезни в период обострения;
- аллергические заболевания в период обострения;
- заболевания кожи;
- карантин в детских коллективах, связанный с инфекционными заболеваниями;
- индивидуальная непереносимость препаратов, используемых для тестов.

При подозрении на туберкулез проба Манту проводится по клиническим показаниям [28, 29].

Техника выполнения пробы Манту и пробы Диаскинтест идентична и предполагает выполнение внутрикожной инъекции препарата в стандартном разведении

2 ТЕ ППД-Л и белок CFP10-ESAT6 в области средней трети внутренней поверхности предплечья. Допускается одновременная постановка пробы Манту и Диаскинтест на разных руках [30]. Чувствительность пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л составляет 64–84,1%, специфичность – 19,6–57%. Как видим, этот туберкулиновый тест отличается низкой специфичностью. Чувствительность пробы Диаскинтест составляет 77,3–94,4%, специфичность – 83,3–89,4%. Следует отметить, что обе пробы имеют низкую стоимость, что немаловажно при массовом их использовании. Оба теста проводятся *in vivo*. Поэтому при проведении этих тестов возможны осложнения в виде аллергических реакций, неспецифических осложнений. Для проведения этих тестов необходима подготовка квалифицированных работников, владеющих техникой постановки проб и оценкой их результатов. Результаты кожных тестов оцениваются через 72 часа после выполнения пробы. Интерпретация результатов в разных государствах различна. В большинстве стран мира проба Манту считается положительной при наличии инфильтрата ≥ 10 мм у детей, не имеющих факторов риска, и ≥ 5 мм у детей, относящихся к группам риска [31–34]. В США у детей с высокой степенью риска заболеваемости туберкулезом (ВИЧ-инфицированные или дети, находящиеся в тесном контакте с больными туберкулезом) положительной считается проба Манту размером ≥ 5 мм. Среди детей с умеренным риском (которые жили в странах с высоким уровнем заболеваемости 5 лет до теста или имеют хронические заболевания внутренних органов) или в возрасте менее 4 лет положительный результат регистрируется при наличии инфильтрата 10 мм и более. У детей старше 4 лет без риска развития туберкулеза положительным считается результат ≥ 15 мм [35]. В нашей стране проба Манту считается положительной при размере инфильтрата 5 мм и более у всех тестируемых детей. Причем проба считается слабо выраженной, если инфильтрат 5–9 мм, умеренно выраженной – инфильтрат от 10 до 14 мм, выраженной – инфильтрат 15–16 мм, гиперергической – инфильтрат > 17 мм или везикуло-некротические реакции при любых размерах инфильтрата. Отрицательной проба считается при наличии только уколочной реакции, сомнительной – если имеется инфильтрат 2–4 мм или гиперемия любых размеров без инфильтрата. Следует обратить внимание на то, что при выраженных иммунодефицитах (ВИЧ-инфекция, лечение иммунодепрессантами и др.) могут наблюдаться ложноотрицательные результаты реакции Манту [31]. В связи с вышеуказанными факторами диагностическая эффективность пробы Манту достигает всего 57,2% [36]. Однако, несмотря на названные недостатки, проба Манту широко используется в нашей стране. Эта проба сохранила свое значение преимущественно среди пациентов детского и подросткового возраста [37].

В отличие от пробы Манту, достоинствами пробы Диаскинтест считают высокую специфичность и чувствительность в сочетании с относительно низкой стоимостью. Положительный результат пробы Диаскинтест предполагает наличие в организме пациента популяции активно развивающихся МБТ, и это указывает на заболевание туберкулезом. Поэтому всем пациентам с положительными результатами пробы Диаскинтест рекомендуется компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки для подтверждения или исключения туберкулеза органов дыхания. Следует учитывать, что результат может быть отрицательным на ранних стадиях туберкулезного процесса, у пациентов с тяжелым течением туберкулеза и/или с сопутствующими заболеваниями, приводящими к иммунодефициту [38]. Поскольку препарат Диаскинтест содержит рекомбинантные белки исключительно возбудителя человеческого

туберкулеза, этот кожный тест не чувствителен в отношении атипичных микобактерий. Этот тест не может быть использован для отбора лиц для вакцинации БЦЖ [39].

