

Клиническая инфектология и паразитология

МЕЖДУНАРОДНЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
ЖУРНАЛ

2025, том 14, № 3

Clinical Infectology and Parasitology
International Scientific Journal

2025 Volume 14 Number 3



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



ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ
ИЗДАНИЯ

Мегасеф

Цефуроксим

Инъекции:
без возрастных ограничений
Таблетки:
250 мг <40
500 мг взрослым и детям ≥40 кг

СТАРТ терапии – СТОП инфекции!

- Единственный цефалоспориин в 2-х формах выпуска
- Широкий спектр действия
- Возможность ступенчатой терапии
- Лечение острых инфекций верхних дыхательных путей
- Лечение обострений хронического бронхита
- Лечение цистита и неосложненного пиелонефрита
- Лечение инфекций кожи и мягких тканей



Мегасеф

Цефуроксим



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



Цефуроксим аксетил
таблетки 250 мг №10
таблетки 500 мг №10, №14
в форме пролекарства

Сефпотек

Цефподоксим проксетил 200 мг

№10 (2 блистера по 5 таблеток)

ПЕРОРАЛЬНЫЙ ЦЕФАЛОСПОРИН 3 ПОКОЛЕНИЯ

в форме пролекарства – не воздействует на кишечную флору!*

- ✓ Широкий спектр действия
- ✓ Высокоэффективен при лечении тонзиллита, синусита, фарингита
- ✓ Эффективное лечение пневмонии
- ✓ Лечение инфекций урогенитального тракта
- ✓ Эффективен в лечении хронической рецидивирующей инфекции*
- ✓ Взрослым и детям >12 лет

* Бурьяк Д.В. // Медицинские новости. – 2022. – №2. – с. 76-78



ПРОЛЕКАРСТВО



Сефпотек

Цефподоксим проксетил 200 мг

10 таблеток

Эффективное лечение
инфекций
без инъекций!



ПРОЛЕКАРСТВО

В упаковке 2 блистера
по 5 таблеток

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ.

Реклама. Имеются противопоказания и нежелательные реакции. Приём препаратов противопоказан в период беременности.

За дополнительной информацией обращайтесь в АО «NOBEL ILAC SANAYI MU TICARET ANONIM SIRKETI»
По адресу: ул. Немига, 5, этаж 4, пом. 71, 220030, Минск, Республика Беларусь, e-mail: nobel@nobel.by

www.nobel.by

HEALTH IS
WORTH IT
Здоровье
этого стоит

SAGLIK İÇİN
DEĞER

NOBEL

Клиническая инфектология и паразитология

МЕЖДУНАРОДНЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
ЖУРНАЛ

International Scientific Journal

Clinical infectology and parasitology

KLINICHESKAJA INFЕКТОLOGIJA I PARAZITOLOGIJA

infecto.recipe.by

2025, том 14, № 3

2025 Volume 14 Number 3

Основан в 2012 г.

Founded in 2012

Беларусь

Журнал зарегистрирован Министерством информации Республики Беларусь 19 апреля 2013 г.
Регистрационное свидетельство № 1619

Учредитель:
УП «Профессиональные издания»

Редакция:
Директор Л.А. Евтушенко
Выпускающий редактор Ю.В. Дроздов
Руководитель службы рекламы и маркетинга М.А. Коваль
Технический редактор С.В. Каулькин

Адрес:
220040, Республика Беларусь, г. Минск,
ул. Богдановича, 112, пом. 1Н, офис 35
Тел.: +375 17 322-16-59, 322-16-76
e-mail: infecto@recipe.by

Подписка
В каталоге РУП «Белпочта» (Беларусь): индивидуальный индекс – 00084; ведомственный индекс – 000842
В электронных каталогах на сайтах агентств:
ООО «Прессинформ», ООО «Криэтив Сервис Бэнд»,
ООО «Екатеринбург-ОПТ», ООО «Глобалпресс»

Электронная версия журнала доступна на сайтах infecto.recipe.by,
в Научной электронной библиотеке eLibrary.ru, в базе данных East View,
в электронной библиотечной системе IPRbooks

По вопросам приобретения журнала обращайтесь в редакцию
Журнал выходит 1 раз в 3 месяца
Цена свободная

Подписано в печать: 30.09.2025
Формат 70х100 1/16 (165х240 мм)
Печать офсетная
Тираж 800 экз.
Заказ №

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, 23-94, г. Минск. ЛП №3820000006490 от 12.08.2013.

© «Клиническая инфектология и паразитология»
Авторские права защищены. Любое воспроизведение
материалов издания возможно только с письменного
разрешения редакции с обязательной ссылкой на источник.
© УП «Профессиональные издания», 2025
© Оформление и дизайн УП «Профессиональные издания», 2025

Belarus

The journal is registered by the Ministry of information of the Republic of Belarus April 19, 2013
Registration certificate № 1619

Founder:
UE "Professional Editions"

Editorial office:
Director Evtushenko L.
Commissioning editor Drozdov Yu.
Head of advertising and marketing Koval M.
Technical editor Kaulkin S.

Address:
112 Bogdanovicha st., room 1N, office 3, Minsk,
220040, Republic of Belarus
Phones: +375 17 322-16-59, 322-16-76
e-mail: infecto@recipe.by

Subscription
In the catalogue of the Republican Unitary Enterprise "Belposhta":
individual index – 00084; departmental index – 000842
In the electronic catalogs on web-sites of agencies: LLC "Pressinform",
LLC "Kreitiv Servis Bend", LLC "Ekaterinburg-OPT", LLC "Globalpress"

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

Concerning acquisition of the journal address to the editorial office
The frequency of the journal is 1 time in 3 months
The price is not fixed

Sent for the press 30.09.2025
Format 70х100 1/16 (165х240 mm)
Litho
Circulation is 800 copies
Order №

Printed in printing house

© "Clinical infectology and parasitology"
Copyright is protected. Any reproduction of materials of the edition is
possible only with an obligatory reference to the source.
© UE "Professional Editions", 2025
© Design and decor of UE "Professional Editions", 2025

НА ПЕРВУЮ

НА СЛЕДУЮЩУЮ

НА ПРЕДЫДУЩУЮ

К СОДЕРЖАНИЮ

Беларусь

Главный редактор

Карпов Игорь Александрович, член-корреспондент Национальной академии наук Беларуси, д.м.н., профессор, Белорусский государственный медицинский университет (Минск)

Редакционный совет:

Горбич Ю.Л., к.м.н., доц., Министерство здравоохранения Республики Беларусь (Минск)

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

Ключарева А.А., д.м.н., проф., Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения УО «Белорусский государственный медицинский университет» (Минск)

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

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

Романова О.Н., д.м.н., проф., Белорусский государственный медицинский университет (Минск, Беларусь)

Семенов В.М., д.м.н., проф., Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет (Витебск)

Тапальский Д.В., д.м.н., проф., Институт физиологии Национальной академии наук Беларуси (Минск)

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., проф., Гомельский государственный медицинский 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 государственный университет (Гродно)

Россия

Главный редактор

Чуланов Владимир Петрович, главный внештатный специалист по инфекционным болезням Минздрава России, профессор кафедры инфекционных болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, заместитель директора по научной работе и инновационному развитию Национального медицинского исследовательского центра фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний Минздрава России, д.м.н. (Москва)

Редакционная коллегия:

Малеев В.В., академик РАН, д.м.н., проф., Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора (Москва)

Волчкова Е.В., д.м.н., проф., Первый МГМУ

им. И.М. Сеченова Минздрава России (Москва)

Дуйсенова А.К., д.м.н., проф., Казахский Национальный Медицинский Университет имени С.Д. Асфендиярова (Алматы, Казахстан)

Саргсянц Н.К., к.м.н., Национальный институт здравоохранения Министерства здравоохранения Республики Армения (Ереван, Армения)

Никифоров В.В., д.м.н., проф., РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Москва)

Сагалова О.И., д.м.н., проф., Южно-Уральский государственный медицинский университета Минздрава России (Челябинск)

Стеванович Г., директор, Клиника инфекционных и тропических болезней Университетского клинического центра Сербии (Белград, Республика Сербия)

Лукашев А.Н., член-корр. РАН, д.м.н., Институт

медицинской паразитологии, тропических и трансмиссивных заболеваний им. Е.И. Марциновского

Сеченовского Университета Минздрава России (Москва)

Рецензируемое издание

Журнал включен в базы данных Scopus, 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)

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.

Клиническая инфектология и паразитология

МЕЖДУНАРОДНЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
ЖУРНАЛ

International Scientific Journal

Clinical infectology and parasitology

KLINICHESKAJA INFЕКТОЛОГИЈА I PARAZITOLOGIJA

infecto.recipe-russia.ru

2025, том 14, № 3

2025 Volume 14 Number 3

Основан в 2012 г.

Founded in 2012

Россия

Журнал зарегистрирован

Федеральной службой по надзору в сфере связи,
информационных технологий и массовых коммуникаций
(Роскомнадзор)
Регистровая запись ПИ № ФС77-87322 от 27 апреля 2024 г.

Учредитель и издатель

ООО «Вилин – Профессиональные издания»

Редакция:

Директор А.В. Сакмаров

Главный редактор В.П. Чуланов

Адрес редакции и издателя:

214522, Смоленская обл., Смоленский р-н,
с.п. Катynское, п. Автoремзавoд, д. 1А, пом. 413
Тел.: +7 4812 51-59-23
e-mail: infecto@recipe.by

Подписка

В электронных каталогах на сайтах агентств: ООО «Прессинформ»,
ООО «Криэтив Сервис Бэнд», ООО «Екатеринбург-ОПТ»,
ООО «Глобалпресс»

Электронная версия журнала доступна на сайте infecto.recipe-
russia.ru, в Научной электронной библиотеке elibrary.ru, в базе
данных East View, в электронной библиотечной системе IPRbooks

Подписано в печать: 30.09.2025

Дата выхода в свет: 07.10.2025

Формат 70x100 1/16 (165x240 мм)

Печать офсетная

Тираж 3000 экз.

Заказ №

16+

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, 23-94, г. Минск. ЛП №38200000006490 от 12.08.2013.

Журнал выходит 1 раз в 3 месяца

Цена свободная

© «Клиническая инфектология и паразитология»

Авторские права защищены.

Любое воспроизведение материалов издания возможно только
с обязательной ссылкой на источник.

© ООО «Вилин – Профессиональные издания», 2025

Russia

The journal is registered by the Federal Service for Supervision
of Communications, Information Technology, and Mass Media
(Roskomnadzor)

April 27, 2024

Registry entry ПИ № ФС77-87322

Founder and Publisher

LLC "Vilin – Professional Editions"

Editorial office:

Director A. Sakmarov

Editor-in-Chief V. Chulanov

Editorial and publisher address:

214522, Smolensk region, Smolensk district,
rural settlement Katynskoye, Avtoremzavod village, 1A, office 413
phone: +7 4812 51-59-23
e-mail: infecto@recipe.by

Subscription

In the electronic catalogs on web-sites of agencies:
LLC "Pressinform", LLC "Krievit Servis Bend", LLC "Ekaterinburg-OPT",
LLC "Globalpress"

The electronic version of the journal is available on infecto.recipe-
russia.ru, on the Scientific electronic library elibrary.ru, in the East
View database, in the electronic library system IPRbooks

Sent for the press 30.09.2025

Release date: 07.10.2025

Format 70x100 1/16 (165x240 мм)

Litho

Circulation is 3000 copies

Order №

16+

Printed in printing house

The frequency of the journal is 1 time in 3 months

The price is not fixed

© "Clinical infectology and parasitology"

Copyright is protected. Any reproduction of materials of the edition
is possible only with an obligatory reference to the source.

© LLC Vilin – Professional Editions, 2025

НА ПЕРВУЮ

НА СЛЕДУЮЩУЮ

НА ПРЕДЫДУЩУЮ

К СОДЕРЖАНИЮ

Belarus

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 Board:

Yuriy L. Gorbich, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Ministry of Health of the Republic of Belarus (Minsk)

Anna A. Klyuchareva, Doctor of Medical Sciences, Professor, Institute for Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel of Belarusian State Medical University (Minsk)

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

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

Oksana N. Romanova, Dr. of Med. Sci., Prof., Belarusian State Medical University (Minsk, Belarus)

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

Dmitry V. Tapalsky, Doctor of Medical Sciences, Professor, Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus (Minsk)

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

Editorial Council:

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, Professor, Gomel State Medical University (Gomel)

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

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

Russia

Editor-In-Chief

Vladimir P. Chulanov, Chief Specialist in Infectious Diseases of the Russian Ministry of Health, Professor of the Department of Infectious Diseases of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Russian Ministry of Health, Deputy Director for Research and Innovative Development of the National Medical Research Center for Phthiopulmonology and Infectious Diseases of the Russian Ministry of Health, Doctor of Medical Sciences (Moscow)

Editorial Council:

Viktor V. Maleev, Academician of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Medical Sciences, Professor, Central Research Institute of Epidemiology of Rospotrebnadzor (Moscow)

Elena V. Volchkova, Doctor of Medical Sciences, Professor, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow)

Amangul K. Duisenova, Doctor of Medical Sciences, Professor, Kazakh National Medical University named after S.D. Asfendiyarov (Almaty, Kazakhstan)

Narina C. Sargsyants, Candidate of Medical Sciences, National Institute of Health, Ministry of Health of the Republic of Armenia (Yerevan, Armenia)

Vladimir V. Nikiforov, Doctor of Medical Sciences, Professor, Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow)

Olga I. Sagalova, Doctor of Medical Sciences, Professor, South Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Chelyabinsk)

Goran Stevanovic, Director, Clinic for Infectious and Tropical Diseases, University Clinical Centre of Serbia (Belgrade, Republic of Serbia)

Alexander N. Lukashev, Doctor of Medical Sciences, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, E.I. Martynovskiy Institute of Medical Parasitology, Tropical and Transmissible Diseases, Sechenov University, Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow)

Peer-reviewed publication

The journal is included in the databases Scopus, 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 06/27/2013 (protocol № 15/3).

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.

Адасель®

Вакцина для профилактики дифтерии (с уменьшенным содержанием антигена), столбняка и коклюша (бесклеточная), адсорбированная 3-в-1 для бустерной вакцинации

Первая вакцина АКДС-М, которая получила показания по вакцинации беременных для защиты их детей от коклюша с первого дня жизни.*



sanofi

Коклюш – частое и опасное заболевание у детей до года:¹

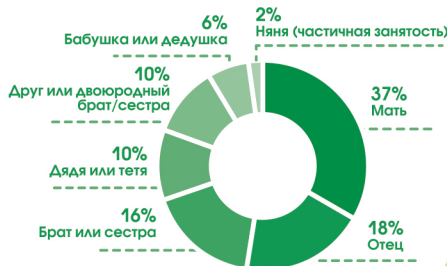
≈ 5 100 000
заболевших²

85 900
погибших²

... по всему миру
за 1 год²

Дети и взрослые из ближайшего окружения могут непреднамеренно подвергнуть маленького ребенка риску заражения коклюшем, так как заболевание может начинаться бессимптомно.³

Источники передачи коклюша ребенку до года при тесном контакте:⁴



Родители, братья/сестры – основной источник передачи коклюша детям до года.⁴

Иммунизация женщин в период беременности – это очень эффективная стратегия защиты от коклюша детей, которые еще не достигли требуемого возраста для проведения и завершения серии вакцинации.⁵



Адасель®

Адасель® показан для пассивной защиты детей первых месяцев жизни от коклюша за счет иммунизации беременных женщин во 2-ом или 3-ем триместре.⁶



**Высокая
эффективность
вакцинации**

> 90% (95% ДИ: 19,5 – 99,1)
эффективность в профилактике
коклюша в первые 3 месяца
жизни ребенка⁶



**Подтвержденный
благоприятный профиль
безопасности**

У > 84 000 беременных женщин
в исследованиях не было связанных
с вакцинацией нежелательных
явлений, влияющих на течение
беременности и здоровье плода
и новорожденного ребенка^{6,7,8}



**Большой практический
опыт вакцинации
беременных**

Успешно применяется в рутинной
иммунизации беременных
женщин с 2011 г.^{9,10,11}
Вакцинация беременных
АКДС-М рекомендована
в 55 странах мира

АКДС-М – вакцина для профилактики дифтерии (с уменьшенным содержанием антигена), коклюша (с уменьшенным содержанием антигена, бесклеточная) и столбняка

1. Kilgore PE, Salim AM, Zervos MJ, Schmitt HJ. Pertussis: Microbiology, Disease, Treatment, and Prevention. Clin Microbiol Rev. 2016;29:449–486.

2. Yeung KHT, Duclos P, Nelson EAS, Hutubessy RW. An update of the global burden of pertussis in children younger than 5 years: a modelling study. Lancet Infect Dis. 2017;17:974–980.

3. Fedele G, Carroli M, Polizzo R, et al. Parents as source of pertussis transmission in hospitalized young infants. Infection. 2017;45:171–178.

4. Wendelboe AM, et al. Transmission of Bordetella pertussis to young infants. Pediatr Infect Dis J. 2007;26(4):293–299.

5. Baxter R, Bartlett J, Fleming B, et al. Effectiveness of vaccination during pregnancy to prevent infant pertussis. Pediatrics. 2017;139(5):e20164091.

6. Общая характеристика лекарственного препарата Адасель® от 19.04.2024 г.

7. Kharbanda EO, Vazquez-Benitez G, Lipkind HS, et al. Evaluation of the association of maternal pertussis vaccination with obstetric events and birth outcomes. JAMA. 2014;312:1897–1904.

8. Адаптировано из The current state of pertussis vaccination in pregnancy around the world, with recommendations for improved care. https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jgo.15311 доступ 22.09.2025

9. FDA. Adacel https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/vaccines/adacel доступ 22.09.2025

10. Получим вакцину Адасель® и Адасель-Полио (не зарегистрирована в Беларуси) во 2-ом или 3-ем триместре беременности.

11. В США. Большинство введенных беременным женщинам доз АКДС-М принадлежали Адасель®.

ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ
С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО
МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ.

Реклама. Имеются противопоказания и нежелательные реакции. Может применяться во время беременности.
Краткая общая характеристика лекарственного препарата Адасель® от 19.04.2024 г., – см. на обороте.

АДАСЕЛЬ®: общая характеристика лекарственного препарата. Торговое название препарата: Адасель®. Международное непатентованное название: Вакцина для профилактики дифтерии (с уменьшенным содержанием антигена), столбняка и коклюша (с уменьшенным содержанием антигена, бесклеточная), комбинированная, адсорбированная.

Состав

Активные вещества: одна доза (0,5 мл) содержит: столбнячный анатоксин, адсорбированный 5 Lf (более 20 МЕ); дифтерийный анатоксин, адсорбированный 2 Lf (более 2 МЕ); бесклеточная коклюшная вакцина, содержащая коклюшный анатоксин адсорбированный 2,5 мкг; филаментозный гемагглютинин, адсорбированный 5 мкг; агглютиногены фимбрий типов 2 и 3 (ФИМ), адсорбированные 5 мкг; пертактин адсорбированный 3 мкг.

Показания к применению

Активная иммунизация путем ревакцинации лиц в возрасте от 4-х лет и старше для профилактики столбняка, дифтерии, коклюша. Пассивная защита детей от коклюша в период младенчества за счет иммунизации беременных женщин.

Способ применения и дозы

Вакцину в дозе 0,5 мл вводят внутримышечно в дельтовидную мышцу плеча. Ревакцинация проводится путем однократного введения дозы (0,5 мл) для всех указанных возрастных групп. Введение вакцины Адасель® не противопоказано лицам с незавершенной первичной серией иммунизации или отсутствием в анамнезе информации о ранее проведенной вакцинации. Ответ на ревакцинацию будет наблюдаться только у лиц, которым была проведена первичная серия иммунизации, или перенесших заболевание. Вакцину Адасель® используют для ревакцинации с целью повышения иммунитета против дифтерии, столбняка и коклюша каждые 5–10 лет; для лечения пациентов с травмами, имеющими риск столбняка, с одновременным назначением противостолбнячного иммуноглобулина или без него; беременным женщинам во втором или третьем триместре беременности для обеспечения пассивной защиты детей от коклюша.

Противопоказания

Реакция гиперчувствительности в анамнезе, развившаяся на введение вакцин против дифтерии, столбняка, коклюша; на любой другой компонент вакцины; на любое вещество, которое может присутствовать в неопределяемых следовых количествах в результате процесса производства. Не следует назначать лицам, у которых развилась энцефалопатия неизвестной этиологии в течение 7 дней после иммунизации вакциной, содержащей коклюшный компонент. Как и в случае с другими вакцинами, применение Адасель® следует отложить у лиц с острым заболеванием, сопровождающимся высокой температурой. Наличие инфекционного заболевания, протекающего в легкой форме, не является противопоказанием к введению вакцины.

Особые указания

Требуется анализ анамнеза: гиперчувствительность к вакцине или к вакцине с аналогичными компонентами, анамнез предыдущей иммунизации, наличие противопоказаний к иммунизации, нежелательной реакции после предыдущей дозы вакцины. Обморок может возникать после введения или даже перед введением инъекционных вакцин, в том числе Адасель®. Как и любая вакцина, вакцина Адасель® может не защищать 100% вакцинированных. **Меры предосторожности, связанные со способом применения.** Запрещается внутрисосудистое введение вакцины Адасель®: убедитесь, что игла не проникла в венозный сосуд. Не следует вводить вакцину внутрикочно или подкожно. Вакцину Адасель® нельзя вводить в ягодичную мышцу. При остром заболевании или лихорадке вакцинацию следует отложить. Заболевание с субфебрильной температурой тела обычно не должно являться причиной откладывания вакцинации. У лиц с нарушением свертываемости крови (например, с гемофилией или тромбоцитопенией), находящихся на антикоагулянтной терапии, внутримышечные инъекции проводить не следует, кроме случаев, когда польза от введения вакцины Адасель® превышает риск. Реакции гиперчувствительности к любому компоненту вакцины могут возникать после введения Адасель®. У пациентов со сниженным иммунитетом (заболевание или иммуносупрессивная терапия), ожидаемый иммунный ответ может быть не достигнут. При возможности, вакцинацию следует отложить до окончания иммуносупрессивной терапии. Вакцинацию пациентов с хроническими иммунодефицитными состояниями (например, у пациентов с ВИЧ-инфекцией, следует проводить даже в случае сниженного иммунного ответа). Адасель® не следует вводить лицам с прогрессирующими или нестабильными неврологическими расстройствами, неконтролируемой эпилепсией или прогрессирующей энцефалопатией, пока не будет определена схема лечения, достигнута стабилизация состояния, и польза от введения препарата будет превышать риск. Если синдром Гийена-Барре развивается в течение 6 недель после введения вакцины, содержащей столбнячный анатоксин, решение о вакцинации Адасель® должно быть принято после оценки потенциальной пользы и возможного риска.

Лекарственные взаимодействия

Адасель® можно вводить одновременно (разными шприцами, в разные участки тела) с инактивированной противогриппозной вакциной, вакциной для профилактики гепатита В, папилломавируса, четырехвалентной полисахаридной конъюгированной менингококковой вакциной (А, С, Y и W-135), вакциной для профилактики полиомиелита инактивированной, вакциной для профилактики полиомиелита пероральной. Иммуносупрессивная терапия, включая лучевую терапию, применение антиметаболитов, алкилирующих препаратов, цитотоксических препаратов и глюкокортикостероидов (в дозах выше терапевтических), может снижать иммунный ответ на вакцину.

В соответствии с национальными рекомендациями, возрастом пациента и его предыдущим графиком вакцинации, иные живые или инактивированные вакцины могут быть введены одновременно с вакциной Адасель®.

Применение при беременности и в период лактации

Адасель может применяться во втором или третьем триместре беременности в соответствии с официальными рекомендациями. В период лактации эффект Адасель® не оценивался; следует оценивать риски и пользу от вакцинации.

Побочные действия*

Очень часто, анорексия, головная боль, диарея, тошнота, боль в теле или мышечная слабость, боль или отеки в области суставов, миалгия, болезненность, отек, покраснение в месте инъекции, повышенная утомляемость, озноб, недомогание. *Часто*, тошнота, рвота, кожная сыпь, увеличение подмышечных лимфатических узлов, озноб, утомляемость.

Форма выпуска

По 0,5 мл/доза во флаконе №1 или 5 в упаковке вместе с инструкцией по применению.

Условия отпуска из аптек

По рецепту. Держатель РУ: Санофи Пастер Лимитед, Канада.

Полную информацию Вы можете найти в утвержденной общей характеристике лекарственного препарата Адасель® от 19.04.2024 г.

Регистрационное удостоверение: 10435/15/19/20/23 от 23.06.2023 г., действительно бессрочно.

ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ. ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ.

Реклама. Материал для специалистов здравоохранения. Имеются противопоказания и нежелательные реакции. Может применяться во время беременности.

MAT-BY-2500031-1.0-10/2025

Представительство АО «Санофи Россия»

Адрес: 125375, Москва, ул. Тверская, 22; Телефон/Факс (495) 721-14-00 / 721-14-11

sanofi

Оригинальные исследования

Семенова С.Г., Цыркунов В.М.,
Якусевич Т.В., Миклаш Л.В.
Острые респираторные
вирусные инфекции в периоды
пандемий: вопросы регистрации,
классификации, заболеваемости
и этиологии269

Матиевская Н.В.
Опоясывающий лишай: вопросы
лечения и профилактики280

Строгая Н.В., Тарасова Е.С.
Герпесвирусная инфекция
и ювенильный идиопатический
артрит: есть ли взаимосвязь?289

Сара Г. Худхур, Мунафф Дж. Абд
аль-Аббас, Яхья А. Аббас
Выявление штаммов *Pseudomonas*
aeruginosa, устойчивых
к карбапенемам, выделенных из
очагов ожоговой инфекции,
и разнообразия белков,
образующих аллели bla_{NDM-1}301

Сергиенко Е.Н.
Менингококковый сепсис у детей:
предикторы неблагоприятного
исхода313

Комарова Ю.А., Соловей Н.В., Карпов И.А.
Ранняя диагностика герпетического
менингоэнцефалита как актуальная
проблема современного
практического здравоохранения322

Лекции и обзоры

Мадхусудан Прасад Сингх,
Маниша Махешвари, Салил Сингх
Кушва, Джухи Сингх
Альбендазол-индуцированное
поражение печени:
систематический обзор
клинических проявлений, методов
лечения и исходов332

Коронавирусная инфекция COVID-19

Чуланов В.П., Сагалова О.И.,
Хаертынов Х.С., Тетенева А.В.,
Кравченко И.Э., Балашов О.Е.,
Макаров Д.С., Сычев Д.А.
Безопасность отечественного
оригинального прямого орального
антикоагулянта из группы
ингибиторов Ха фактора
в профилактике тромботических
осложнений у пациентов
с COVID-19 в условиях реальной
клинической практики347

Игитян Т.А., Бургасова О.А., Огаркова Д.А.
Применение специфического
иммуноглобулина в комплексной
терапии пациентов с COVID-19362

Дашкевич А.М., Коломиец Н.Д.,
Самойлович Е.О., Колодкина В.Л.,
Ермолович М.А., Глинская И.Н.,
Дронина А.М., Светогор Т.Н.,
Карабан И.А., Автухова Н.Л., Хомченко Е.А.
Серопревалентность к вирусу
SARS-CoV-2 среди населения
г. Минска на втором году
пандемии COVID-19372

Самков А.А., Бургасова О.А.,
Генералова Л.В., Тетова В.Б., Тюрин И.Н.
Клинико-лабораторный профиль
пациента с тяжелым течением
COVID-19381

Вирусные гепатиты и ВИЧ-инфекция

Козорез Е.И., Мицура В.М., Веялкин И.В.,
Демчило А.П., Стома И.О.
Нозологическая структура
злокачественных новообразований
у пациентов, инфицированных ВИЧ392

Клинический случай

Матиевская Н.В., Якубцевич Р.Э.,
Ракашевич Д.Н., Данилевич Н.А.,
Валютюкевич В.В., Малышко Н.Г.,
Красько Ю.П.
Последствия тяжелой
менингококцемии у выживших
пациентов: современные подходы
к лечению и профилактике401

Original Research

*Semyonova S., Tsyркunov V.,
Yakusevich T., Miklash L.*
Acute Respiratory Viral Infections
during Pandemics: Issues
of Registration, Classification,
Morbidity and Etiology270

Matsiyenskaya N.
Shingles: Treatment
and Prevention Issues281

Strohaya N., Tarasova E.
Herpes Virus Infection and Juvenile
Idiopathic Arthritis: is There
a Relationship?290

*Sarah G. Khudhur, Munaff J. Abd Al-
Abbas, Yahya A. Abbas*
Detection the Strains of Carbapenem
Resistant *Pseudomonas aeruginosa*
Isolated from Burn Infection and the
Variety of Protein Forming bla_{NDM-1}
Alleles300

Serhiyenka E.
Meningococcal Sepsis in Children:
Predictors of Adverse Outcome314

Kamarova Y., Salavei M., Karpov I.
Early Diagnosis of Herpetetic
Meningoencephalitis
as an Urgent Problem in Modern
Practical Healthcare323

Lectures and Reviews

*Madhusudan Prasad Singh,
Manisha Maheshwari,
Salil Singh Kushwah, Juhi Singh*
Albendazole-Induced Liver Injury:
A Systematic Review of Clinical
Presentations, Management,
and Outcomes331

Coronavirus Infection COVID-19

*Chulanov V., Sagalova O.,
Khaertynov H., Teteneva A., Kravchenko I.,
Balashov O., Makarov D., Sychev D.*
Safety of a Domestic Original Direct
Oral Anticoagulant from the Group
of Factor Xa Inhibitors
in the Prevention of Thrombotic
Complications in Patients
with COVID-19 in Real Clinical Practice349

Igityan T., Burgasova O., Ogarkova D.
Use of Hyperimmune Immunoglobulin
(HIG) in Complex Therapy of Patients
with COVID-19363

*Dashkevich A., Kolomiets N.,
Samoilovich E., Kolodkina V.,
Yermolovich M., Hlinskaya I., Dronina A.,
Svetogor T., Karaban I., Avtukhova N.,
Khomchenko E.*
Seroprevalence to the SARS-CoV-2
Virus among the Population of the
Minsk City in the Second Year
of the COVID-19 Pandemic373

*Samkov A., Burgasova O., Generalova L.,
Tetova V., Tyurin I.*
Clinical and Laboratory Profile
of a Severe Patient with COVID-19382

Viral Hepatitis and HIV Infection

*Kozorez E., Mitsura V., Veyalkin I.,
Demchilo A., Stoma I.*
Nosological Structure of Malignant
Neoplasms in HIV-Infected Patients393

Clinical Case

*Matievskaya N., Yakubtsevich R.,
Rakashevich D., Danilevich N.,
Valyuntukevich V., Malyshko N.,
Krasko Yu.*
Consequences of Severe
Meningococcemia in Surviving
Patients: Modern Approaches
to Treatment and Prevention402



<https://doi.org/10.34883/pi.2025.14.3.031>
УДК 616.91-002.6-02-036.21



Семенова С.Г.¹ ✉, Цыркунов В.М.¹, Якусевич Т.В.², Миклаш Л.В.²

¹ Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

² Гродненский областной центр гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья, Гродно, Беларусь

Острые респираторные вирусные инфекции в периоды пандемий: вопросы регистрации, классификации, заболеваемости и этиологии

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования – Цыркунов В.М., Семенова С.Г.; написание статьи, анализ данных – Семенова С.Г., Цыркунов В.М.; анализ данных, сбор материала – Семенова С.Г., Якусевич Т.В., Миклаш Л.В.; редактирование – Цыркунов В.М.

Подана: 11.08.2025

Принята: 08.09.2025

Контакты: 08svet70@mail.ru

Резюме

Введение. Острые респираторные инфекции (ОРИ) вирусной этиологии (ОРВИ) являются самыми распространенными инфекциями в мире.

Цель. Обозначить актуальные вопросы регистрации, классификации, заболеваемости и этиологии ОРВИ в периоды пандемий гриппа-09 и COVID-19.

Материалы и методы. Для анализа использованы данные АИС «Здравоохранение» (форма «1-заболеваемость»), «Заболеваемость ОРИ», содержащие информацию о показателях общей заболеваемости ОРИ и еженедельного сезонного уровня заболеваемости ОРИ по областям Республики Беларусь за 2009–2024 гг.

Результаты. Пандемия гриппа-09 развилась и завершилась в течение одного сезона 2009–2010 гг., заболеваемость инфекцией была ниже, чем при пандемии COVID-19 (2020–2023), продолжающейся в течение 3 сезонов, при которой более высокие показатели заболеваемости ОРВИ сохранялись до 2025 г., несмотря на значительное уменьшение доли SARS-CoV-2 в этиологической структуре ОРВИ. В этом и заключаются различия между 2 пандемиями ОРВИ. В разгар пандемии 2009–2010 гг. микст-формы ОРВИ составляли более 40%, что указывало на то, что h1FVA(H₁N₁)09 не смог вытеснить из популяции другие вирусные агенты, в отличие от пандемии COVID-19 (2020–2023 гг.), при которой SARS-CoV-2 вытеснил из популяции людей h1FVA(H₁N₁)09 и другие негриппозные вирусы, продемонстрировав биологический феномен вирусной интерференции, имеющий большое эпидемиологическое, социальное и экономическое значение. Рост заболеваемости ОРВИ после пандемии COVID-19 с одновременным снижением частоты выделения РНК SARS-CoV-2 в десятки раз свидетельствует об увеличении в популяции людей традиционных сезонных и всесезонных вирусов, этиологическая расшифровка которых необходима.

Заключение. Расхождения в статистической отчетности болезней органов дыхания обусловлены формулировкой окончательных диагнозов ОРИ и ОРВИ, основанных не на этиологических, а на клинических критериях.

Ключевые слова: ОРВИ, пандемии, грипп, COVID-19, заболеваемость, этиология

Semyonova S.¹ ✉, Tsyrcunov V.¹, Yakusevich T.², Miklash L.²

¹ Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

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

Acute Respiratory Viral Infections during Pandemics: Issues of Registration, Classification, Morbidity and Etiology

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: concept and design of the study – Tsyrcunov V., Semyonova S.; writing the article, data analysis – Semyonova S., Tsyrcunov V.; data analysis, collection of material – Semyonova S., Yakusevich T., Miklash L.; editing – Tsyrcunov V.

Submitted: 11.08.2025

Accepted: 08.09.2025

Contacts: 08svet70@mail.ru

Abstract

Introduction. Acute respiratory infections (ARI) of viral etiology (ARVI) are the most common infections in the world.

Purpose. To identify current issues of registration, classification, incidence and etiology of acute respiratory viral infections during the influenza-09 and COVID-19 pandemics.

Materials and methods. The analysis was carried out using the data from the AIS "Healthcare" (form "1-morbidity"), "ARI incidence", containing information on the overall and the weekly seasonal level of ARVI incidence rate in the regions of Belarus for 2009–2024.

Results. Influenza-09 pandemic developed and ended during one season of 2009–2010 and its incidence was lower, while the COVID-19 pandemic (2020–2023), which lasted for 3 seasons, maintained higher ARVI incidence rate until 2025, despite a significant decline in the share of SARS-CoV-2 in etiological structure of ARVI. These are the differences between the two ARVI pandemics. At the height of the 2009–2010 pandemic mixed-forms of ARVI accounted for more than 40%, indicating h1FVA(H1N1)09 was unable to displace other viral agents from the population, in contrast to the COVID-19 pandemic (2020–2023), when SARS-CoV-2 displaced h1FVA(H1N1)09 and other non-influenza viruses from human population, demonstrating "viral interference" biological phenomenon of great epidemiological, social and economic significance. The increase in ARVI incidence rate after the COVID-19 with a simultaneous tens-fold decrease in the frequency of SARS-CoV-2 RNA isolation indicates the raise in the human population of traditional seasonal and all-season viruses, the etiological decoding of which is necessary.

Conclusion. Discrepancies in statistical reporting of respiratory diseases are due to the wording of final diagnoses of ARI and ARVI, based not on etiological, but on clinical criteria.

Keywords: ARVI, pandemics, flu, COVID-19, morbidity, etiology

■ ВВЕДЕНИЕ

Острые респираторные инфекции (ОРИ), являющиеся самыми распространенными инфекционными болезнями органов дыхания (БОД), по МКБ-10 включены в класс J00–J99, в который входят острые поражения респираторного тракта различной этиологии и локализации [1, 2]:

- J00–J06 ОРИ верхних дыхательных путей, включая ОРИ со множественной и не уточненной локализацией;
- J09–J18 грипп и пневмония вирусной и бактериальной этиологии;
- J20–J22 другие ОРИ нижних дыхательных путей;
- J30–J39 другие болезни верхних дыхательных путей;
- J80–J84 другие ОРИ, поражающие интерстициальную ткань.

Как видно из классификации, среди острых БОД в самостоятельный блок не выделены острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ), включенные в общую группу ОРИ (J00–J06 и J20–J22). С другой стороны, такая ОРВИ, как грипп, включена в один блок с пневмониями (J09–J18) различной этиологии, не всегда ассоциированными с вирусом гриппа. Кроме того, в блок J80–J84 не включены такие классические представители ОРВИ, как коронавирусная (COVID-19) и респираторно-синцитиальная инфекции (РСИ), при которых поражение интерстиция является характерным морфологическим признаком.

До 01.02.2023 на практике действовало постановление Национального статистического комитета Республики Беларусь от 30.10.2015 № 164 «Об утверждении формы государственной статистической отчетности 12-инфекции "Отчет об отдельных инфекционных, паразитарных заболеваниях и их носителях"», согласно которому среди инфекционных болезней, подлежащих государственной статистической отчетности, были приведены только ОРИ верхних дыхательных путей множественной и не уточненной локализации и грипп [3]. В соответствии с п. 1 постановления Национального статистического комитета от 04.11.2022 № 100 этот документ утратил силу. В настоящее время эта форма является формой ведомственной отчетности и утверждается постановлением Минздрава Республики Беларусь (МЗ РБ) ежегодно на следующий год. На 2025 г. форма утверждена постановлением МЗ РБ от 12.12.2024 № 172, в которой отдельно учитываются ОРВИ, грипп и COVID-19.

Известно, что объективность официальных статистических данных по любой инфекционной болезни зависит от точности регистрации первичных диагнозов и своевременности подачи формы № 058/у «Экстренное извещение об инфекционном заболевании, пищевом отравлении, осложнении после прививки», однако на случаи диагностики ОРВИ экстренное извещение не подается [4]. В результате отсутствия индивидуальной регистрации случаев ОРВИ, а также влияния субъективных факторов (недостаточности этиологической расшифровки, применения врачами разных классификаций БОД, ОРИ, ОРВИ) отмечается расхождение показателей заболеваемости ОРВИ как с реальными данными в целом, так и по отдельным нозологическим формам.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обозначить актуальные вопросы регистрации, классификации, заболеваемости и этиологии ОРВИ в периоды пандемий гриппа-09 и COVID-19.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для анализа использованы данные АИС «Здравоохранение» (форма «1-заболеваемость»), «Заболеваемость ОРВИ», содержащие информацию о показателях общей заболеваемости ОРВИ и еженедельного сезонного уровня заболеваемости ОРВИ по контрольным городам Республики Беларусь за 2009–2024 гг. Показатели заболеваемости ОРВИ и гриппом представлены суммарным показателем ОРВИ в статистических отчетах.