Внутрикожная проба Диаскинтест в нашей республике применяется с целью:

- вспомогательного метода диагностики туберкулеза;
- дифференциальной диагностики туберкулеза с нетуберкулезными заболеваниями и серьезными побочными реакциями на БЦЖ-вакцинацию;
- дифференциальной диагностики поствакцинальной и постинфекционной аллергии (инфекционного «виража»);
- выявления латентной туберкулезной инфекции с высоким риском развития активного туберкулеза и определения показаний для химиопрофилактики.

Для раннего выявления туберкулезной инфекции проба Диаскинтест проводится:

- ежегодно детям в возрасте от 8 до 17 лет из групп риска;
- детям с подозрением на туберкулез по клинико-лабораторным и/или рентгенологическим признакам;
- детям, направленным к фтизиатру по результатам пробы Манту для проведения дополнительной медицинской диагностики [39].

Оценка результатов пробы Диаскинтест:

- отрицательная проба – при полном отсутствии инфильтрата и гиперемии или наличии уколочной реакции до 2–3 мм (возможно в виде «синячка»);
- сомнительная проба – при наличии гиперемии любого размера без инфильтрата;
- положительная проба – при наличии инфильтрата (папула) любого размера;
- гиперергическая проба – при размере инфильтрата 15 мм и более и/или при везикуло-некротических изменениях в области инфильтрата, лимфангите [39].

В западных странах широкое распространение для диагностики туберкулеза получили методы исследования проб крови IGRA. Наиболее используемыми из них являются квантифероновый тест и тест T-SPOT [40, 41]. Для проведения этих тестов требуется только один визит пациента, в отличие от кожных тестов, при которых требуется два визита с интервалом 72 часа. Тесты проводятся *in vitro*, поэтому у обследуемых пациентов исключены побочные реакции. Для проведения теста осуществляется забор крови из вены. Результаты полностью контролируются лабораторией и носят объективный характер в отличие от кожных проб.

Квантифероновый тест (QuantiFERON-TBGoldIn-Tube, QFT-G) основан на применении твердофазного иммуносорбентного анализа для определения уровня INF- γ , высвобождаемого сенсибилизированными Т-клетками, стимулированными *in vitro* специфическими антигенами (ESAT-6 и CFP-10) [39, 42]. Данный тест имеет ряд преимуществ по сравнению с кожными тестами:

- отсутствуют ложноположительные результаты у лиц, ранее привитых БЦЖ или имеющих индивидуальную повышенную чувствительность к туберкулину;
- имеется возможность производить исследование у лиц, которым противопоказано проведение кожных проб Манту и АТР;
- исключена возможность возникновения побочных эффектов, так как исследование проводится *in vitro*;
- объективная (более точная по сравнению с субъективной при пробах Манту и Диаскинтест) оценка результатов;
- тест можно пройти в любое время, и его результат не зависит от наличия противопоказаний;

- исследование дает положительный результат в случае инфицированности микобактериями людей со сниженным иммунитетом, у которых кожные пробы (Манту или Диаскинтест), как правило, отрицательные.

В настоящее время квантифероновый тест наравне с другими пробами рекомендуют для регулярного скрининга как больных ВИЧ-инфекцией, так и в группах с высоким риском развития туберкулеза (ВОЗ, 2017). Однако квантифероновый тест, как и другие иммунные тесты, не позволяет дифференцировать активный и латентный туберкулез. Тем не менее, у пациентов с ВИЧ-инфекцией на стадии выраженной иммуносупрессии целесообразно использовать именно этот тест, так как у этих пациентов возможно стертое течение туберкулеза в сочетании с клинической картиной вторичных инфекционных заболеваний. В случае положительного результата пробы Диаскинтест необходима консультация фтизиатра для назначения углубленного обследования с целью дифференциальной диагностики активного и латентного туберкулезного процесса. Следует помнить, что отрицательный результат данного теста не гарантирует отсутствия заболевания туберкулезом. Поэтому нужно продолжить диагностический поиск с целью уточнения этиологической причины заболевания с применением других методов, в том числе микробиологических, рентгенологических, методов молекулярной диагностики [43].