Для этиологической верификации ОРВИ методом флуоресцирующих антител (МФА) использовались тест-системы НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера (РФ); полимеразная цепная реакция (ПЦР) проведена в режиме реального времени с использованием набора «АмплиСенс», ФБУ НЦНИИ эпидемиологии, Роспотребнадзор, РФ.

Статистическая обработка результатов проведена с помощью программы Microsoft Excel 2010 и компьютерной программы StatSoft Statistica 10.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В течение 2009–2024 гг. в мире и на территории Республики Беларусь были зарегистрированы 2 пандемии ОРВИ: грипп-09 и COVID-19. По данным ВОЗ, во время пандемии гриппа-09 лабораторно были подтверждены 491 382 заражения вирусом h1FVA(H₁N₁)09 [5] и 18 449 смертей [6]. По другим оценкам, заразилось от 11 до 21% населения Земли [7], а умерли по разным причинам, связанным с гриппом, 151 700–575 400 человек [8].

Пандемия COVID-19 развилась в 2019 г. и была обусловлена возбудителем SARS-CoV-2, прародители которого (CoV) впервые были выделены в 1965 г. [9]. По состоянию на январь 2025 г. по всему миру зарегистрировано свыше 777 млн случаев заболевания [10] и подтверждено более 7 млн летальных исходов [11].

Заболеваемость ОРВИ и гриппом (суммарно) за периоды развития 2 пандемий представлены в табл. 1.

Как видно из табл. 1, в сезон пандемии гриппа-09 (2009–2010 гг.) произошел стремительный подъем заболеваемости ОРВИ и гриппом за счет внедрения в популяцию людей нового штамма вируса гриппа, в настоящее время обозначаемого как сезонный h1FV(H₁N₁)09.

В 2009 г. показатели заболеваемости ОРВИ в Гродненском регионе и в стране, ранее не преодолевавшие 30-тысячный рубеж, достигли 36 280,2 и 42 158,2 на 100 тыс. населения, что было связано с доминирующей ролью h1FVA(H₁N₁)09. Однако уже в 2010 г. показатель заболеваемости резко уменьшился, опустившись ниже эпидемического порога, и до 2020 г. находился в пределах сезонных колебаний между 25–35 тыс. на 100 тыс. населения.

На рис. 1 представлены сравнительные эпидемиологические показатели заболеваемости ОРВИ в г. Гродно в разные годы эпидемического напряжения.

В 2009 г. область пережила 2 подъема заболеваемости гриппом и ОРВИ: первый – в традиционные сроки (январь – февраль 2009 г.), обусловленный сезонным подъемом заболеваемости гриппом и ОРВИ, второй – в ноябре – декабре 2009 г., обусловленный пандемией гриппа-09, вызванной высокопандемическим штаммом h1FVA(H₁N₁)09. Эпидпроцесс протекал достаточно интенсивно: в период эпидемического подъема переболело более 15% населения области, в предыдущие годы – 5–8%.

Таблица 1
Заболееваемость ОРВИ и гриппом (суммарно) в Республике Беларусь и Гродненской области за 2009–2024 гг. (на 100 тыс. населения)
Table 1
Incidence of ARVI and influenza (in total) in Belarus and Grodno region in 2009–2024 (per 100 000 population)

Календарный год	Гродненская область	Республика Беларусь
2009	36 280,2	42 158,2
2010	28 020,6	35 270,7
2011	33 012,4	39 820,1
2012	25 801,2	33 501,7
2013	31 938,0	37 386,0
2014	22 626,0	30 966,0
2015	26 328,6	34 150,9
2016	29 632,5	34 549,1
2017	31 375,6	34 295,5
2018	32 381,9	34 809,6
2019	31 203,4	33 498,2
2020	38 677,2	39 249,9
2021	48 549,2	47 580,6
2022	52 251,1	48 823,7
2023	44 482,7	43 059,0
2024	43 621,4	41 039,9

Следует обратить внимание на показатель интенсивности эпидпроцесса в 2002 г., когда гриппом переболело 12,2% населения, что казалось необъяснимым на первый взгляд (рис. 1). Если учесть, что 2002 г. стал в Европе стартовым для нынешнего «родственника» SARS-CoV-2, а именно SARS (ТОРС), становится очевидным,

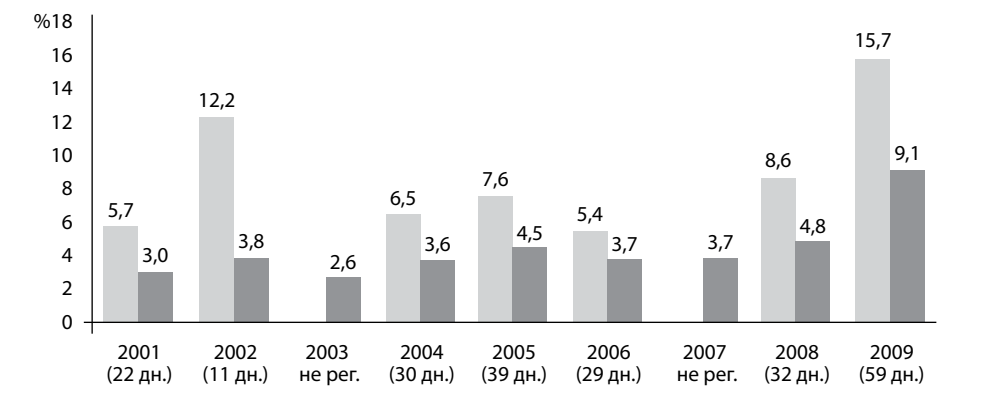


Рис. 1. Показатели продолжительности (в днях) периода превышения порогового уровня ОРИ, интенсивности (% переболевших) и привитости (% привитых) от гриппа населения в г. Гродно в 2001–2009 гг.
Fig. 1. Indicators of the duration period (in days of exceeding the threshold level of ARI, intensity (% of those who recovered) and influenza vaccination (% of the influenza vaccinated population) among the population in Grodno in 2001–2009

Таблица 2
Частота идентификации h1FVA(H₁N₁)09 у пациентов Гродненской области методом ПЦР в режиме реального времени (абс./%)
Table 2
Frequency of h1FVA(H1N1)09 detection by real-time PCR in Grodno region patients (abs./%)

Показатели	2009	2010	2011
Количество обследованных	187	425	440
Количество (+) результатов	61 (32,6%)	4 (0,9%)	69 (15,7%)

что подъем заболеваемости в 2002 г. в течение 11 дней выше порогового эпидемического уровня, вероятно, был связан с «COVID-02», обусловленной SARS, этиологическая расшифровка и регистрация которого в те годы не проводилась.

Динамика обнаружения в крови РНК h1FVA(H₁N₁)09 у пациентов с ОРВИ в период пандемии гриппа-09 представлена в табл. 2.

Как видно из табл. 2, у каждого третьего пациента с признаками ОРВИ был выявлен h1FVA(H₁N₁)09, частота выделения которого резко снизилась в 2010 г. и сохранилась стабильной в последующие годы, вплоть до развития пандемии COVID-19, во время которой грипп преподнес этиологический и эпидемиологический сюрприз.

Особенности показателей недельной заболеваемости ОРВИ и гриппом прослеживаются по динамике в период пандемии COVID-19 (рис. 2).

В течение ковидного и постковидного периодов (2021–2025) отчетливо прослежены 2 особенности: рост заболеваемости ОРВИ и гриппом в осенне-зимний период, преодолевший эпидемические уровни в период 2021–2022 гг. на 40–42-й календарных неделях, 49–51-й неделях, 37–38-й неделях и максимальный всплеск на 3–7-й неделях, а также сохранение высокого уровня заболеваемости в эти же недельные промежутки в сезоны 2022–2023 и 2023–2024 гг.

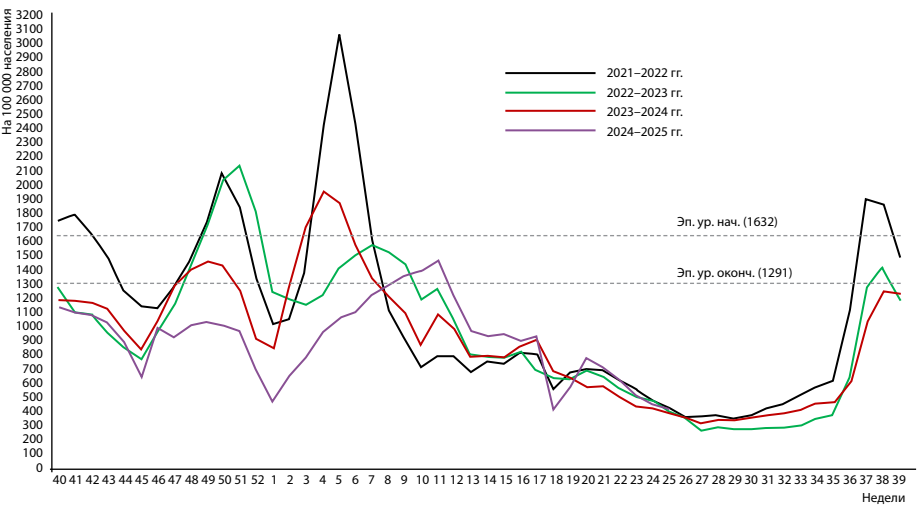


Рис. 2. Недельная заболеваемость ОРВИ и гриппом в контрольных городах Республики Беларусь в разные годы пандемии COVID-19
Fig. 2. Weekly incidence of ARI and influenza in control cities of Belarus in different years COVID-19 pandemic



Второй особенностью было снижение показателей недельной заболеваемости в весенне-летний период ниже минимального эпидемического порога. Даже в ковидный период кривая заболеваемости стойко опускалась и была ниже порога с 8-й по 36-ю недели. В постковидный период 2023–2024 гг., наоборот, кривая заболеваемости только один раз на 9–11-й и 55-й неделе преодолела показатель эпидемического порога. Таким образом, новый вирус не изменил классического сезонного характера заболеваемости ОРВИ и гриппом.

Установив особенности в динамике сезонных и пандемических подъемов заболеваемости гриппом и ОРИ, важной задачей стал анализ этиологической структуры ОРВИ, проведенный по результатам исследования 5497 назофарингеальных мазков от пациентов с клиническими симптомами ОРВИ. Обследование проведено МФА и ПЦР в рамках дозорного эпидемиологического надзора (40–20-я календарные недели) за гриппом и ОРВИ в сезон пандемии гриппа-09 и межпандемический период (2009–2014 гг.) в Гродненской области.

Среди обследованных преобладали пациенты женского пола, как в детской возрастной группе (61,5%), так и среди взрослых (66,7%). Вирусная этиология ОРВИ МФА верифицирована у 2412 (43,8%) пациентов (табл. 3).

Как видно из табл. 3, частота выявления серологических маркеров возбудителей ОРВИ существенно по годам не отличалась. Важно отметить, что, несмотря на разгар пандемии высококонтагиозного гриппа, вариант моноинфекции доминировал, но незначительно, так как микст-инфекции ОРВИ составили от 40,2 до 48,1%. Столь высокая частота микст-инфекций указывала на то, что в период пандемии гриппа-09 и в постпандемический период h1FVA(H₁N₁)09 не смог вытеснить из циркуляции в популяции людей другие вирусные агенты, ставшие причиной ОРВИ. В табл. 4 представлен этиологический спектр возбудителей ОРВИ, выделенных от пациентов в 2009–2010 гг.

Как видно из табл. 4, в 2009–2010 гг. было обследовано равное количество пациентов, но в 2010 г. в период завершения эпидемиологической острой фазы пандемии частота положительных результатов снизилась, вероятно, за счет уменьшения циркуляции h1FVA(H₁N₁)09. В структуре моноинфекций негриппозной этиологии преобладал аденовирус (hAdV, 45,1–44,8%), на 2-м месте – респираторно-синцитиальный вирус (hRSV, 34,3–37,8%), на третьем – вирус парагриппа (hPIVs, 16,3–10,0%), значительно реже встречались вирусы гриппа В (h1FVB, 1,5–4,5%) и сезонный вирус гриппа А (h1FVA(H₃N₂), 0,6–1,8%).

Таблица 3
Частота выявления антигенов возбудителей ОРВИ у пациентов Гродненского региона, верифицированных МФА в период пандемии гриппа-09 (абс./%)
Table 3
Frequency of detection of antigens of ARVI pathogens verified by MFA in Grodno region patients during the influenza-09 pandemic (abs./%)

Показатели	2009	2010	Всего
Количество обследованных	1929	1984	3913
Количество (+) результатов	902 (46,8%)	768 (38,7%)	1670 (42,7%)
Моноинфекция (%)	59,8	51,9	55,9
Микст-инфекция (%)	40,2	48,1	44,1

Таблица 4
Этиологическая структура моноинфекций ОРВИ в Гродненской области в 2009–2010 гг., верифицированных МФА (абс./%)
Table 4
Etiological structure of ARVI monoinfections in Grodno region in 2009–2010 verified by MFA (abs./%)

Показатели	2009	2010
Количество обследованных	1929	1984
Количество (+) результатов	902 (46,8%)	768 (38,7%)
Моноинфекции, всего	539 (59,8%)	399 (51,9%)
Из них:		
hRSV	34,3	37,8
hAdV	45,1	44,8
hPIVs	16,3	10,0
hIFVB	1,5	4,5
hIFVA(H ₃ N ₂)	0,6	1,8

Примечание: не включены результаты исследования на hIFVA(H₁N₁)09.

Таблица 5
Показатели частоты разных вариантов микст-форм ОРВИ в период пандемии гриппа 2009–2010 гг. в Гродненской области, верифицированных МФА (%)
Table 5
Frequency rates of different variants of ARVI mixed forms during the 2009–2010 influenza pandemic in Grodno region verified by MFA (%)

Микст-варианты	2009, n=363	2010, n=369
hRSV+hAdV	66,7	63,7
hRSV+hPIVs	15,3	20,8
hRSV+hIFVA(H ₃ N ₂)	3,6	3,6
hRSV+hIFVB	11,7	11,3
hRSV+hAdV+hPIVs	2,7	0,6

Как видно из табл. 5, в период эпидемического подъема гриппа-09 самым частым микст-вариантом (свыше 60%) было сочетание hRSV+hAdV. Суммарная частота (при моно- и микст-формах ОРВИ) показала, что hRSV занимал лидирующие позиции, выступая в качестве этиологического агента ОРВИ в 32,8% случаев в 2009 г. и в 41,6% – в 2010 г.

Развитие пандемии COVID-19 значительно активизировало проведение этиологической расшифровки БОД и ОРВИ. Практически все 100% пациентов с признаками БОД были включены в группу риска и обследовались на наличие маркеров COVID-19 различными методами, включая иммунохроматографию (ИХГ), ИФА и ПЦР. Частота выявления РНК SARS-CoV-2 представлена в табл. 6.

Как видно из табл. 6, среди обследованных на COVID-19 пациентов с признаками ОРВИ в 2020 и 2021 гг. РНК SARS-CoV-2 была выявлена всего у 20–26% лиц, что не исключало у них других возбудителей БОД. С 2023 г. при сохранении высокой заболеваемости ОРВИ в целом частота выделения РНК SARS-CoV-2 снизилась в десятки раз, что свидетельствовало об увеличении в популяции людей традиционных возбудителей ОРВИ.

Особое внимание обратила на себя динамика заболеваемости гриппом в период пандемии COVID-19. В 2020 г. в Республике Беларусь зафиксировано всего 764 случая



Таблица 6
Частота выявления SARS-CoV-2 методом ПЦР у пациентов с БОД в Гродненской области (абс./%)
Table 6
Frequency of SARS-CoV-2 detection by PCR in Grodno region patients with respiratory diseases (abs./%)

Год	Количество обследованных	Количество (+) результатов
02.04.2020 – 31.12.2020	133 071	35 026 (26,3%)
2021	177 407	36 392 (20,5%)
2022	72 639	24 055 (33,1%)
2023	26 166	655 (2,5%)
2024	11 669	286 (2,4%)

гриппа, что в структуре БОД составило 0,027%, а заболеваемость – 10,2/100 тыс. населения. В период разгара COVID-19 данный показатель упал, снизив заболеваемость почти в 10 раз, до минимальных цифр – 1,2/100 тыс. населения.

В 2022–2023 гг. частота диагностики гриппа увеличилась до 731 и 1285 случаев, или 9,9 и 17,5/100 тыс. населения соответственно. Такая же закономерность была установлена на территории Гродненской области.

Показатели количества пациентов с ОРВИ, COVID-19 и гриппом, пролеченных в ГОИКБ, в динамике развития и завершения пандемии COVID-19 представлены в табл. 7.

Как видно из табл. 7, в стационаре в начале пандемии COVID-19 не было пациентов с подтвержденным диагнозом гриппа. В последующие годы количество пациентов с гриппом стало увеличиваться и в 2024 г. практически сравнялось с количеством пациентов с COVID-19. Среди вирусов гриппа доминировали h1FVA(H₁N₁)09, циркуляция которого продолжается до сих пор, периодически конкурируя с h1FVA(H₃N₂) и h1FVB.

Таким образом, на территории нашей страны в период COVID-19 зафиксирован редкий биологический феномен «вирусной интерференции», заключающейся в антагонистическом действии одного вируса на репродукцию другого, что привело к возникновению состояния невосприимчивости к заражению клетки, уже пораженной другим вирусом [12, 13].

Как изменилась этиологическая структура ОРВИ в период снижения заболеваемости и циркуляции SARS-CoV-2, представлено в табл. 8.

По представленным в табл. 8 данным видно, что с завершением пандемии (решение ВОЗ об отмене в 2023 г.) количество вирусов, выделяемых от пациентов с ОРВИ, значительно возросло. В этиологической структуре, верифицированной методом

Таблица 7
Количество пациентов с ОРВИ, COVID-19 и гриппом, пролеченных в ГОИКБ в 2021–2024 гг.
Table 7
Number of Grodno Regional Infectious Diseases Clinical Hospital treated patients with ARVI, COVID-19 and influenza in 2021–2024

Болезни	2021		2022		2023		2024	
	К-во	%	К-во	%	К-во	%	К-во	%
ОРВИ	260	9,7	551	21,2	1059	54,2	846	58,1
COVID-19	2429	90,3	1941	74,5	761	39,0	345	23,7
Грипп	–	–	113	4,3	133	6,8	265	18,2
ВСЕГО	2689	100	2605	100	1953	100	1456	100

Таблица 8
Частота и этиологическая структура ОРВИ (абс./%) у пациентов Гродненской области за период эпидсезонов 2023–2025 гг. (абс./%)
Table 8
Frequency and etiological structure of ARVI (abs./%) in Grodno region patients during the epidemic seasons of 2023–2025 (abs./%)

Возбудители	2023–2024, n=26	2024–2025, n=30
Моноинфекция		
hRSV	21 (80,8)	11 (36,6)
hRV	1 (3,8)	2 (6,7)
hPiV _{1,3}	–	4 (13,4)
hPiV _{2,4}	–	2 (6,7)
hMpV	3 (11,6)	2 (6,7)
hBoV	–	1 (3,3)
hCoV-NL63	–	2 (6,7)
hCoV-OC43	–	2 (6,7)
Микст-инфекция		
hMpV+hAdV	1 (3,8)	
hRSV+hPiV _{2,4}		1 (3,3)
hRSV+hPiV _{1,3} +hMpV		1 (3,3)
hRSV+hCoV-OC43		1 (3,3)
hRV+hBoV		1 (3,3)

ПЦР, отмечено преобладание моноинфекции: 2023–2024 гг. – 95,2%, 2024–2025 гг. – 86,7%. В обоих сезонах среди моноинфекций лидировал hRSV (2023–2024 гг. – 80,8%, 2024–2025 гг. – 42,3%). Среди микст-форм в сезоне 2024–2025 гг. в 75,0% случаев сохранил лидирующие позиции hRSV. Применение новых тест-систем значительно расширило этиологический спектр ОРВИ, среди которых стали чаще диагностироваться метапневмовирусы (hMpV), бокавирусы (hBoV), различные серологические варианты hCoV (NL63, OC43) и других известных вирусных агентов.

■ **ВЫВОДЫ**

1. Среди БОД, представляющих ОРИ, основную группу составляют ОРВИ. Расхождения в статистической отчетности БОД обусловлены формулировкой окончательных диагнозов ОРИ и ОРВИ, основанных не на этиологических, а на клинических критериях, и отсутствием индивидуальной регистрации случаев при первичной постановке диагноза ОРВИ.
2. Отличия 2 пандемий ОРВИ в Республике Беларусь, вызванных h1FVA(H₁N₁)09 и SARS-CoV-2, заключаются в том, что пандемия гриппа-09 развилась и завершилась в течение одного сезона 2009–2010 гг. и заболеваемость инфекцией была ниже, чем в условиях пандемии COVID-19, продолжающейся в течение 3 сезонов, при которой более высокие показатели заболеваемости ОРВИ сохранялись на максимальных границах до 2025 г., несмотря на значительное уменьшение доли SARS-CoV-2 в этиологической структуре ОРВИ.
3. Подъем заболеваемости ОРИ в 2002 г. выше порогового эпидемического уровня, вероятно, был связан с пандемией SARS (ТОРС, или COVID-02), этиологическая расшифровка и регистрация которого в стране не осуществлялась.

4. На территории Республики Беларусь в период пандемии COVID-19 зафиксирован биологический феномен «вирусной интерференции», заключающейся в антагонистическом действии SARS-CoV-2 на репродукцию вирусов гриппа, что привело к резкому снижению заболеваемости гриппом.
5. В разгар пандемии 2009–2010 гг. микст-инфекции ОРВИ составляли более 40%, что указывало на то, что h1FVA(H₁N₁)09 не смог вытеснить из популяции другие вирусные агенты, в отличие от пандемии COVID-19 (2019–2021 гг.), при которой SARS-CoV-2 вытеснил из популяции людей h1FVA(H₁N₁)09 и другие негриппозные вирусы, что имеет большое эпидемиологическое, социальное и экономическое значение.
6. Высокая заболеваемость ОРВИ после пандемии COVID-19 на фоне снижения частоты выделения РНК SARS-CoV-2 в десятки раз свидетельствует об увеличении в популяции людей традиционных сезонных (всесезонных) возбудителей ОРВИ, этиологическая расшифровка которых необходима.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Zhu G., Xu D., Zhang Y., et al. Epidemiological characteristics of four common respiratory viral infections children. *Virology*. 2021;18(1):10. DOI: 10.1186/s12985-020-01475-y
2. Diseases of the respiratory system. ICD: International Classification of Diseases, 10th Revision (ICD-10). 2019. Available at: <https://icd.who.int/browse10/2019/en#/X> (accessed 1 August 2025)
3. National Statistical Committee of the Republic of Belarus. On the approval of the form of state statistical reporting of 12-infection (Ministry of Public Health of the Republic of Belarus) "Report on individual infectious, parasitic diseases and their carriers". Resolution No. 164 (October 30, 2015): as amended by No. 113 (November 5, 2019). Available at: <https://pravo.by/document/?guid=12551&p0=T21503281p&p1=1&p5=0> (accessed 1 August 2025) (in Russian)
4. Ministry of Public Health of the Republic of Belarus. Sanitary and Epidemiological Requirements for Sanitary Protection of the Territory of the Republic of Belarus. Resolution № 43 (March 5, 2024). Available at: <https://pravo.by/document/?guid=12551&p0=W22441605p> (accessed 1 August 2025) (in Russian)
5. World Health Organization (Weekly Virological Update on 05 August 2010) Global Alert and Response. Accessed August 1, 2025. Available at: http://www.who.int/csr/disease/swineflu/laboratory06_08_2010/en/ (accessed 1 August 2025)
6. World Health Organization (Pandemic (H1N1) 2009 – update 112) Global Alert and Response. Accessed August 1, 2025. Available at: https://web.archive.org/web/20110327194118/http://www.who.int/csr/don/2010_08_06/en/ (accessed 1 August 2025).
7. Kelly H., Peck H.A., Laurie K.L., et al. The age-specific cumulative incidence of infection with pandemic influenza H1N1 2009 was similar in various countries prior to vaccination. *PLoS One*. 2011;6(8):e21828. DOI: 10.1371/journal.pone.0021828
8. Dawood F.S., Iuliano A.D., Reed C., et al. Estimated global mortality associated with the first 12 months of 2009 pandemic influenza A H1N1 virus circulation: a modelling study. *Lancet Infect Dis*. 2012;12(9):687–695. DOI: 10.1016/S1473-3099(12)70121-4
9. Turrell D.A., Bynoe M.L. Cultivation of a Novel Type of Common-cold virus in Organ Cultures. *Br Med J*. 1965;1(5448):1467–1470. DOI: 10.1136/bmj.1.5448.1467
10. World Health Organization (COVID-19) Dashboard. Accessed August 10, 2025. Available at: <https://data.who.int/dashboards/covid19/cases> (accessed 10 August 2025)
11. World Health Organization. (COVID-19) Dashboard. Accessed August 10, 2025. Available at: <https://data.who.int/dashboards/covid19/deaths> (accessed 10 August 2025)
12. Wu A., Mihaylova V.T., Landry M.L., et al. Interference between rhinovirus and influenza A virus: a clinical data analysis and experimental infection study. *Lancet Microbe*. 2020;1(6):e254–e262. DOI: 10.1016/S2666-5247(20)30114-2
13. Nikiforov V.V., Polibin R.V., Suranova T.G., et al. Flu yesterday, today and tomorrow. The results of monitoring immunization and morbidity in the epidemic seasons 2019–2020, 2020–2021, 2021–2022, 2022–2023. *Epidemiology and Infectious Diseases*. 2023;28(6):373–386. DOI: <https://doi.org/10.17816/EID607411> (in Russian)



Матиевская Н.В.

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

Опоясывающий лишай: вопросы лечения и профилактики

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 13.08.2025

Принята: 08.09.2025

Контакты: natamati@mail.ru

Резюме

Цель. Представить демографическую и клиническую характеристику пациентов, госпитализированных с опоясывающим лишаем.

Материалы и методы. Выполнен ретроспективный анализ 51 истории болезни всех пациентов, госпитализированных с опоясывающим лишаем в Гродненскую областную инфекционную больницу в 2023–2024 гг. Статанализ проводился с использованием пакета Statistica, v10. Количественные показатели представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (ИКР).

Результаты. В группу исследования были включены 50 взрослых пациентов и 1 ребенок. Возраст взрослых пациентов группы исследования составил 68,5 (59; 76) года, 82,4% были в возрасте старше 50 лет. Сопутствующие хронические заболевания были у 43 пациентов (84,3%), наиболее часто артериальная гипертензия – у 82,4% и ишемическая болезнь сердца – у 68,6%. Тяжелые формы опоясывающего лишая с лечением в отделении реанимации имели место у 9,8%, менингоэнцефалиты – у 11,8%, медиана продолжительности койко-дня была 10 суток.

Заключение. Опоясывающий лишай остается социально значимой патологией, поражающей пациентов любого возраста, наиболее часто – старше 50 лет. Эффективное противовирусное лечение и профилактика, в том числе внедрение вакцинации от опоясывающего лишая иммунокомпрометированных и лиц старше 50 лет, позволят снизить бремя опоясывающего лишая и улучшить здоровье населения.

Ключевые слова: Varicella Zoster вирус, опоясывающий лишай, вакцинация, противовирусная терапия, профилактика



Matsiyeuskaya N.
Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

Shingles: Treatment and Prevention Issues

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 13.08.2025
Accepted: 08.09.2025
Contacts: natamati@mail.ru

Abstract

Purpose. To present the demographic and clinical characteristics of patients hospitalized with shingles.

Materials and methods. A retrospective analysis of 51 medical records of all patients hospitalized with shingles in the Grodno Regional Infectious Diseases Hospital in 2023–2024 was performed. Statistical analysis was performed using the Statistica package, v10. Quantitative indicators are presented as median (Me) and interquartile range (IQR).

Results. The study group included 50 adult patients and 1 child. The age of adult patients in the study group was 68.5 (59; 76) years, 82.4% were over 50 years old. Concomitant chronic diseases were present in 43 patients (84.3%), the most common were arterial hypertension – 82.4% and coronary heart disease – 68.6%. Severe forms of herpes zoster with treatment in the intensive care unit occurred in 9.8%, meningoencephalitis – in 11.8%, the median duration of bed/day was 10 days.

Conclusion. Herpes zoster remains a socially significant pathology affecting patients of any age, most often – over 50 years old, including working people.

Effective antiviral treatment and prevention, including the introduction of vaccination against shingles in immunocompromised people and people over 50 years old will reduce the burden of herpes zoster and improve public health.

Keywords: Varicella Zoster virus, shingles, vaccination, antiviral therapy, prevention

■ ВВЕДЕНИЕ

Varicella Zoster вирус (ВЗВ) – герпетический вирус 3-го типа, первичная инфекция при котором протекает в виде ветряной оспы. ВЗВ – высококонтагиозный вирус, восприимчивые контактные лица заболевают с частотой 61–100%. Инфицирование ВЗВ в странах с умеренным климатом чаще всего случается в детском возрасте (при отсутствии вакцинации >90% инфицируются к подростковому возрасту). В странах с тропическим климатом инфицирование происходит в более старшем возрасте, в связи с чем заболеваемость ветряной оспой распространена у студентов, прибывших на обучение из тропических стран. После перенесенной ветряной оспы ВЗВ переходит в стадию персистенции, что проявляется постоянно повторяющимся размножением вируса в инфицированных клетках и может приводить к проявлению заболевания при определенных условиях. Инфекция ВЗВ может длительно протекать в виде латенции, т. е. отсутствия клинических проявлений и самого вируса в периферической крови, но наличия специфических противогерпетических IgG в невысоких

титрах (серопозитивность). Реактивация первичной инфекции проявляется опоясывающим лишаем (ОЛ), как правило, у лиц пожилого возраста и при иммуносупрессии, хотя может возникать в любом возрасте. Описаны случаи ОЛ у новорожденных и детей первого года жизни, при этом первичный контакт с ВЗВ произошел во время беременности, когда мать переносила ветряную оспу [1].

В Соединенных Штатах среди людей в возрасте 60 лет и старше заболеваемость ОЗ составляет приблизительно 10 в год на 1000 человек. Среди людей с диагнозом ОЛ, по оценкам, у 5–30% развивается постгерпетическая невралгия, у 9–25% – поражения органа зрения, 1–4% пациентов госпитализируются по поводу ОЛ [2].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Представить демографическую и клиническую характеристику пациентов, госпитализированных с ОЛ.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Выполнен ретроспективный анализ 51 истории болезни всех пациентов, госпитализированных с ОЛ в инфекционную больницу в 2023–2024 гг. Статанализ проводился с использованием пакета Statistica, v10. Количественные показатели представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (ИКР).

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В группу исследования были включены 50 взрослых пациентов и 1 ребенок – мальчик 14 лет, госпитализированный с типичной формой ОЛ, без наличия сопутствующей патологии. Возраст взрослых пациентов группы исследования составил 68,5 (59; 76) года. При этом минимальный возраст мужчин был 33 года, максимальный – 78 лет. Среди женщин минимальный возраст составил 48 лет, максимальный – 92 года. Мужчины были моложе женщин – 61,5 (53; 69) и 72 (67; 79) года соответственно, $p < 0,05$, тест Манна – Уитни. Доля госпитализированных пациентов старше 65 лет среди мужчин составила 31,8%, среди женщин – 79,3%, $p < 0,002$, (тест χ^2). В целом доля лиц старше 65 лет в данном исследовании составила 58,8%. В табл. 1 представлена демографическая характеристика пациентов с ОЛ, госпитализированных в инфекционную больницу.

Как видно из табл. 1, женщин было несколько больше, чем мужчин. Возраст работающих пациентов находился в диапазоне от 37 до 70 лет, среди них было 6 женщин и 11 мужчин.

Таблица 1
Демографическая характеристика пациентов с ОЛ
Table 1
Demographic characteristics of patients with shingles

Показатель	n	%
Мужчины	22	43,1
Женщины	29	56,9
Работающие	17	33,3
Городские жители	48	94,1
Сельские жители	3	5,9



Таблица 2
Сопутствующая патология у пациентов, госпитализированных с ОЛ
Table 2
Comorbidities in patients hospitalized with shingles

Сопутствующая патология		n=51	%
Сердечно-сосудистая система	Артериальная гипертензия	42	82,4
	Ишемическая болезнь сердца: атеросклероз коронарных сосудов	35	68,6
	Нарушение сердечного ритма	14	27,5
Дыхательная система	Пневмофиброз	2	3,9
	Хроническая обструктивная болезнь легких	2	3,9
	Бронхиальная астма	1	2,0
	Хронический бронхит	1	2,0
Мочевыделительная система	Кисты почек	10	19,61
	Хроническая болезнь почек	5	9,8
	Нефрит	4	7,8
	Мочекаменная болезнь	2	3,9
Желудочно-кишечный тракт	Хронический гастрит	7	13,7
	Хронический холецистит	7	13,7
	Хронический панкреатит	5	9,8
	Гепатит/гепатоз	5	9,8
	Желчекаменная болезнь	5	9,8
	Цирроз печени	2	3,92
	Ожирение	14	27,5
Другое	Сахарный диабет 2-го типа	8	15,7
	Ангиопатия сетчатки	8	15,7
	Катаракта	6	11,8
	Варикозное расширение вен нижних конечностей	4	7,8
	Анемия	3	5,9

Характеристика сопутствующей патологии у госпитализированных пациентов представлена в табл. 2.

Сопутствующая патология отсутствовала у 8 пациентов, среди них был 1 ребенок и 7 взрослых. Как минимум 1 хроническое сопутствующее заболевание было у 43 пациентов (84,3%).

Как видно из представленной табл. 2, в группе исследования наиболее часто встречалась хроническая сопутствующая патология сердечно-сосудистой системы (ССС), такая как артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца. Ожирение имело место у 27,5%, сахарный диабет 2-го типа – у 15,7%, хронический гепатит и цирроз печени был у 13,7% пациентов. В то же время у 8 (15,7%) госпитализированных пациентов, включая ребенка, не имелось сопутствующей патологии, что указывает на отсутствие четких клинических прогностических критериев риска реактивации ВЗВ у конкретного пациента.

Чаще всего пациенты направлялись в стационар врачами первичного поликлинического звена (врачами общей практики, участковыми терапевтами) – 23 (45,1%) случая. В 13 (25,5%) случаях пациенты госпитализировались после осмотра инфекционистами, в 7 (13,7%) случаях – врачами бригады скорой медицинской помощи,

в 8 случаях – после осмотра врачами узких специальностей (дерматолог, уролог, хирург, невролог).

Область высыпания при ОЛ ограничена регионом иннервации одного сенсорного ганглия. Наиболее поражаемыми дерматомами являются зоны иннервации чувствительных нервов со II шейного по II поясничный (C2 по L2), а также V и VII пары черепно-мозговых нервов. Клиническая картина опоясывающего герпеса включает в себя кожные проявления и неврологические расстройства. ВЗВ поражает сенсорные корни ганглия, кожу связанного дерматома, а иногда задние и передние роговидные отростки серого вещества, мягкие мозговые оболочки, дорсальные и вентральные корни [1–4].

Везикулезная сыпь обычно характеризуется повышенной чувствительностью, болью по ходу высыпаний, которая может быть выраженной и предшествовать сыпи. У части пациентов развивается постгерпетическая невралгия (ПГН), когда боль сохраняется в области сыпи в течение месяцев. Другим серьезным осложнением ОЛ является офтальмологический герпес зостер, когда сыпь появляется внутри или вокруг глаза, иногда приводя к необратимым нарушениям зрения. В пожилом возрасте заболевание протекает часто с выраженными симптомами интоксикации, выраженным болевым синдромом по ходу высыпаний и требует госпитализации. ОЛ может осложняться развитием менингоэнцефалита [2, 3].

Тяжесть заболевания определяется обширностью высыпаний, выраженностью интоксикационного и болевого синдрома, вовлеченностью внутренних органов, ЦНС и других систем организма.

Клиническая характеристика, включая локализацию высыпаний при ОЛ в исследуемой группе пациентов, представлена в табл. 3.

Как видно из табл. 3, пациенты обращались за медицинской помощью чаще всего на 3-й день заболевания, при этом госпитализировались в стационар на 5-е сутки (минимально – на 1-е сутки, максимально – на 25-е). Длительность пребывания в стационаре чаще всего составляла 10 дней, при этом в 1 случае достигла 27 дней. Наиболее частой локализацией высыпаний у пациентов в группе наблюдения была

Таблица 3
Клиническая характеристика пациентов с ОЛ
Table 3
Clinical characteristics of patients with shingles

Показатель	n=51	%
День обращения за медицинской помощью (Ме (ИКР))	3 (2; 4)	–
День поступления в стационар (Ме (ИКР))	5 (3; 9)	–
Койко-день (Ме (ИКР)), n	10 (9; 14)	–
Локализация кожных высыпаний		
Область шеи и грудной клетки	15	29,4
Область поясницы и крестца	4	7,8
Область головы	23	45,1
Распространенная форма*	9	17,6
Поражение ЦНС	6	11,8
Лечение в ОРИТ**	5	9,8

Примечание: * поражения нескольких дерматомов; ** ОРИТ – отделение реаниматологии и интенсивной терапии.

область кожи головы, включая лицо, что связано с поражением чувствительных ветвей тройничного нерва, – у 45,1%. Распространенная форма ОЛ с поражением нескольких дерматомов имела место у 17,6%. При этом высыпания по ветвям тройничного нерва, шейного и грудного дерматомов – у 4 пациентов (7,8%), поражение грудных и поясничных дерматомов – у 3 пациентов (5,9%), поражение лица, шеи, грудной клетки и поясничной области – у 2 пациентов (3,9%).

Поражение ЦНС было диагностировано у 6 пациентов в группе, менингоэнцефалит был установлен у 4 пациентов, энцефалит – у 2. Возраст данных пациентов был от 56 до 80 лет, среди них было 4 женщины и 2 мужчины. В 5 случаях менингоэнцефалиты и энцефалиты развились на фоне поражения ВЗВ тройничного нерва. В 1 случае у пациента 67 лет менингоэнцефалит возник на фоне обширного поражения грудной клетки.

Все пациенты в группе исследования получали противовирусную терапию ацикловиром и были выписаны с улучшением клинического состояния.

Триггеры реактивации ВЗВ окончательно не установлены.

Однако не вызывает сомнения связь возникновения ОЛ с такими состояниями, как:

- прием иммуносупрессивных препаратов;
- лучевая терапия (при онкологических заболеваниях);
- прием цитостатиков после трансплантации органов, а также в результате онкологических заболеваний;
- ВИЧ-инфекция, СПИД;
- иные болезни, сопровождающиеся иммунодепрессией;
- возраст старше 50 лет [1, 3].