В основе теста T-SPOT.TB лежит подсчет количества периферических мононуклеаров, продуцирующих INF- γ после стимуляции специфическими туберкулезными антигенами [44]. Для проведения T-SPOT.TB осуществляется забор крови из вены. Тест проводится в течение 32 часов после забора крови и полностью контролируется лабораторией. Важно, что требуется только одно посещение пациентом лечебного учреждения, в отличие от кожных тестов, при которых требуется два посещения через 72 часа. Тест T-SPOT.TB используется при проведении скрининга среди пациентов, относящихся к группам риска по заболеванию туберкулезом. Кроме того, T-SPOT.TB может использоваться в качестве дополнительного диагностического метода при обследовании пациентов с подозрением на туберкулез, при отрицательных результатах других диагностических тестов у пациентов с иммуносупрессией. Отрицательный результат теста T-SPOT.TB при отсутствии клинических симптомов заболевания (респираторного и интоксикационного характера, других локальных патологических проявлений) позволяет врачу-фтизиатру выдать справку об отсутствии в настоящий момент активного туберкулеза. Положительный же результат указывает на активность туберкулезной инфекции и предполагает дальнейшее обследование пациента с целью уточнения диагноза.

Тесты IGRA, по данным Starke J.R. et al. (2014), отличаются высокой специфичностью (90% – T-SPOT.TB и 100% – QuantiFERON) и относительно высокой чувствительностью (62% – T-SPOT.TB и 70% – QuantiFERON) [45]. По результатам исследований ВОЗ, в отношении активных форм туберкулеза чувствительность составила 73% для QuantiFERON и 83% для T-SPOT.TB; специфичность – 49% и 58% соответственно [46]. Следует помнить, что выполнение этих тестов возможно лишь в технически оснащенной лаборатории (боксы для культивирования клеток, CO₂-инкубаторы и др.) и также необходим специально обученный высокопрофессиональный персонал.

Таким образом, учитывая особенности информативности вышеуказанных тестов для формирования групп VIA, VIB, VIB согласно новой инструкции по диспансерному наблюдению пациентов противотуберкулезных организаций здравоохранения [47],

можно использовать алгоритм выявления латентной туберкулезной инфекции. При положительных результатах пробы Диаскинтест, IGR-тестов и отсутствии клинико-рентгенологических проявлений заболевания у пациента имеется латентная туберкулезная инфекция. При отрицательных результатах пробы Диаскинтест, IGR-тестов и отсутствии клинико-рентгенологических проявлений заболевания можно сделать вывод о том, что пациент не болен туберкулезом.

Следовательно, все вышеуказанные тесты могут быть использованы для диагностики туберкулезной инфекции, однако эти тесты не позволяют дифференцировать активные и латентные формы туберкулеза.