В исследуемой группе пациентов 82,4% были в возрасте старше 50 лет. В то же время клинический опыт показывает, что ОЛ может возникать как у здоровых пожилых людей, так и у здоровых детей и молодых взрослых. Так, в группе исследования был 1 ребенок 14 лет без сопутствующей патологии и факторов риска и 8 взрослых в возрасте от 33 до 49 лет. При этом из значимой сопутствующей патологии в группе пациентов моложе 50 лет имели место ожирение – в 1 случае, артериальная гипертензия – в 3, ИБС – в 2 случаях. Это подчеркивает сложность прогнозирования реактивации ВЗВ-инфекции у конкретного пациента в реальной клинической практике.

ОЛ у мальчика 14 лет с ОЛ, включенного в группу исследования, был диагностирован на 4-е сутки заболевания, когда ребенок обратился за медицинской помощью к участковому педиатру с жалобами на повышение температуры тела до фебрильных цифр, сгруппированные везикулезные высыпания по ходу межреберий слева. Ребенок перенес ветряную оспу в дошкольном возрасте. Заболевание протекало типично, в среднетяжелой форме, без болевого синдрома по ходу высыпаний, но с незначительным зудом и жжением. В общем анализе крови отмечался лейкоцитоз ($13,4 \times 10^9/\text{л}$) с нейтрофилезом (83%), СОЭ – 17 мм/ч, СРБ – отрицательный. Получал лечение ацикловиром в течение 11 дней, выписан в связи с выздоровлением.

Тамразова О.Б. и соавт. выделяют 3 группы пациентов с ОЛ в детском возрасте [4]. К 1-й группе относятся дети, ОЛ у которых развивается на фоне имеющихся иммунодефицитных состояний: ВИЧ-инфекции, онкологических заболеваний, а также дети, получающие иммуносупрессивную терапию. При этом у детей с лимфопролиферативными заболеваниями ОЛ отмечается в 100 раз чаще, чем у здоровых детей.

Во 2-ю группу включают детей, у которых ОЛ наблюдается в раннем детском возрасте – в первые 2 года жизни, в таком случае первичный эпизод ВЗВ связан с перенесенной ветряной оспой в период новорожденности или же заболеванием ветряной оспой матери во время беременности. Несмотря на то, что у детей грудного возраста нередко отмечаются распространенные высыпания, прогноз заболевания в этой группе благоприятный.

Третью группу составляют дети без выраженных иммунодефицитных состояний. К факторам, способствующим возникновению ОЛ у данных детей, относят незначительные травмы, стрессы, переохлаждение и т. д. Заболевание иногда возникает и без видимых причин, на фоне полного здоровья. Как правило, заболевание имеет нетяжелое течение и завершается выздоровлением, что и имело место у ребенка в представленном случае [4].

Большинство пациентов в исследуемой группе составили пациенты старше 50 лет (82,4%). В настоящее время накапливаются данные о том, что пациенты старше 50 лет после перенесенного ОЛ в период от 3 до 12 месяцев подвержены более высокому риску острого нарушения мозгового кровообращения или инфаркта миокарда, что связывают с ВЗВ-ассоциированным васкулитом. Частота цереброваскулярных заболеваний после перенесенного ОЛ составляет от 9,56 до 17,98 случая на 1000 человеко-лет. В первую неделю после эпизода ОЛ частота ОНМК увеличивалась в 2,4 раза. На протяжении последующих 6 месяцев риск постепенно снижался. У пациентов с ОЛ, получивших своевременное противовирусное лечение, риск развития ОНМК был более низким [5].

Эти данные подчеркивают важность профилактики ОЛ, особенно у иммунокомпрометированных пациентов и лиц старше 50 лет. В настоящее время в клинической практике для профилактики ОЛ и постгерпетической невралгии доступны 2 вакцины, различные по составу: живая аттенуированная вакцина (Zostavax, в англоязычной литературе упоминается как LZV), доступна с 2006 г. [6], и рекомбинантная субъединичная вакцина с адъювантом (Shingrix, в англоязычной литературе – RZV) – с 2017 г. [7].

Живая аттенуированная вакцина Zostavax, ранее применявшаяся для профилактики опоясывающего герпеса, была постепенно выведена из обращения в большинстве стран в период с 2020 по 2023 г. В настоящее время стандартом вакцинопрофилактики опоясывающего герпеса (HZ) является рекомбинантная субъединичная вакцина Shingrix, рекомендованная к применению с 2020 г. Рекомбинантная гликопротеиновая вакцина Shingrix (RZV) в большинстве стран мира (Австрия, Германия, Нидерланды, Испания и США) является современным стандартом вакцинации против ОЛ [8]. Вакцина содержит гликопротеин Е вируса ветряной оспы и адъювант AS01B [9].

Исследование по оценке эффективности RZV у 15 411 пациентов показало, что вакцина RZV значительно снижает риск развития ОЛ. В течение 3 лет наблюдения у людей, получивших RZV, риск заболеть опоясывающим герпесом был на 97,2% ниже, чем у тех, кто получил плацебо (6 случаев против 210). Также важно отметить, что вакцина RZV предотвратила развитие постгерпетической невралгии, серьезного осложнения опоясывающего герпеса: 0 случаев в группе RZV против 18 в группе плацебо [10, 11].

Ацикловир остается золотым стандартом противогерпетической химиотерапии инфекции, вызванной вирусом простого герпеса и ВЗВ. Валацикловир – относительно новая форма ацикловира, в которой достигнута высокая биодоступность препарата. Ацикловир – это противовирусный препарат, синтетический аналог ациклического пуринового нуклеозида, обладающего высокоизбирательным действием на вирусы герпеса. В инфицированных вирусом клетках под действием вирусной тимидинкиназы происходит фосфорилирование и дальнейшая последовательная трансформация ацикловира в моно-, ди- и трифосфат [12].

Необходимо помнить, что ацикловир и аналоги подавляют активно размножающиеся (реплицирующиеся) герпесвирусы и практически не влияют на вирусы, находящиеся в состоянии латенции, так как противовирусная активность препарата реализуется в присутствии вирусной тимидинкиназы. В связи с этим профилактическая эффективность ацикловира в предотвращении реактивации ВЗВ отсутствует, что требует поиска доступных лекарственных средств, обладающих как лечебной, так и профилактической противогерпетической активностью [12].

Инозин пранобекс – иммуностимулирующий препарат с противовирусной активностью, который представляет собой комплекс инозина с димепранолом и ацедобеном и зарегистрирован в странах Европы и Российской Федерации. Инозин пранобекс – универсальный иммуномодулятор с прямой противовирусной активностью в отношении широкого спектра ДНК- и РНК-вирусов (гриппа А и В, парагриппа, риновирусов и аденовирусов, вирусов простого герпеса, ветряной оспы, инфекционного мононуклеоза). Инозин пранобекс обладает двойным механизмом противовирусного действия: подавляет репликацию ДНК- и РНК-вирусов и активирует противовирусный иммунитет в результате активации системы комплемента, синтеза эндогенного ИФН-α и усиления гуморального иммунного ответа (повышение синтеза антител). При наличии вторичного клеточного иммунодефицита отмечается тимозиноподобное действие препарата: усиление дифференцировки и пролиферации Т-лимфоцитов, регуляция соотношения субпопуляций хелперных и супрессорных клеток, повышение функциональной активности Т-лимфоцитов и синтеза интерлейкина-2, активация ЕК-клеток и фагоцитоза [13].

Терапевтический эффект инозина пранобекса и ацикловира был изучен у 352 пациентов с ветряной оспой и 284 пациентов с опоясывающим герпесом. Было убедительно показано, что комбинированная терапия инозина пранобексом и ацикловиром по эффективности превосходила монотерапию обоими препаратами. Авторы рекомендовали применять ацикловир при тяжелых формах ветряной оспы и герпеса зостер, сочетая его с инозином пранобексом и пассивной иммунотерапией на ранней стадии заболевания [14].

В то же время доказана профилактическая эффективность инозина пранобекса в отношении реактивации герпесвирусных инфекций. Для уменьшения числа рецидивов в бессимптомный период препарат назначают по 500 мг 2 раза/сут на протяжении 30 дней [15], что может использоваться в клинической практике, особенно среди невакцинированных пациентов из групп риска реактивации ВЗВ.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Среди госпитализированных пациентов с ОЛ встречаются пациенты всех возрастов, включая детей. Возраст старше 50 лет был у 82,4% пациентов, доля работающих

лиц составила 33,3%. Тяжелые формы ОЛ с лечением в ОРИТ имели место у 9,8%, менингоэнцефалиты – у 11,8%, медиана продолжительности койко-дней была 10 суток, что подчеркивает социально-экономическую значимость данной патологии.

Внедрение рекомбинантной гликопротеиновой вакцины для профилактики ОЛ в программы вакцинации иммунокомпрометированных и лиц старше 50 лет позволит снизить бремя ОЛ и улучшить здоровье населения.

Необходимо помнить об эффективности инозина пранобекса в усилении противовирусной эффективности ацикловира, а также в профилактике реактивации ОЛ у пациентов групп риска, не вакцинированных от ОЛ.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Matievskaya N.V., Kurstak I.A., Chernyak S.A., et al. *Infectious Diseases with Childhood Infections*. In 2 parts. GrSMU; 2023. Part 2. P. 136. (in Russian)
2. Klein NP, Bartlett J, Fireman B, Marks MA, Hansen J, Lewis E, Aukes L, Saddler P. Effectiveness of the live zoster vaccine during the 10 years following vaccination: real world cohort study using electronic health records. *BMJ*. 2023 Nov 8;383:e076321. doi: 10.1136/bmj-2023-076321
3. Matievskaya N.V., Samoilovich E.O., Semeyko G.V., Gvozdeluk O.V., Yushkevich A.S. Generalized Varicella Zoster Infection in a Patient with Lymphogranulomatosis after Bone Marrow Transplantation: Clinical and Laboratory Characteristics and Virus Genotyping. *Journal of Infectology*. 2023;15(3):146–151. doi: 10.22625/2072-6732-2023-15-3-146-151. (in Russian)
4. Tamrazova O.B., Tebenkov A.V., Ermakova M.N. Clinical peculiarities of the course of the herpes virus infection, caused by Varicella-Zoster virus in children. *Vestn Dermatol Venerol*. 2012;4:70–75.
5. Ignatovsky A. Herpes zoster: current approaches to diagnosis and treatment. *Vrach*. 2022;33(10):24–32. doi: 10.29296/25877305-2022-10-04
6. US Food and Drug Administration: Zostavax® (zoster vaccine live): high lights of prescribing information. 2019. Available at: <https://www.fda.gov/media/119879/download>.
7. US Food and Drug Administration: Shingrix: highlights of prescribing information. 2019. Available at: https://www.gsksource.com/pharma/content/dam/GlaxoSmithKline/US/en/Prescribing_Information/Shin_grix/pdf/SHINGRIX.PDF.
8. Schmäder K.E., Levin M.J., Chen M., et al. Impact of Reactogenicity After Two Doses of Recombinant Zoster Vaccine Upon Physical Functioning and Quality of Life: An Open Phase III Trial in Older Adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2021 Feb 25;76(3):485–490. doi: 10.1093/gerona/glaa127
9. Bundesministerium für Arbeit, Soziales, Gesundheit und Konsumentenschutz (BMA5GK), Nationalen Impfgremiums. Der Impfplan Österreich [Austrian vaccination plan]. 2021 [cited 2025 May 14]. Available at: <https://www.sozialministerium.at/Themen/Gesundheit/Impfen/Impfplan-%C3%96sterreich.html>.
10. Tricco A.C., Zarin W., Cardoso R., Veroniki A.A., et al. Efficacy, effectiveness, and safety of herpes zoster vaccines in adults aged 50 and older: systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2018 Oct 25;363:k4029. doi: 10.1136/bmj.k4029
11. Tavares-Da-Silva F., Mahaux O., Van Holle L., et al. Post-Marketing Safety Surveillance for the Adjuvanted Recombinant Zoster Vaccine: Methodology. *Drug Saf*. 2020;43:1223–1234. doi: 10.1007/s40264-020-00989-2
12. Aciclovir Vidal Russia. Vidal; 2020 [cited 2025 Jul 15]. Available at: https://www.vidal.ru/drugs/aciclovir__29945.
13. Isakov D.V., Isakov V.A., Alekseeva E.A. Immunomodulators in therapy and prevention of respiratory and herpesvirus infections. *Clin Pharmacol Ther* 2018;27(5):76–84. doi: 10.32756/0869-5490-2018-5-76-84. (in Russian)
14. Janeczko J, Baranowska M, Romanowska B. Effect of isoprinosine and acyclovir on the clinical course of chickenpox and herpes zoster. *Przegł Epidemiol*. 1991;45(4):267–71.
15. Inosine pranobex (Inosine pranobex). Vidal Russia. Vidal; 2020 [cited 2025 Jul 15]. Available at: <https://www.vidal.ru/drugs/inosine-pranobex>.

Inosine pranobex / Инозин пранобекс

ИММУНОЗИН

Прямое противовирусное и иммуностимулирующее действие



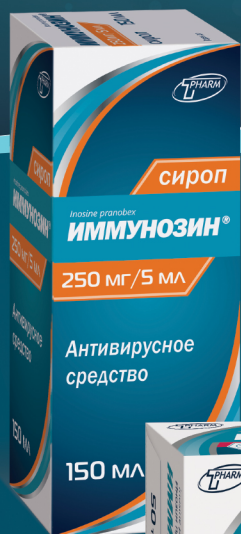
Биодоступность > 90%



Удобство в применении



Действует через 1 час



- Часто повторяющиеся инфекции верхних дыхательных путей (пациенты с ослабленным иммунитетом).

- Лечение заболеваний, вызванных:

- вирусами простого герпеса типа 1 или 2 (включая генитальный герпес и герпес другой локализации)
- вирусом ветряной оспы (опоясывающий лишай, ветряная оспа)
- вирусами гриппа А и В (грипп и другие ОРВИ)



ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ

Имеются противопоказания и нежелательные реакции. Перед применением необходимо ознакомиться с инструкцией по медицинскому применению и проконсультироваться с врачом. Противопоказан в период беременности и в период кормления грудью. У детей применим с 1 года. Информация носит рекламный характер. РУ 1494/11/12/16 бессрочно. Производитель: ООО «Фармтехнология», Республика Беларусь. УНП 100048311 г. Минск, ул. Корженевского, 22-205





<https://doi.org/10.34883/Pl.2025.14.3.033>
УДК 578.825.13+616.72-002



Строгая Н.В. ✉, Тарасова Е.С.

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Герпесвирусная инфекция и ювенильный идиопатический артрит: есть ли взаимосвязь?

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: все авторы внесли равный вклад в создание статьи.

Подана: 25.06.2025

Принята: 08.09.2025

Контакты: nata931994@gmail.com

Резюме

Введение. Обсуждается роль герпесвирусной инфекции в клинике проявления ревматоидного артрита у детей. Сегодня ведутся дискуссии о том, являются ли вирусы пассивными «свидетелями» аутоиммунных нарушений или поддерживают антигенную стимуляцию клеток иммунной защиты макроорганизма. Представляет особый интерес уточнение роли данной инфекции в развитии заболевания, наличие клинических параллелей у детей.

Цель. Оценить инфицированность лимфотропными вирусами у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом (ЮИА) с позиции клинико-лабораторной характеристики и установить влияние на эффективность проведения базисной терапии заболевания.

Материалы и методы. Клинико-лабораторное исследование было проведено среди 125 детей с диагнозом «ювенильный идиопатический артрит». Всем пациентам проводился иммуноферментный анализ (ИФА) для выявления антител к вирусам семейства Herpesviridae: вирусу Эпштейна – Барр (ВЭБ) и цитомегаловирусу (ЦМВ).

Результаты. У пациентов с ЮИА обнаружено наличие антител к ВЭБ/ЦМВ у 50 (40,0±4,38%) человек ($p=0,003$). Антитела только к ВЭБ обнаружены среди 16 (32,0±6,6%), к ЦМВ – среди 34 (68,0±6,6%) человек. Наличие антител к ВЭБ/ЦМВ имели 37 (74,0%) пациентов с суставной формой и 13 (26,0%) пациентов с системной формой заболевания. Установлено достоверное влияние на ряд клинических проявлений суставного синдрома у пациентов с ЮИА в виде более агрессивного течения заболевания в условиях инфицирования ВЭБ/ЦМВ. Эффективность проводимой базисной терапии в группе пациентов с сопутствующей ВЭБ/ЦМВ-инфекцией выявлялась на 1,5 месяца позже ($p=0,001$).

Заключение. Определение антител к ВЭБ/ЦМВ у пациентов с ЮИА, возможно, будет способствовать пониманию патогенеза развития клинических симптомов заболевания, а также более эффективному лечению.

Ключевые слова: дети, ювенильный идиопатический артрит, вирус Эпштейна – Барр, цитомегаловирус, метотрексат, иммуноферментный анализ

Strohaya N. ✉, Tarasova E.
Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Herpes Virus Infection and Juvenile Idiopathic Arthritis: is There a Relationship?

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: all authors contributed equally to the creation of the article.

Submitted: 25.06.2025

Accepted: 08.09.2025

Contacts: nata931994@gmail.com

Abstract

Introduction. The role of herpesvirus infection in the clinical manifestation of rheumatoid arthritis in children is discussed. Today, the following is a debatable position: are viruses passive "witnesses" of autoimmune disorders or do they support antigen stimulation of the cells of the immune defense of the macroorganism? Of particular interest is the clarification of the role of this infection in the development of the disease, the presence of clinical parallels in children.

Purpose. To assess the infection with lymphotropic viruses in patients with juvenile idiopathic arthritis from the standpoint of clinical and laboratory characteristics and to establish the impact on the effectiveness of basic therapy for the disease.

Materials and methods. A clinical and laboratory study was conducted among 125 children diagnosed with juvenile idiopathic arthritis. All patients underwent enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) to detect antibodies to viruses of the Herpesviridae family: Epstein – Barr virus (EBV) and cytomegalovirus (CMV).

Results. In patients with JIA, antibodies to EBV/CMV were detected in 50 (40.0±4.38%) people ($p=0.003$). Antibodies only to EBV were detected among 16 (32.0±6.6%), to CMV among 34 (68.0±6.6%). Antibodies to EBV/CMV were present in 37 (74.0%) patients with the articular form and 13 (26.0%) patients with the systemic form of the disease. A reliable effect on a number of clinical manifestations of the articular syndrome in patients with JIA, caused by a more aggressive course of the disease under infection conditions, was established. The effectiveness of the basic therapy in the group of patients with concomitant EBV/CMV infection occurred 1.5 months later ($p=0.001$).

Conclusion. Determination of antibodies to EBV/CMV in patients with JIA may contribute to understanding the pathogenesis of the development of clinical symptoms of the disease, as well as more effective treatment.

Keywords: children, juvenile idiopathic arthritis, Epstein – Barr virus, Cytomegalovirus, methotrexate, enzyme immunoassay

■ ВВЕДЕНИЕ

На современном этапе понимания патогенеза иммуновоспалительных ревматических заболеваний появляется все больше данных о роли вирусных инфекций в данной патологии. Прежде всего это касается представителей семейства герпесвирусов.

Установлено их участие в развитии ревматоидного артрита, системной красной волчанки и других нозологических форм [9]. Сегодня ведутся дискуссии о том, являются ли вирусы пассивными «свидетелями» аутоиммунных нарушений при данной патологии или поддерживают антигенную стимуляцию клеток иммунной защиты макроорганизма. Сходство аминокислотных последовательностей в структуре вируса и хозяина может привести к продукции антител не только к вирусному антигену, но и к клеткам хозяина, провоцируя развитие аутоиммунных реакций. Встраиваясь в геном хозяина, вирус изменяет ответ иммунных клеток на свое – чужое и приводит к активации иммунной защиты.

Особый интерес вызывает роль подсемейства β -герпесвирусов, в частности цитомегаловируса (ЦМВ), и подсемейства γ -герпесвирусов, представителем которого является вирус Эпштейна – Барр (ВЭБ). Известно, что после инфицирования вирусные частицы сохраняются в организме пожизненно в виде латентной инфекции и под влиянием ослабляющих факторов могут реактивироваться с образованием новых вирусов. При этом их резервуаром являются клетки иммунного ответа: моноциты, лимфоциты, а также эпителиальные клетки. При нормальном функционировании иммунной системы вирусы клинически незначимы и не влияют на прогноз болезни, а в случае иммунологических поломок они способствуют развитию вторичной иммунологической недостаточности, выступают в роли триггера аутоиммунных реакций и как коморбидная инфекция. При этом полиорганность клинических проявлений герпесвирусной инфекции часто затрудняет интерпретацию симптомокомплекса и терапию при многих заболеваниях [3].

Сегодня установлена роль ВЭБ в развитии онкологических заболеваний и паранеопластических процессов: лимфомы Беркита, назофарингеальной карциномы, лимфогранулематоза, опухолей желудка, кишечника, слюнных желез, матки, лейкоплакии языка и слизистой ротовой полости, а также ряда аутоиммунных заболеваний – системной красной волчанки, ревматоидного артрита, синдрома Шегрена, лимфоидного интерстициального пневмонита, хронического гепатита, увеита у взрослых. ВЭБ, наряду с вирусами герпеса человека 6 и 7 типов, является этиологическим фактором синдрома хронической усталости и наиболее частой причиной (в 15% случаев) развития длительной лихорадки неясного генеза [4].

Выступая в роли триггера аутоиммунных реакций, данные вирусы могут запустить или поддерживать аутоиммунные реакции посредством механизмов молекулярной мимикрии и активации в присутствии свидетеля (bystander activation). Молекулярной основой этого механизма является наличие в составе вируса антигенных детерминант (эпитопов), гомологичных эпитопам тканей человека; установлена возможность вызывать пролиферацию В-клеток и способствовать выработке аутоантител путем взаимодействия с Toll-подобными рецепторами в плазмацитоидных дендритных клетках. Выступая в роли коморбидной инфекции системных заболеваний, данные вирусы приводят к иммунопатологическим расстройствам, связанным как с самим заболеванием, так и с применением препаратов с иммуносупрессивным действием, что и обуславливает достаточно высокую распространенность активных форм герпесвирусной инфекции у данного контингента.

Установлено, что при ревматических заболеваниях у взрослых коморбидные инфекции встречаются в 14–45% случаев, что существенно чаще, чем в популяции [6]. Так, заболеваемость ЦМВ у пациентов данной группы в целом составила

25,37 на 100 тыс. пациенто-лет, при ревматоидном артрите – 7,27. Суточная доза преднизолона $\geq 0,45$ мг/кг также значимо повышала риск развития ЦМВ-антигенемии у пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани ИВРЗ (отношение шансов (ОШ) 16,25; 95% ДИ 5,36–49,3) [6].

Герпесвирусы сохраняются в организме на протяжении всей жизни в виде латентной инфекции и могут реактивироваться под влиянием ослабляющих иммунитет факторов, способствуя развитию вторичной иммунологической недостаточности (Kosminsky S. et al., 2016). Перенесенное инфекционное вирусное заболевание в детском возрасте может служить триггером развития иммуновоспалительных ревматических заболеваний, к которым и относится ювенильный идиопатический артрит (ЮИА). Он представляет собой артрит неустановленной этиологии длительностью более 6 недель, развивающийся у детей в возрасте до 16 лет при исключении другой патологии суставов. ЮИА является одним из наиболее частых и самых инвалидизирующих заболеваний соединительной ткани, встречающихся у детей. Ведущим в его патогенезе становится хроническое аутоиммунное воспаление, протекающее с прогрессирующей деструкцией суставов и поражением внутренних органов, обусловленное множеством разнообразных патофизиологических механизмов, которые охватывают систему врожденного и приобретенного иммунитета.

Вследствие широкой распространенности герпесвирусной инфекции, неопределенной роли рассматриваемых вирусов в патогенезе ЮИА, представляет особый интерес уточнение роли данной инфекции в развитии заболевания, наличие клинических параллелей.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить инфицированность лимфотропными вирусами у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом с позиции клинико-лабораторной характеристики и установить его влияние на эффективность проведения базисной терапии заболевания. Задачи исследования:

- выявить частоту встречаемости инфицированности лимфотропными вирусами среди пациентов с ювенильным идиопатическим артритом;
- установить клинические параллели между инфицированностью данными вирусами и клиническими проявлениями заболевания;
- оценить эффективность применения метотрексата у лиц с ювенильным артритом, инфицированных данными вирусами.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование было проведено среди 125 детей с диагнозом «ювенильный идиопатический артрит». Диагностика и лечение пациентов с ЮИА проводились согласно утвержденному клиническому протоколу «Диагностика и лечение пациентов (детское население) с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями» (2024 г.).

Клинико-лабораторная характеристика пациентов с ЮИА представлена в табл. 1.

У пациентов преобладало поражение коленных суставов (установлено у 75% человек), реже отмечалось поражение плечевого и локтевого суставов, преимущественно при системной форме заболевания. Клиническая характеристика состояния пораженного сустава включала в себя выявление ограничения подвижности сустава и определение активности заболевания с использованием шкалы



Таблица 1
Общая характеристика пациентов с ЮИА
Table 1
General characteristics of patients with JIA

Показатели	Значение, % (абс.)
Пол (мужской/женский), % (абс.)	33,6 (42) / 66,4 (83)
Возраст, лет, М±m	10,1±0,4
Возраст дебюта ЮИА, лет, М±m	5,4±0,3
Длительность анамнеза ЮИА, лет, М±m	4,7±0,4
Диагноз согласно МКБ-10: – M06.0 Серонегативный ревматоидный артрит – M08.0 Юношеский ревматоидный артрит – M08.2 Юношеский артрит с системным началом – M08.3 Юношеский полиартрит (серонегативный) – M08.4 Пауциартикулярный юношеский артрит	2,4 (3) 54,4 (68) 16,8 (21) 8 (10) 18,4 (23)
Диагноз согласно классификации ILAR (2007 г.): – олигоартикулярный (пауциартикулярный) персистирующий артрит – олигоартикулярный (пауциартикулярный) распространившийся артрит – полиартикулярный (РФ-негативный) артрит – полиартикулярный (РФ-позитивный) артрит – псориатический артрит – артрит, ассоциированный с энтезитом – недифференцированный артрит – системный ЮИА	52,8 (66) 15,2 (19) 14,4 (18) – – 0,8 (1) – 16,8 (21)
Степени активности ЮИА по ACR (2011 г.): – 0 – ремиссия – 1 – низкая – 2 – средняя – 3 – высокая	12,0 (15) 47,2 (59) 23,2 (29) 17,6 (22)
Сопутствующий увеит	11,2 (14)
РФ-позитивность	1,6 (2)
АНФ+	7,2 (9)

активности JADAS-27, оценки функциональной активности по CHAQ. Индекс JADAS (Juvenile Arthritis Disease Activity Score) используется для оценки степени активности заболевания и, в зависимости от числа оцениваемых суставов, существует в 3 версиях: 10, 27 и 71 (Consolaro A. et al., 2014). Во всех 3 версиях индекса определяется число активных суставов, СОЭ, общая оценка заболевания по визуальной аналоговой шкале (ВАШ). Оценка функциональной недостаточности пораженных суставов проводилась с использованием специального опросника CHAQ (Childhood Health Assessment Questionnaire), в котором минимальное значение – 0, максимальное – 3. Лимфаденопатию (ЛАП) шейных и/или поднижнечелюстных лимфатических узлов имели 4 пациента с системной формой заболевания и наличием антител к ВЭБ. Среди 37 пациентов с суставной формой у 8 детей отмечена ЛАП шейных и/или поднижнечелюстных лимфоузлов. Гипертрофия небных миндалин (ГНМ), по данным осмотра врачом-оториноларингологом, была выявлена у 38 пациентов, среди них 22 пациента с суставной формой. У всех пациентов с ГНМ в анамнестических данных отсутствуют указания на перенесенный стрептококковый тонзиллит, не отмечено увеличения титра антистрептолизина О, получен отрицательный экспресс-тест на антигены стрептококка. Данные результаты указывают на вероятную вирусную этиологию,

в частности ВЭБ и ЦМВ, развившуюся ЛАП и ГНМ у пациентов с различными формами ювенильного артрита.

Всем пациентам проводился иммуноферментный анализ (ИФА) выявления анти-тел к вирусам семейства *Herpesviridae*: ВЭБ и ЦМВ.

Вирус Эпштейна – Барр – это ДНК-геномный вирус рода *Lymphocryptovirus* под-семейства *Gammaherpesvirinae* семейства *Herpesviridae*, имеет 4 основных антигена:

- ранний антиген (early antigen – EA), появляется в первую неделю заболевания и сохраняется до 2–3 месяцев (класс IgG);
- капсидный антиген (viral capsid antigen – VCA), наличие свидетельствует об остром течении заболевания; данные антитела появляются к концу 3–4-й недели заболевания и сохраняются на протяжении 3 месяцев (класс IgM, в дальнейшем – IgG);
- мембранный антиген (membrane antigen – MA), является поздним, так как обнаруживается в крови через 1–3 месяца от начала заболевания; до 12 месяцев его титр может оставаться высоким, затем снижается и сохраняется пожизненно (класс IgG);
- ядерный антиген (Epstein – Barr Nuclea antigen – EBNA), через несколько недель после клинических проявлений болезни в крови появляются антитела класса G к ядерному антигену (anti-EBNA IgG).

Таким образом, выявление в крови anti-VCA IgM и anti-EA IgG при отсутствии anti-EBNA IgG и anti-VCA IgG доказывает острую (первичную) ВЭБ-инфекцию. Напротив, наличие в крови anti-EBNA IgG и anti-VCA IgG без anti-VCA IgM и anti-EA IgG говорит только об инфицировании вирусом. Присутствие в крови всех 4 классов антител к антигенам ВЭБ, возможно, свидетельствует о реактивации вируса или повторном заражении. В этих случаях, по-видимому, играет роль и количество антител anti-EBNA IgG, anti-VCA IgG. Отсутствие всех 4 классов антител к ВЭБ демонстрирует, что человек не инфицирован вирусом. Обнаружение в сыворотке крови специфических антител IgM к ЦМВ свидетельствует об остром течении ЦМВ-инфекции, тогда как присутствие IgG говорит о хронической инфекции.

Дизайн проведенного исследования представлен на рис. 1.

В зависимости от наличия соответствующих противовирусных антител, все исследуемые дети были разделены на 2 группы, а среди пациентов, имеющих антитела, выделено 3 группы: пациенты, имеющие антитела к ЦМВ-инфекции; пациенты, имеющие антитела к ВЭБ; пациенты, имеющие антитела к ЦМВ и ВЭБ-инфекции. В дальнейшем проведено сравнение клинико-лабораторных показателей между данными группами.

Статистический анализ был осуществлен при помощи программ Excel 2010 (разработчик Microsoft), Statistica 13.0 (разработчик StatSoft) и MedCalc (разработчик MedCalc Software Ltd., версия 20.104). Полученные результаты имели отличное от нормального распределение и представлены в виде медианы (Me) и межквартильного размаха (Q25; Q75). Сравнение распределения качественного признака между группами проводилось с использованием хи-квадрата (χ^2), при количестве наблюдений менее 5 в ячейке – при помощи критерия Фишера (F).

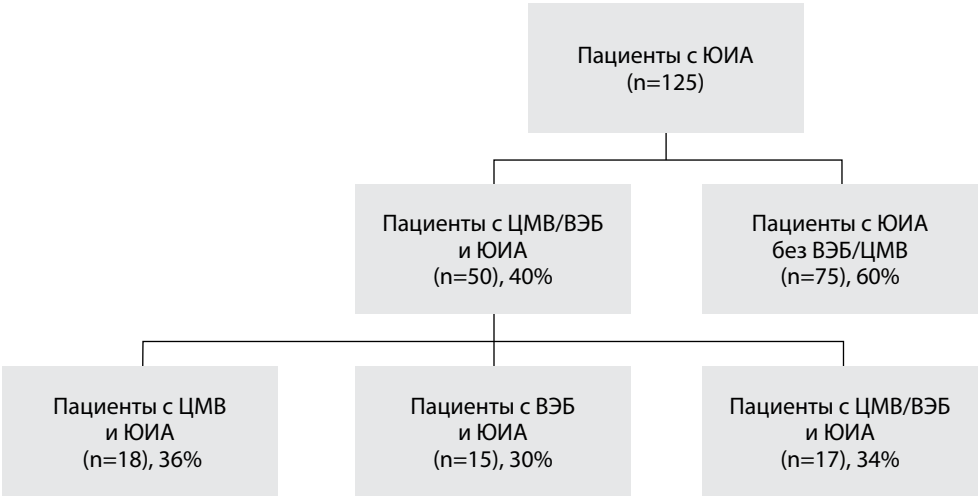


Рис. 1. Схема дизайна проведенного исследования
Fig. 1. Design scheme of the conducted study

РЕЗУЛЬТАТЫ

По результатам ИФА среди пациентов с ЮИА было обнаружено наличие антител к ВЭБ/ЦМВ у 50 (40,0±4,38%) человек ($\chi^2=9,2$; $p=0,003$; критерий $F=0,2$ – средняя сила связи). Антитела только к ВЭБ обнаружены среди 16 (32,0±6,6%), к ЦМВ – среди 34 (68,0±6,6%) ($\chi^2=12,9$; $p<0,001$; критерий $F=0,36$ – средняя сила связи) пациентов. Наличие антител к ВЭБ/ЦМВ имели 37 (74,0%) пациентов с суставной формой и 13 (26,0%) пациентов с системной формой заболевания ($\chi^2=21,2$; $p<0,001$; критерий $F=0,48$ – относительно сильная сила связи). Структура спектра выявленных антител представлена на рис. 2.

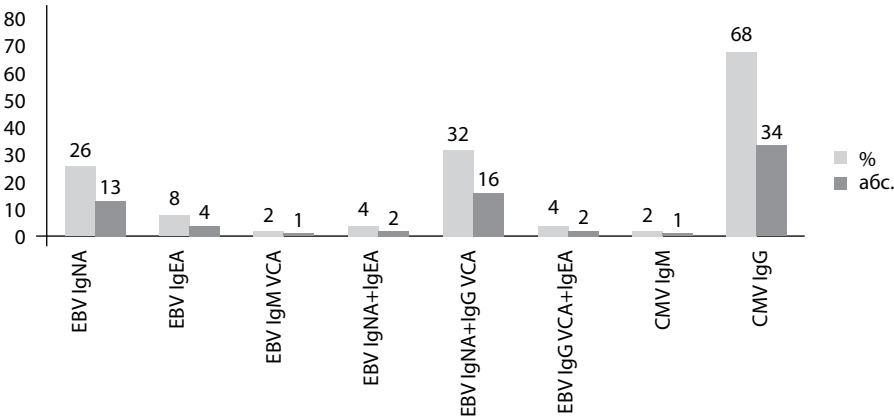


Рис. 2. Структура выявленных антител к ВЭБ и ЦМВ
Fig. 2. Structure of the detected antibodies to EBV and CMV

Согласно проведенному исследованию, статистически значимые различия были выявлены среди пациентов, имевших антитела к ВЭБ/ЦМВ и без таковых (табл. 2). Установлено достоверное влияние на ряд клинических проявлений суставного синдрома у пациентов с ЮИА в виде более агрессивного течения заболевания в условиях инфицирования ВЭБ/ЦМВ, что сопровождалось увеличением значений индекса JADAS-27 в 1,6 раза ($p=0,005$). В группе с инфицированием в 2 раза больше было выявлено пораженных суставов с клинико-лабораторными и инструментальными признаками активного воспаления ($\chi^2=12,0$; $p<0,001$), что сопровождалось увеличением времени утренней скованности пораженных суставов ($p=0,01$), их болезненностью ($p=0,01$) и ограничением их функциональных возможностей ($p=0,01$). Следует отметить, что эффективность проводимой базисной терапии в группе пациентов с сопутствующей ВЭБ/ЦМВ-инфекцией выявлялась на 1,5 месяца позже по сравнению с группой пациентов без рассматриваемого инфицирования ($p=0,001$).

Таким образом, инфицирование вирусом Эпштейна – Барр и цитомегаловирусом у пациентов с ЮИА способствует более активному воспалительному процессу и более позднему выявлению эффективности проведения базисной терапии метотрексатом.

Далее исследуемая группа, в зависимости от наличия антител к ВЭБ, ЦМВ или их сочетания, была разделена на 3 подгруппы: 18 пациентов (36,0%) составили подгруппу пациентов с ЦМВ и ЮИА, в подгруппу с ВЭБ и ЮИА вошли 15 пациентов (30,0%), и 17 пациентов (34,0%) по результатам иммуноферментного исследования были отнесены в подгруппу ЦМВ/ВЭБ и ЮИА (рис. 1). При сравнении 3 подгрупп выявлен ряд статистически значимых различий во влиянии наличия ВЭБ, ЦМВ или их сочетания на количество пораженных суставов и суставов с активным артритом (табл. 3).