■ ВЫВОДЫ

1. Все методы иммунологической диагностики, используемые на современном этапе, имеют как преимущества, так и недостатки и должны интерпретироваться в комплексе с другими диагностическими методами.
2. Оценка результатов кожных проб Манту и Диаскинтест носит субъективный характер, а также различается в разных странах и поэтому не может быть достоверным критерием диагностики активного туберкулеза.
3. Тесты IGR-тестов обладают объективной информацией, высокой специфичностью (90% – T-SPOT.TB и 100% – QuantiFERON) и высокой чувствительностью. На результаты тестов IGR-тестов не влияет вакцинация БЦЖ или инфицирование нетуберкулезными микобактериями, однако IGR-тесты являются более дорогими в использовании, применяются в специализированных учреждениях и требуют наличия специально подготовленного персонала.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Tiemersma E.W., van der Werf M.J., Borgdorff M.W. *Natural History of Tuberculosis: Duration and Fatality of Untreated Pulmonary Tuberculosis in HIV Negative Patients: A Systematic Review*. Published online Apr 4, 2011. doi: 10.1371/journal.pone.0017601
2. Kranzer K., Houben R., Judith R.G. Yield of HIV-associated tuberculosis during intensified case finding in resource-limited settings: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2010;10(2):93–102.
3. Gurevich L.G., Skryagina E.M., Zaluckaya O.M. Diagnosis and differential diagnosis of pulmonary tuberculosis at various levels of medical care. *Tuberkulez i bolezni legkih*. 2014;1:16–19. (in Russian)
4. Litvinov V.I., Morozov A.M. (eds.) *Laboratory diagnosis of tuberculosis (experience of the Moscow Scientific and Practical Center for Combating Tuberculosis of the Moscow Health Committee)*. M. 2001; 175 p. (in Russian)
5. Nahid P., Kim P.S., Evans C.A. Clinical Research and Development of Tuberculosis Diagnostics: Moving From Silos to Synergy. *J Infect Dis*. 2012;205(2):159–168.
6. Golyshevskaya V.I., Sevast'yanova E.V., Irtuganova O.A. The current state of the Russian laboratory service for the diagnosis of tuberculosis: the main problems and their ways. *Probl. tub.* 2006;12:36–48. (in Russian)
7. Ratobyl'skij G.V., Lazareva Ya.V., Serova E.V. High-resolution digital radiography in the detection and diagnosis of respiratory tuberculosis at present. *Probl. tub. i boleznej legkih*. 2006;1:35–42. (in Russian)
8. Tuhbatullin M.G., Valiev R.Sh., Shamshurova E.S. X-ray ultrasound picture in infiltrative pulmonary tuberculosis. *Prakt. med.* 2014;3:139–42. (in Russian)
9. Sterlikov S.A., Popov S.A., Sabgajda T.P. The role of microbiological examination in the program to combat pulmonary tuberculosis in Russia. *Zdravooohranenie Rossijskoj Federacii*. 2014;2:30–34. (in Russian)
10. Yakovleva L.F., Lysenko A.P., Ageeva T.N. The immune spectrum of blood serum in various forms of tuberculosis and its effect on the effectiveness of serological diagnostics. *Immunopatologiya. Allergologiya. Infektologiya*. 2004;2:129–132. (in Russian)
11. Voronkova O.V., Urazova O.I., Novickij V.V. *Immunopathology of pulmonary tuberculosis*. Tomsk: Izd-vo TGU; 2007. (in Russian)
12. Novickij V.V., Strelis A.K., Serebryakova V.A. The immune status of patients with infiltrative drug-resistant tuberculosis on the background of anti-tuberculosis chemotherapy. *Immunopatologiya*. 2007;28(1):27–30. (in Russian)
13. *European Centers for Disease Control and Prevention: Use of interferon gamma release assays in support of TB diagnosis*. European Centers for Disease Control and Prevention, Stockholm. 2011.
14. Starshinova A.A., Pavlova M.V., Dovgalyuk I.F., Zhuravlev V.Yu. *Immunological and molecular genetic methods for diagnosing tuberculosis. Innovative technologies in phthisiology and pulmonology*. Nauchn. sessiya FGBU SPb NII ftiziopul'monologii, 05.04.2013. SPb.; 2013. (in Russian)
15. Borodulin B.E., Borodulina E.A., Amosova E.A. Comparative evaluation of tuberculin skin tests. *Tuberkulez i bolezni legkih*. 2010;8:18–22. (in Russian)

16. Yang H., Kruh-Garcia N.A., Dobos K.M. Purified protein derivatives of tuberculin – past, present, and future. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2012;66(3):273–280.
17. Pal'ceev M.A. *Skin test with the drug "Diaskintest" – new possibilities for identifying tuberculosis infection.* M.: Izdatel'stvo "Medicina". 2010; 176 p.
18. Popov S.A., Sabgajda V.A., Puzanov V.A. Ways to optimize the laboratory diagnosis of tuberculosis. *Spravochnik zaveduyushchego KDL.* 2007;12:17–28. (in Russian)
19. Pail M., Dendukuri N., Wang L. Improving the estimation of tuberculosis infection prevalence using T-cell-based assay and mixture models. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2008;12(8):895–902.
20. Golyshevskaya V.I., Sevast'yanova E.V., Irtuganov O.A. The current state of the Russian laboratory service for the diagnosis of tuberculosis: the main problems and their ways. *Probl. tub.* 2006;12:36–48. (in Russian)
21. Priluckij A.S., Rogovaya Yu.D. Specific methods for diagnosing tuberculosis. *Immunopatologiya, allergologiya, infektologiya.* 2015;3:47–55. (in Russian)
22. *World Health Organization: Implementing tuberculosis diagnostics. Policy framework.* Geneva: World Health Organization. 2015.
23. American Academy of Pediatrics: Tuberculosis. In *Red book: 2012 Report of the Committee on Infectious Diseases. 29 edition.* Elk Grove Village, Illinois, USA: American Academy of Pediatrics; Pickering LK. 2012:736–59.
24. Centers for Disease Control and Prevention: Updated Guidelines for Using Interferon Gamma Release Assays to Detect Mycobacterium tuberculosis Infection. *MMWR.* 2010;59(5):1–25.
25. Moreno-Pérez D., Andrés Martín A., Altet Gómez N. Diagnosis of tuberculosis in pediatrics. Consensus document of the Spanish Society of Pediatric Infectology (SEIP) and the Spanish Society of Pediatric Pneumology (SENP). *Ann Pediatr (Barc).* 2010;72(4):283.e1–283.e14. doi: 10.1016/j.anpedi.2010.01.002
26. Working Group on Tuberculosis, Indian Academy of Pediatrics (IAP): Consensus Statement on Childhood Tuberculosis. *Indian Pediatr.* 2010;47:41–55.
27. *Canadian Thoracic Society, Canadian Lung Association and Public Health Agency of Canada: Canadian Tuberculosis Standards.* 2013.
28. *On approval of the "Clinical Guidelines for the organization and implementation of anti-tuberculosis activities in outpatient healthcare organizations".* Prikaz MZRB ot 23.05.2012 № 622. (in Russian)
29. *On approval of the Instructions on the procedure for immunodiagnostics and chemoprophylaxis of tuberculosis among the child population.* Prikaz MZRB ot 23.05.2012 № 977. (in Russian)
30. Ovsyankina E.S., Slogotskaya L.V., Gubkina M.F. Recommendations for the use of a skin test with recombinant tuberculosis allergen 0.2 µg in 0.1 ml solution for intradermal injection (DIASKIN-TEST) for the identification of tuberculosis infection in children and dispensary observation in anti-tuberculosis institutions. M.: MNPCBT, 2010. (in Russian)
31. Priluckij A.S., Rogovaya Yu.D. Methods for the specific diagnosis of tuberculosis: a modern view of the problem. *Nauka i innovacii v medicine.* 2017;2(6):44–51. (in Russian)
32. Graham S.M., Ahmed T., Amanullah F. Evaluation of tuberculosis diagnostics in children: 1. Proposed clinical case definitions for classification of intrathoracic tuberculosis disease. Consensus from an expert panel. *J Infect Dis.* 2012;205(2):199–208.
33. Cuevas L.E., Browning R., Bossuyt P. Evaluation of tuberculosis diagnostics in children: 2. Methodological issues for conducting and reporting research evaluations of tuberculosis diagnostics for intrathoracic tuberculosis in children. Consensus from an expert panel. *J Infect Dis.* 2012;205(2):209–15.