Таблица 2
Клинико-лабораторные параллели проявления ЮИА и инфицированности лимфотропными вирусами, Me (Q25; Q75)
Table 2
Clinical and laboratory parallels of JIA manifestations and infection with lymphotropic viruses, Me (Q25; Q75)

Показатели	Пациенты с ЮИА без ВЭБ/ЦМВ, n=75	Пациенты с ЮИА с наличием ЦМВ/ВЭБ, n=50	Статистическая значимость различий (U; p)
Продолжительность утренней скованности, мин	0 (0; 30)	30 (5; 50)	687,0; 0,011
Количество болезненных суставов в группе, абс. (%)	24 (32,0)	27 (54,0)	$\chi^2=6,0$; 0,014
Количество припухших суставов в группе, абс. (%)	18 (24,0)	30 (60,0)	$\chi^2=3,6$; 0,057
Количество суставов с ограничением подвижности в группе, абс. (%)	21 (28,0)	25 (50,0)	$\chi^2=6,2$; 0,013
Количество суставов с проявлением активного артрита, абс. (%)	23 (30,6)	31 (62,0)	$\chi^2=12,0$; <0,001
Индекс JADAS-27	1,6 (1,0; 2,6)	2,5 (1,6; 4,9)	617,5; 0,005
Индекс СНАQ	1,7 (1,2; 2,7)	1,9 (1,1; 2,4)	993,0; 0,958
Время выявления эффективности от применения метотрексата, M±m, мес.	2,38±0,19	3,7±0,32	516,0; 0,001



Таблица 3
Клинико-лабораторные параллели проявления ЮИА и инфицированности лимфотропными вирусами в зависимости от вида вируса и их сочетания, Ме (Q25; Q75)
Table 3
Clinical and laboratory parallels of JIA manifestations and infection with lymphotropic viruses depending on the type of virus and their combination, Me (Q25; Q75)

Показатели	Пациен- ты с ЦМВ и ЮИА, n=18	Пациен- ты с ВЭБ и ЮИА, n=15	Пациенты с ЦМВ/ВЭБ и ЮИА, n=17	Зависи- мость по- казателя (H; p)	Статистическая значимость различий (U; p)		
					U ₁₋₂ ; p	U ₁₋₃ ; p	U ₂₋₃ ; p
Количество болезнен- ных суставов в группе, абс. (%)	6 (33,3)	12 (80)	9 (52,9)	6,3; 0,096	$\chi^2=7,2$; <0,01	$\chi^2=1,4$; 0,241	$\chi^2=2,6$; 0,108
Количество припух- ших суставов в группе, абс. (%)	12 (66,6)	14 (93,3)	1 (5,9)	11,3; 0,010	$\chi^2=6,1$; 0,013	$\chi^2=13,8$; <0,001	$\chi^2=28,2$; <0,001
Количество суставов с ограничением подвижности в группе, абс. (%)	15 (83,3)	9 (60)	1 (5,9)	1,4; 0,705	$\chi^2=2,3$; 0,134	$\chi^2=21,1$; <0,001	$\chi^2=10,9$; 0,001
Количество суставов с проявлением активно- го артрита, абс. (%)	16 (88,8)	12 (80)	3 (17,6)	10,8; 0,013	$\chi^2=2,6$; 0,110	$\chi^2=35,0$; <0,001	$\chi^2=24,8$; <0,001
JADAS-27	2,7 (2,0; 3,4)	2,7 (1,5; 8,0)	1,9 (1,6; 3,5)	2,1; 0,347	128,0; 0,814	109,5; 0,241	98,5; 0,406
Степень активности	2 (1; 2)	2 (1; 2)	1 (1; 2)	1,4; 0,487	120,0; 0,600	111,5; 0,176	93,0; 0,199
CHAQ	2,1 (1,1; 2,6)	2,1 (1,2; 3,0)	1,5 (1,1; 2,1)	2,9; 0,232	129,0; 0,842	115,5; 0,222	88,0; 0,141
ФК	2 (1; 2)	2 (1; 2)	1 (1; 2)	2,6; 0,279	131,0; 0,899	99,0; 0,077	76,0; 0,054

Полученные результаты доказывают влияние прежде всего цитомегаловирусной инфекции на активность воспалительного процесса при суставном синдроме у детей с ЮИА (p=0,013) и в меньшей степени воздействие ВЭБ, а также их сочетания. Достоверных изменений функционального состояния суставного аппарата и влияния на время нарушения эффективности терапии метотрексатом не было выявлено.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Существует несколько теорий развития аутоиммунных заболеваний. Эти теории рассматривают его как дефект самораспознавания антигенов, формирования молекулярной мимикрии, развития измененной активации и распространения эпигенома [1]. Прежде всего на развитие ЮИА влияет сочетание генетических факторов и факторов окружающей среды. Как установлено, генетическая предрасположенность связана с определенным набором антигенов системы гистосовместимости. При этом уделяют внимание состоянию рецепторного аппарата к протеинтирозинфосфатазе и других генов, влияющих на передачу сигналов и функционирование лимфоцитов [7]. Среди факторов окружающей среды наибольшее значение придают вирусным инфекциям как факторам, модулирующим иммунитет, повышающим предрасположенность к развитию ЮИА, что, возможно, связано с возникновением

характерных иммунодефицитных состояний у таких пациентов на фоне субоптимального функционирования Toll-подобных рецепторов и ряда других рецепторов молекулярного паттерна, а также с формированием полиморфизма в костимулирующих и коингибирующих молекулах [8]. Полученные в нашем исследовании данные объяснимы на сегодня популярной концепцией аутоиммунного дефицитного синдрома (autoimmunodeficiency syndromes), которая подчеркивает и объединяет знания о роли иммунодефицитов, хронических инфекций и развития аутоиммунных синдромов или заболеваний [5]. Наше исследование подтвердило ранее выявленную высокую частоту обнаружения антител к представителям семейства Herpesviridae у пациентов с ЮИА [4]. Это является следствием гиперпродукции антител в ответ на перенесенную ранее или протекающую латентную вирусную инфекцию. Эту особенность нужно учитывать у пациентов с ЮИА, которые длительное время получают иммуносупрессивную терапию. Иммунные нарушения в звеньях противовирусной защиты определяют особенности течения заболевания, прогноз, качество и продолжительность жизни конкретного человека. ВЭБ- и ЦМВ-инфекции могут не только вызывать «легко проходящее» заболевание, но и провоцировать активацию основного заболевания. Активная репликация/персистенция вирусов в иммунокомпетентных клетках приводит к развитию порочного круга, который не всегда удастся прервать применением противовоспалительной терапии и назначением цитостатических иммуносупрессоров. Возможно, в последующем предстоит решить дилемму необходимости проведения противовирусной терапии, особенно у пациентов с частыми рецидивами герпетической инфекции, находящимися на цитостатической терапии [2].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данное исследование демонстрирует достоверную связь между инфицированием ВЭБ/ЦМВ и клиническими проявлениями ЮИА. Частота инфицированности ВЭБ/ЦМВ у детей с идиопатическим артритом составляет $40 \pm 4,38\%$. Наиболее часто у пациентов с артритом ($\chi^2=12,9$; $p<0,001$) выявляются антитела к цитомегаловирусу, преимущественно среди пациентов с суставной формой заболевания ($\chi^2=21,2$; $p<0,001$).

Среди лиц, инфицированных ВЭБ/ЦМВ, установлено более агрессивное течение заболевания, что сопровождалось увеличением количества пораженных суставов с клинико-лабораторными и инструментальными признаками активного воспаления ($\chi^2=12,0$; $p<0,001$). Это требовало больше времени для выявления эффективности проводимой базисной терапии метотрексатом ($p=0,001$).

Между тем остается неясным время инфицирования указанными вирусами: либо до начала терапии как причина, способствующая аутоиммунным изменениям, либо на фоне уже проводимой иммуносупрессивной терапии.

В дальнейшем определение антител к ВЭБ/ЦМВ у пациентов с ЮИА, возможно, будет способствовать пониманию патогенеза развития клинических симптомов заболевания, а также более эффективному их лечению.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Houen G. Auto-immuno-deficiency syndromes. *Autoimmunity Revies*. 2024;9(23):103610.
2. Lu J.Y., Chen D.Y., Hsieh C.W., et al. Association of Epstein-Barr virus infection with systemic lupus erythematosus in Taiwan. *Lupus*. 2007;16:168–75.
3. Isakov V.A., Arkhipova E.I., Isakov D.V. (2006) *Human herpesvirus infections*. Spb. P. 12–150.
4. Egorova O.N., Balabanova R.M., Sazhina E.G. Systemic lupus erythematosus and opportunistic infections: prevalence, clinical features. *Modern rheumatology*. 2008;4:27–33.
5. Alivernini S., Firestein G.S., McInnes I.B. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Immunity*. 2022;12(55):2255–2270.
6. Belov BS, Muravyova NV. Cytomegalovirus infection and immune-mediated inflammatory rheumatic diseases: what is known today. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2024;18(6):7-13. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2024-6-7-13>
7. Ercolini A.M., Miller S.D. The role of infections in autoimmune disease. *Clin Exp Immunol*. 2009;155(1):1–15.
8. Alivernini S., Firestein G.S., McInnes I.B. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Immunity*. 2022;55(12):2255–70.
9. Mouat I.C., Morse Z.J., Shanina I., et al. Latent gammaherpesvirus exacerbates arthritis through modification of age-associated B-cells. *Elife*. 2021 Jun 3;10.



Sarah G. Khudhur¹ ✉, Munaff J. Abd Al-Abbas², Yahya A. Abbas¹

¹ University of Thi-Qar, Thi-Qar, Iraq

² University of Basrah, Basrah, Iraq

Detection the Strains of Carbapenem Resistant *Pseudomonas aeruginosa* Isolated from Burn Infection and the Variety of Protein Forming bla_{NDM-1} Alleles

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Sarah Khudhur – conceptualization, data curation, investigation, methodology, project administration, software, validation, writing – original draft and writing – review & editing; Munaff Abd Al-Abbas – conceptualization, data curation, methodology, supervision, validation, visualization, writing – original draft and writing – review & editing; Yahya Abbas – conceptualization, data curation, methodology, supervision, validation, visualization, writing – original draft and writing – review & editing.

Submitted: 23.05.2025

Accepted: 08.09.2025

Contacts: Sarah.ghalib@sci.utq.edu.iq

Abstract

Introduction. Random amplified polymorphic DNA (RAPD) is a technique used in the laboratory to detect polymorphism and slight genetic differences between closely related species and construct the genetic dendrogram among variety species to represent the relationships between the strains in the same species.

Purpose. Detect the Carbapenem resistant *Pseudomonas aeruginosa* strains isolated from infected burn and to determine the variety of protein forming bla_{NDM-1} alleles.

Materials and methods. Identical, closely related and unrelated strains were identified. The RAPD bands of each strain were quantified in base pairs (bp) according to the ladder's bands, the RAPD pattern data for all strains were processed using the Unweighted Pair Group Method with Arithmetic Mean (UPGMA) algorithm developed. The sequence of nucleotides was converted to an amino acid sequence by translate the nucleotide sequence into protein sequence.

Results. Twenty-eight *P. aeruginosa* isolates that have identical patterns of antibiotic resistance were divided into 9 groups based on their resistance genes. Group A showed strain 26 and 28 were identicals, group B showed strain 7, 8 and 12 identicals, group C showed the strains 51, 37, 43 and 53 not related and group D showed the strains 5 and 19 considered not related and the other groups (E, F, G, H and I) each has a novel result. Carbapenem bla_{NDM-1} allele in 19 – *P. aeruginosa* and 23 – *P. azotoformans* have mutation alter two amino acids leading to change the protein structure, in the same vein, allele in 23 – *P. azotoformans* but with one amino acid changing.

Conclusions. The distribution of the same strains of *P. aeruginosa* among individuals indicating the ability of this strain for transmission and Some mutations were active because it changing the amino acid following the protein structure resulting a difference in antibiotic susceptibility.

Keywords: carbapenem, RAPD, protein, *P. aeruginosa*, infectious disease



Сара Г. Худхур¹ ✉, Мунафф Дж. Абд аль-Аббас², Яхья А. Аббас¹

¹ Университет Ти-Кар, Ти-Кар, Ирак

² Университет Басры, Басра, Ирак

Выявление штаммов *Pseudomonas aeruginosa*, устойчивых к карбапенемам, выделенных из очагов ожоговой инфекции, и разнообразия белков, образующих аллели bla_{NDM-1}

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Сара Худхур – концептуализация, курирование данных, исследование, методология, администрирование проекта, программное обеспечение, валидация, написание первоначального черновика, рецензирование и редактирование; Мунафф Абд Аль-Аббас – концептуализация, курирование данных, методология, руководство, валидация, визуализация, написание первоначального черновика, рецензирование и редактирование; Яхья Аббас – концептуализация, курирование данных, методология, руководство, валидация, визуализация, написание первоначального черновика, рецензирование и редактирование.

Подана: 23.05.2025

Принята: 08.09.2025

Контакты: Sarah.ghalib@sci.utq.edu.iq

Резюме

Введение. Метод случайной амплификации полиморфной ДНК (RAPD) используется в лабораторных условиях для выявления полиморфизма и незначительных генетических различий между близкородственными видами и построения генетической дендрограммы среди различных видов, отражающей родственные связи между штаммами одного вида.

Цель. Выявить штаммы *Pseudomonas aeruginosa*, устойчивые к карбапенемам, выделенных из инфицированных ожогов, и определить разнообразие белков-образующих аллелей bla_{NDM-1}.

Материалы и методы. Были идентифицированы идентичные, близкородственные и неродственные штаммы. RAPD-полосы каждого штамма количественно определялись в парах оснований в соответствии с полосами на шкале. Данные о паттернах RAPD для всех штаммов обрабатывались с использованием разработанного алгоритма невзвешенного парного группового анализа со средним арифметическим (UPGMA). Последовательность нуклеотидов была преобразована в аминокислотную последовательность путем трансляции нуклеотидной последовательности в белковую.

Результаты. Двадцать восемь изолятов *P. aeruginosa* с идентичными профилями антибиотикорезистентности были разделены на 9 групп в зависимости от их генов резистентности. В группе А штаммы 26 и 28 были идентичны, в группе В – штаммы 7, 8 и 12, в группе С штаммы 51, 37, 43 и 53 не были родственными, в группе D штаммы 5 и 19 считались неродственными, а в остальных группах (Е, F, G, H и I) результаты были новыми. Аллель карбапенема bla_{NDM-1} у 19 – *P. aeruginosa* и 23 – *P. azotoformans* имеет мутацию, изменяющую две аминокислоты, что приводит к изменению структуры белка. Аналогично, аллель у 23 – *P. azotoformans*, но с изменением одной аминокислоты.

Выводы. Распространение одних и тех же штаммов *P. aeruginosa* среди особей указывает на способность этого штамма к передаче, а некоторые мутации были активными, поскольку они изменяли аминокислоту в структуре белка, что приводило к разнице в восприимчивости к антибиотикам.

Ключевые слова: карбапенем, RAPD, белок, *P. aeruginosa*, инфекционное заболевание

■ INTRODUCTION

Random amplified polymorphic DNA (RAPD) is performed by using short primer of 10 bases, containing 30–70% of GC content with low annealing temperature, the short primer can pair to the template in a multi-locus with a different size of band and numbers measuring by electrophoresis [1]. RAPD is fast, cheaper and can perform to detect the strains of variety bacterial species without sequence of nucleotides [2]. The detection of the strains level of bacteria is important to determination the source of the bacterial infection, furthermore, to detect the suitable drug for treatment [3].

Carbapenems are beta-lactam antibiotics containing a beta-lactam ring and a five-membered ring, which is unsaturated and contains a carbon atom instead of a sulfur atom, thus differing from the penicillin ring [4, 5]. This unique molecular structure has remarkable stability towards most beta-lactamases including extended-spectrum beta-lactamases [6]. Substitutions of a few amino acids in a protein sequence resulting from genetic mutations alter the enzyme's structure, greatly broadening the spectrum of antibiotics susceptible to hydrolysis. Rapid mutations are possible, and in certain instances, microorganisms have developed antibiotic resistance while undergoing treatment [7]. In general, the position of a single nucleotide alteration predominantly dictates the occurrence of a mutation, a heterozygous mutation arises when a modification in the base sequence modifies a codon, substituting one amino acid in the protein with another, the severity of the heterozygous mutation is contingent upon the location and characteristics of the substituted amino acid. Mutations in amino acids that are conserved among proteins in phylogenetically related species typically impact the active site or the tertiary structure of the protein [8, 9].

■ MATERIALS AND METHODS

Sample collection

Out of 57 swabs obtained from patients with burn infections from the previous study (under publishing / Khudhur et al., 2025), 28 *P. aeruginosa* were identified by 16S rDNA sequencing for testing RAPD.

Random amplified polymorphic DNA (RAPD)

The RAPD primer sequence was 5-ACGGGAGCAA-3 and 5-GGCTGCAATG-3 Nielsen et al. [10]. The total volume of 25 µl comprised 12 µl of Go Taq Green master mix (Promega, USA), 7 µl of Nuclease-Free water (Bioneer, Korea), 4 µl of DNA template, and 2 µl of primer. The thermocycler (Bioneer, Korea) conditions for amplification included an initial denaturation at 95 °C for 5 minutes, followed by 45 cycles of denaturation at 94 °C for 1 minute, annealing at 37 °C for 1 minute, and extension at 72 °C for 2 minutes, concluding with a final extension at 72 °C for 5 minutes. A 100 bp DNA ladder (Promega, USA) was

utilized alongside 1.5% agarose powder, 100 ml of TBE buffer, and 0.5 µg/ml of ethidium bromide. Agarose gel electrophoresis was carried out to find the identical *P. aeruginosa* strain bands under a UV transilluminator (Wisd, Korea). All isolates' RAPD band distances were determined using Microsoft Word based on the ladder's bands and the results were imported into the "Unweighted pair group method with Arithmetic mean" (UPGMA) programmed to display as a dendrogram [11].

Data analysis

Identical, closely related and unrelated strains were identified. The RAPD bands of each strain were quantified in base pairs (bp) according to the ladder's bands as per Olorunfemi et al. [12], the RAPD pattern data for all strains were processed using the Unweighted Pair Group Method with Arithmetic Mean (UPGMA) algorithm developed and refined by Garcia-Vallve and Puigbo [11]. Within, RAPD patterns of individual strains were compared based on the index of similarity between samples Chansiripornchai et al. [13], developing a mathematical model by computing a similarity matrix converting similarity coefficients into a distance matrix (with a Distance Matrix value of "0.000" signifying identical strains) and performing clustering to generate a dendrogram from a collection of variables in order to investigate genetic variation, particularly in challenging or closely related RAPD patterns. This sort of computational analysis facilitates direct comparisons without the necessity of counting bands, which is particularly crucial following resolution loss due to manuscript duplication through photocopying [14].

Drawing 3D shape of carbapenem protein

1. The sequence of nucleotides was converted to an amino acid sequence by translate the nucleotide sequence into protein sequence (<http://reverse-complement.com/translate-protein/ROOT>).
2. The correct sequence of amino acids was determined for each carbapenem gene with comparison to the *Escherichia coli* Ec7 strain from GenBank.
3. The Phyre 2 V.2.0 program and Swiss-Model program were used to draw the 3D shape of proteins and determine the different amino acids (<https://swissmodel.expasy.org/interactive>).

Statistical analysis

One-way ANOVA were performed to evaluate the differences among the studied tests using SPSS version 17.0, $P \leq 0.05$ were considered as statistically significant [15].

■ RESULT

Bio typing *P. aeruginosa* by antibiotic resistant genes

Twenty eight *P. aeruginosa* isolates that have identical patterns to carbapenems antibiotic resistance from the previous study were divided into 9 groups based on their resistance genes: group A of 9 isolates having 3 identical genes (bla_{OXA-48} , bla_{NDM-1} and *OmpA*), group B of 8 isolates having 2 genes (bla_{OXA-48} and bla_{NDM-1}), group C of 4 isolates contain 2 genes (bla_{OXA-48} and *OmpA*), group D of 2 isolates contain 4 genes (bla_{OXA-48} , bla_{NDM-1} , bla_{VIM} and *OmpA*) and the other groups each has a noval result (Table 1).

Table 1
Biotyping P. aeruginosa according to the antibiotic resistant genes

Antibiotic resistant P. aeruginosa, n=28		bla _{OXA-48}	bla _{NDM-1}	bla _{VIM}	bla _{KPC}	bla _{IMP}	OmpA	Groups
1	20	+	+	–	–	–	+	A
2	21	+	+	–	–	–	+	
3	25	+	+	–	–	–	+	
4	26	+	+	–	–	–	+	
5	28	+	+	–	–	–	+	
6	29	+	+	–	–	–	+	
7	30	+	+	–	–	–	+	
8	36	+	+	–	–	–	+	
9	39	+	+	–	–	–	+	
10	2	+	+	–	–	–	–	B
11	7	+	+	–	–	–	–	
12	8	+	+	–	–	–	–	
13	12	+	+	–	–	–	–	
14	24	+	+	–	–	–	–	
15	27	+	+	–	–	–	–	
16	31	+	+	–	–	–	–	
17	42	+	+	–	–	–	–	C
18	51	+	–	–	–	–	+	
19	37	+	–	–	–	–	+	
20	43	+	–	–	–	–	+	
21	53	+	–	–	–	–	+	D
22	5	+	+	+	–	–	+	
23	19	+	+	+	–	–	+	E
24	4	–	+	+	–	–	+	
25	14	–	+	–	–	–	+	F
26	50	–	–	–	–	–	+	G
27	52	+	–	–	–	–	–	H
28	56	–	+	–	–	–	–	I

P. aeruginosa strains
Each above of identical group result (A, B, C and D) was tested separately for RAPD. Group A showed strain No. 26 identical to strain No. 28 (Fig. 1, 2). Group B showed strain No. 7 identical to clinical strains No. 8 and 12 (Fig. 3, 4). Group C showed the strains No. 51, 37, 43 and 53 were consider not related (Fig. 5, 6). Group D showed the strains No. 5 and 19 considered not related (Fig. 7, 8).