34. Moore D.P., Schaaf H.S., Nuttall J., Marais B.J. The Southern African Society for Paediatric Infectious Diseases: Childhood tuberculosis guidelines of the Southern African Society for Paediatric Infectious Diseases. *South Afr J Epidemiol Infect.* 2009;24:57–68.
35. American Academy of Pediatrics: Tuberculosis. In *Red book: 2012 Report of the Committee on Infectious Diseases. 29 edition.* Elk Grove Village, Illinois, USA: American Academy of Pediatrics; Pickering LK. 2012:736–59.
36. Starshinova A.A., Pavlova M.V., Dovgalyuk I.F., Zhuravlev V.Yu. *Immunological and molecular genetic methods for diagnosing tuberculosis. Innovacionnye tekhnologii vo fizioterapii i pulmonologii. Nauchn. sessiya FGBU SPb NII ftziopul'monologii, 05.04.2013.* SPb.; 2013. (in Russian)
37. Pozdnyakova A.S., Levi T.D., Guz R.A. Informativeness and diagnostic value of the tuberculin diagnostics method. *Voprosy organizacii i informatizacii zdoravoohraneniya.* 2009;1:81–85. (in Russian)
38. Shovkun L.A., Franchuk I.M., Kamps E.D. Innovative technologies in the immunological diagnosis of tuberculosis in contact persons from the foci of tuberculosis infection. *Meditsinskij vestnik yuga Rossii.* 2015;3:115–119. (in Russian)
39. Lekomceva E.G., Sitnikova E.V., Sysyov P.G. The use of recombinant tuberculosis allergen in the diagnosis of tuberculosis in children. *Tendenciya razvitiya nauki i obrazovaniya.* 2019;49-10:14–16. (in Russian)
40. Centers for Disease Control and Prevention: Updated Guidelines for Using Interferon Gamma Release Assays to Detect Mycobacterium tuberculosis Infection. *MMWR.* 2010;59(5):1–25.
41. European Centers for Disease Control and Prevention, European Respiratory Society: European Union Standards for Tuberculosis Care. *Eur Respir J.* 2012;39:807–19.
42. Slogotskaya L.V., Litvinov V., Ovsyankina E. Results of QuantiFERON-TB Gold in-tube and skin testing with recombinant proteins CFP-10-ESAT-6 in children and adolescents with TB or latent TB. *Paediatric Respir. Reviews.* 2013;14(2):S65. (in Russian)
43. Prokopenko A.V., Al'vares-Figeroa M.V., Parfyonova O.V. The use of the quantiferon test in patients in the late stages of HIV infection for the diagnosis of tuberculosis. *Molekulyarnaya diagnostika.* 2017;1:490–491. (in Russian)
44. Oxford Immunotec. *T-SPOT.TB: Package Insert.* 2013.
45. Starke J.R., FAAP and Committee on Infectious Diseases. Interferon-γ release assays for diagnosis of tuberculosis infection and disease in children. *Pediatrics.* 2014;134(6):1763–73.
46. *World Health Organization: Use of tuberculosis interferon-gamma release assays (IGRAs) in low- and middle-income countries: policy statement.* Geneva: World Health Organization; 2011.
47. *On approval of the Instructions for dispensary observation of patients in anti-tuberculosis healthcare organizations.* Prikaz MZRB ot 07.12.2021 № 1542. (in Russian)

НАШИ ОПЫТ, ТЕХНИЧНОСТЬ, ЭСТЕТИКА —
ВАШЕ ПОПАДАНИЕ В ЦЕЛЬ!



220049, г. Минск, ул. Кнорина, 17
+375 17 3221678; +375 29 3499732
e-mail: office@recipe.by



ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ
ИЗДАНИЯ

Стопдиар - антидиарейный препарат для всей семьи!



- ✓ Формы выпуска: суспензия для детей от 2-х месяцев до 6 лет, таблетки для взрослых и детей с 7 лет
- ✓ Стопдиар показан для лечения острой диареи бактериального происхождения
- ✓ Стопдиар не всасывается из желудочно-кишечного тракта, не оказывает системного действия на организм
- ✓ Стопдиар не влияет на сапрофитную кишечную флору

ДИАРЕЯ...

всегда
не вовремя!



ГЕДЕОН РИХТЕР ОАО

Имеются противопоказания и нежелательные реакции. Предпочтительно не применять у беременных женщин. Без консультации врача не следует принимать более 3 дней. На правах рекламы.



НОВЫЙ
ДИЗАЙН
УПАКОВКИ

ВНИМАНИЕ!

ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ С ВРАЧОМ