Protein structure of Carbapenem (bla_{NDM-1}) allele
The previous study of sequence and analysis of bla_{NDM-1} gene for the three species of Pseudomonas including 19 – P. aeruginosa, 23 – P. azotoformans and Acinetobacter baumannii showed three different alleles distributed in these genera according to point mutations (under publishing / Khudhur et al., 2025). Following, changing the amino acids (Fig. 9). The first allele is represented by isolate No. 19 – P. aeruginosa that differed from isolate No. 16 – Acinetobacter baumannii and P. azotoformans (identical to the type

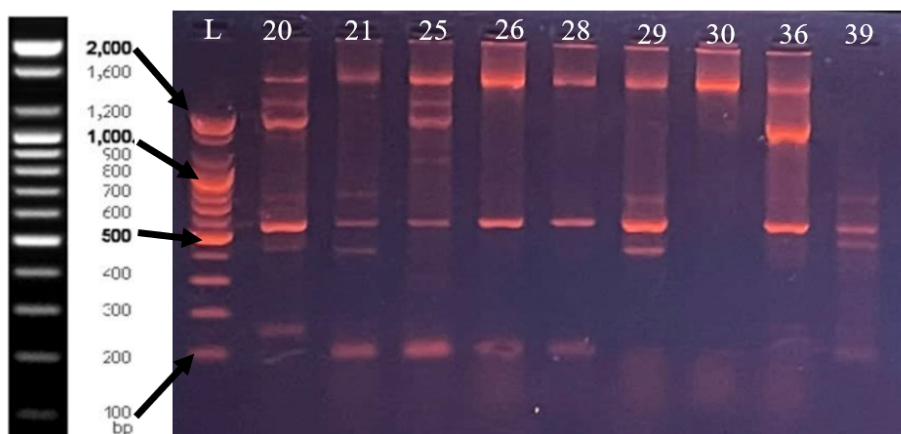


Fig. 1. Agarose gel electrophoresis (1.5%) showed RAPD patterns of *P. aeruginosa*. Lane L: 25/100 bp Mixed DNA ladder. Lines 20, 21, 25, 26, 28, 29, 30, 36 and 39: bacterial isolates. Strains No. 26 and 28 were identical

strain *Escherichia coli* Ec7) by one amino acid (Valine instead of Lysine respectively). The protein shape or structure was changed (Fig. 10). The second one is represented by isolate No. 19 – *P. aeruginosa* that differed from isolate No. 16 and 23 (identical to *Escherichia coli* Ec7) by one amino acid (Methionine instead of Lysine respectively). The protein shape or structure was changed (Fig. 8). Finally, is represented by isolate No. 23 – *P. azotoformans* that differed from isolate No. 16 and 19 (identical to *Escherichia coli* Ec7) by one amino acid (serine instead of arginine respectively). The protein shape or structure was changed (Fig. 12).

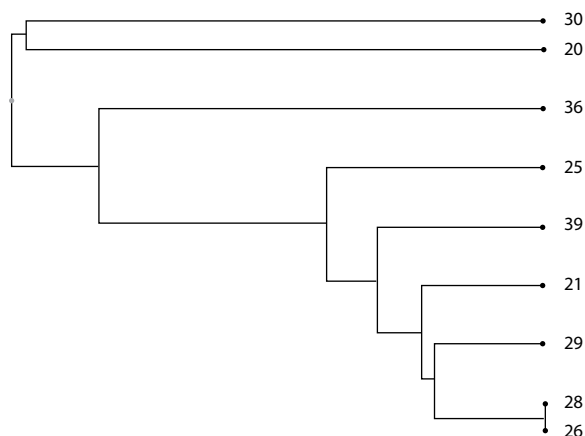


Fig. 2. Dendrogram of *P. aeruginosa* strains (No. 20, 21, 25, 26, 28, 29, 30, 36 and 39) performed by variables related to RAPD bands using the Unweighted Pair Group Method with Arithmetic mean (UPGMA) algorithm. Strains No. 26 identical to No. 28

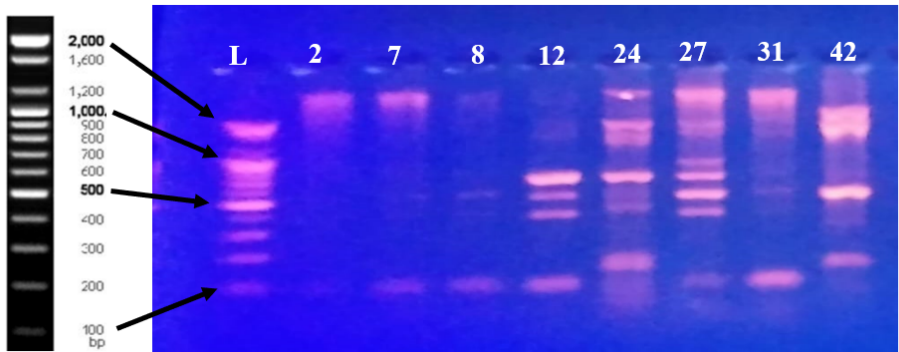


Fig. 3. Agarose gel electrophoresis (1.5%) showed RAPD patterns of *P. aeruginosa*. Lane L: 25/100 bp Mixed DNA ladder. Lines 2, 7, 8, 12, 24, 27, 31 and 42: bacterial isolates. Strains No. 7, 8 and 12 were identical

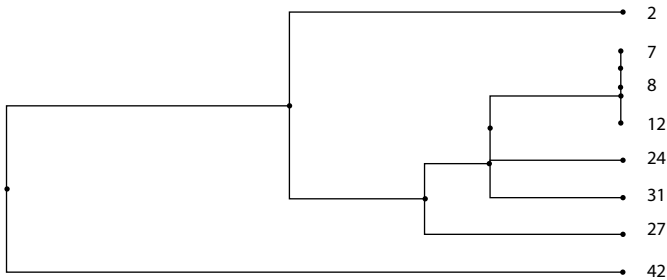


Fig. 4. Dendrogram of *P. aeruginosa* strains (No. 2, 7, 8, 12, 24, 27, 31 and 42) performed by variables related to RAPD bands using the Unweighted Pair Group Method with Arithmetic mean (UPGMA) algorithm. Strains No. 7, 8 and 12 were identical

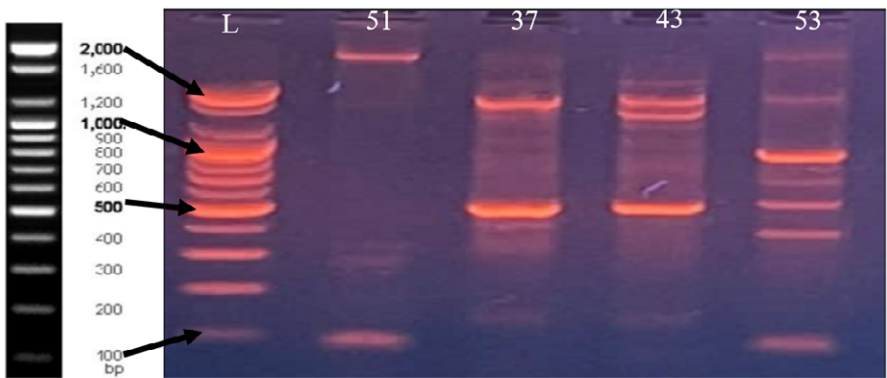


Fig. 5. Agarose gel electrophoresis (1.5%) showed RAPD patterns of *P. aeruginosa*. Lane L: 25/100 bp Mixed DNA ladder, lines: 51, 37, 43 and 53 bacterial isolates (no identical strains)

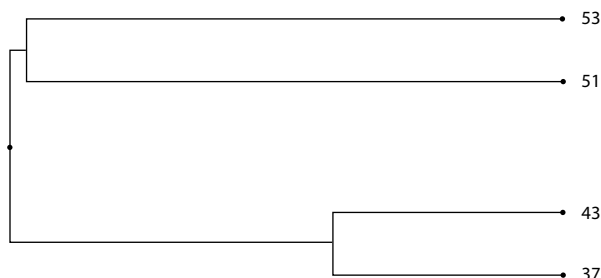


Fig. 6. Dendrogram of *P. aeruginosa* strains (37, 43, 51 and 53) performed by variables related to RAPD band using the Unweighted Pair Group Method with Arithmetic mean (UPGMA) algorithm (no identical strains)

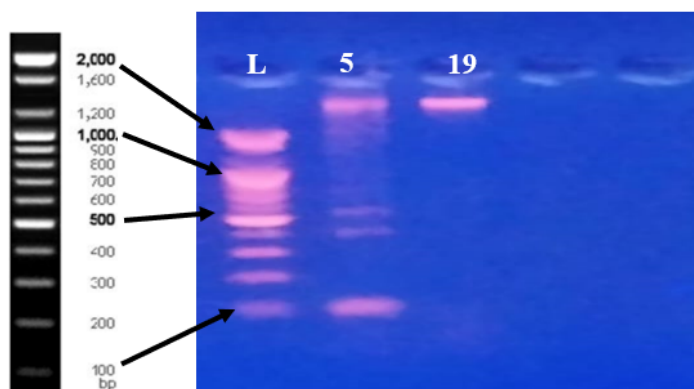


Fig. 7. Agarose gel electrophoresis (1.5%) showed RAPD patterns of *P. aeruginosa*. Lane L: 25/100 bp Mixed DNA ladder, lines: bacterial isolates No. 5 and 19 (no identical strains)

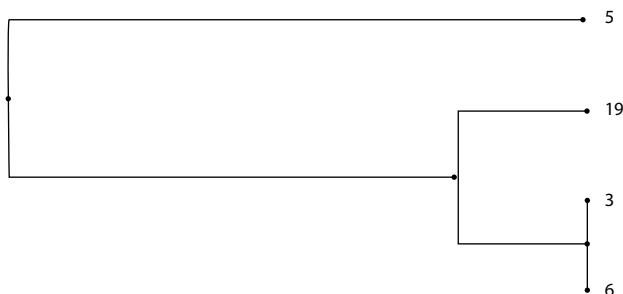


Fig. 8. Dendrogram of *P. aeruginosa* strains (5 and 19) performed by variables related to RAPD band using the Unweighted Pair Group Method with Arithmetic mean (UPGMA) algorithm (no identical strains)

Note: * 3 and 6 are out groups (control).



Fig. 9. The amino acid sequence of 3 NDM-1 alleles including isolate No. 19 – *P. aeruginosa* (Valine and Methionine), No. 23 – *P. azotoformans* (serine), and No. 16 (without amino acid changing) with their type strain *Escherichia coli* Ec7

■ DISCUSSION

Rapid molecular approaches such as RAPD-PCR have exhibited significant specificity and sensitivity in characterizing bacterial isolates, hence facilitating epidemiological investigations on the spread of *P. aeruginosa* isolates within a certain environment Mahdi et al. [16]. The 28 *P. aeruginosa* isolates were underused for screening toward the 6 antibiotics genes. Group A showed 2 strains (26 and 28) from two patients have identical strains of *P. aeruginosa* strain, group B showed 3 strains (7, 8 and 12) from 3 patients were identical, these samples can be identical because they belong to the same ancestor and they were taken from the same source from which the sample was isolated thus could will be transmitted from one patient to another. Group D have two identical strains (3 and 6). However, the presence of identical strains indicates that the entire strain has been transmitted between people, not just the gene, which indicates the risk of the infection spreading more widely. Moreover, the ability of a strain to transport among different patients could be responsible of many pathogenic gene transes missed by Horizontal gene transfer [17]. While, group C which have 4 different strains they were all non-identical even they isolated from the same source, making these strains very dangerous because resistance genes move quickly between different strains. The allele in 19 – *P. aeruginosa* have two amino acids altered were substituted from Valine instead of Lysine and Methionine instead of Lysine leading to the change in the protein structure.

On the other hand, one amino acid was substituted from Serine instead of Arginine in 23 – *P. azotoformans* leading to the change in the protein structure. Despite the fact that there is a mutation in the allele of 16 – *A. baumannii*, the amino acid does not change, and as a result, the protein does not alter. The important explanation of this mutations is some gene or point mutation doesn't change the amino acid calling silent mutation

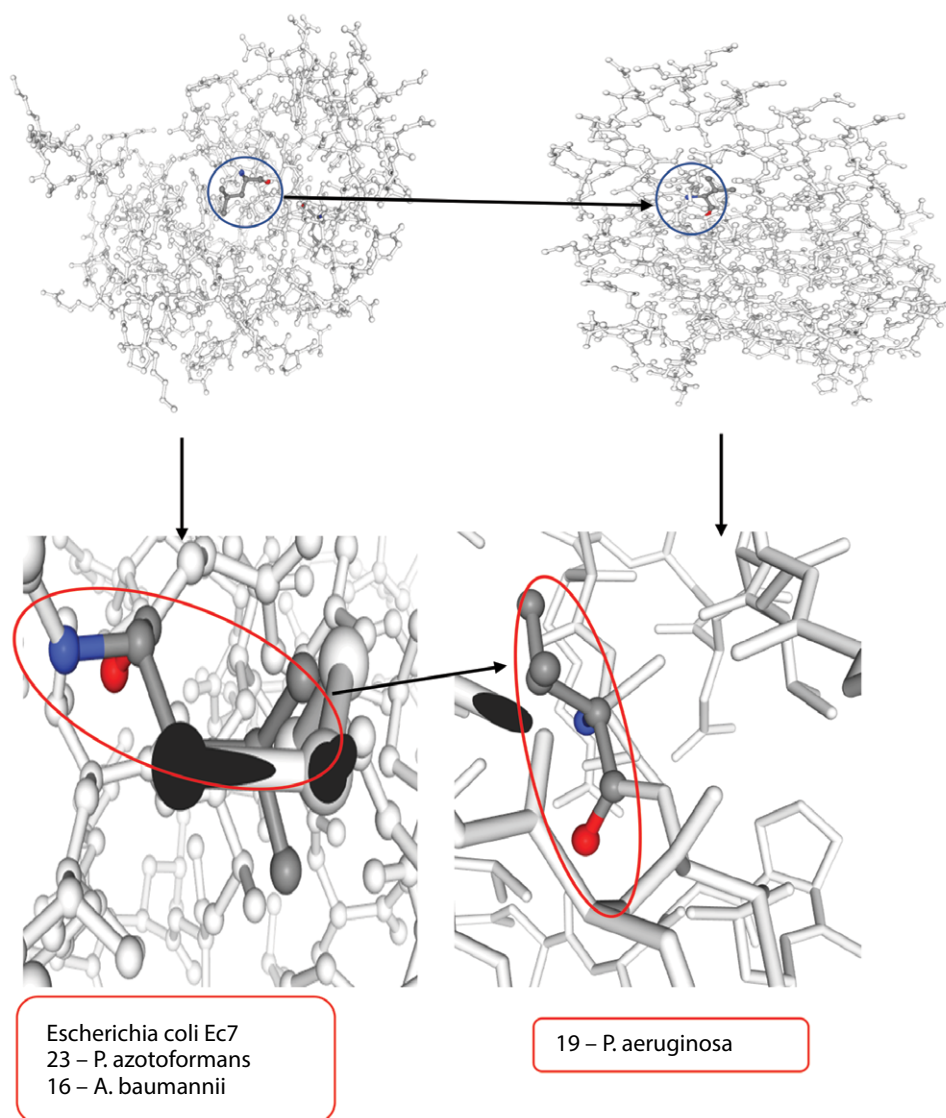


Fig. 10. Three-dimensional shapes of bla_{NDM-1} alleles by Swiss-Model program NDM-1 protein of *Escherichia coli* Ec7, 23 – *P. azotoformans* and 16 – *A. baumannii* isolate comparing with NDM-1 protein of No. 19 – *P. aeruginosa* mutated by valine instated of lysine was changed in the shape

as recorded by study of Zankari et al. [18]. But the dangerous mutation when it has the ability to change the amino acid to another producing a different protein, then a different action. However, mutations that impact fewer essential portions of the protein typically have consequences that are not very large, and the activity may still be significant.

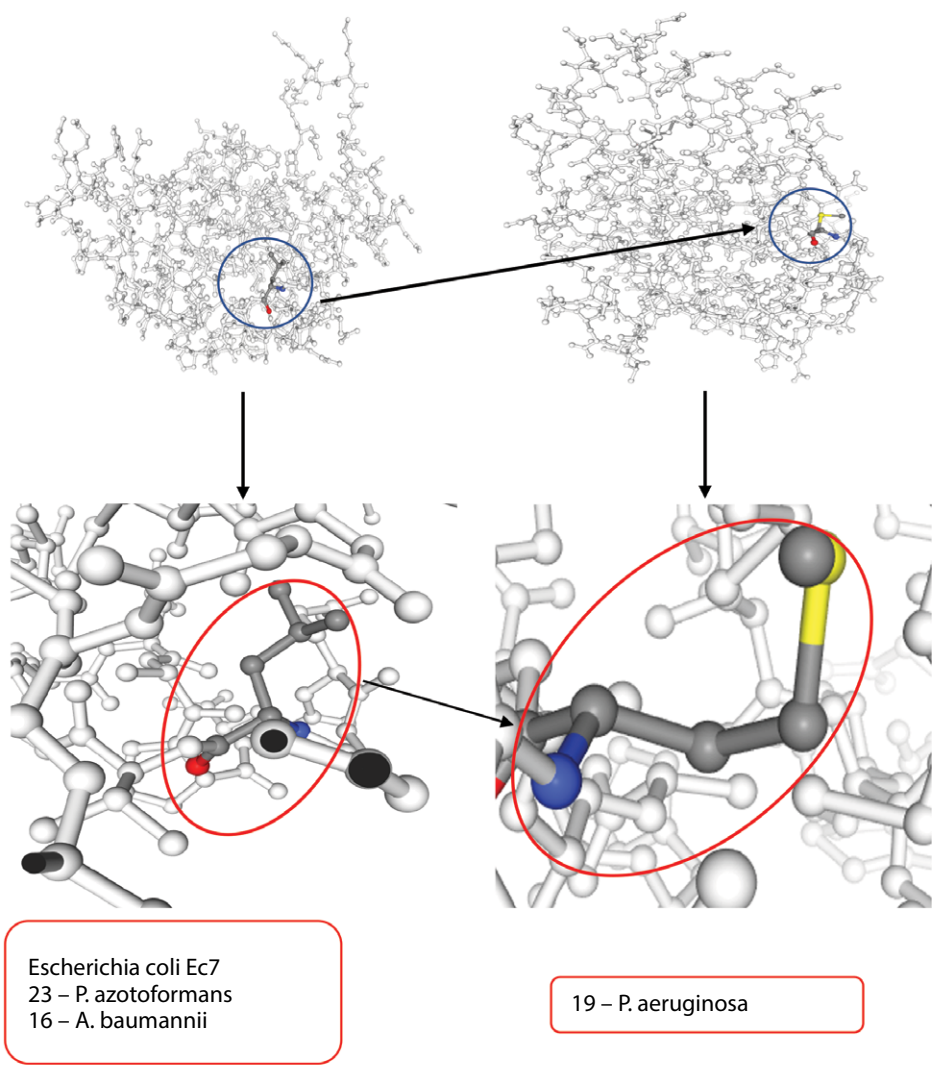


Fig. 11. Three-dimensional shapes of bla_{NDM-1} alleles by Swiss-Model program NDM-1 protein of Escherichia coli Ec7, 23 – P. azotoformans and 16 – A. baumannii isolate comparing with NDM-1 protein of No. 19 – P. aeruginosa mutated by methionine instated of lysine was changed in the shape

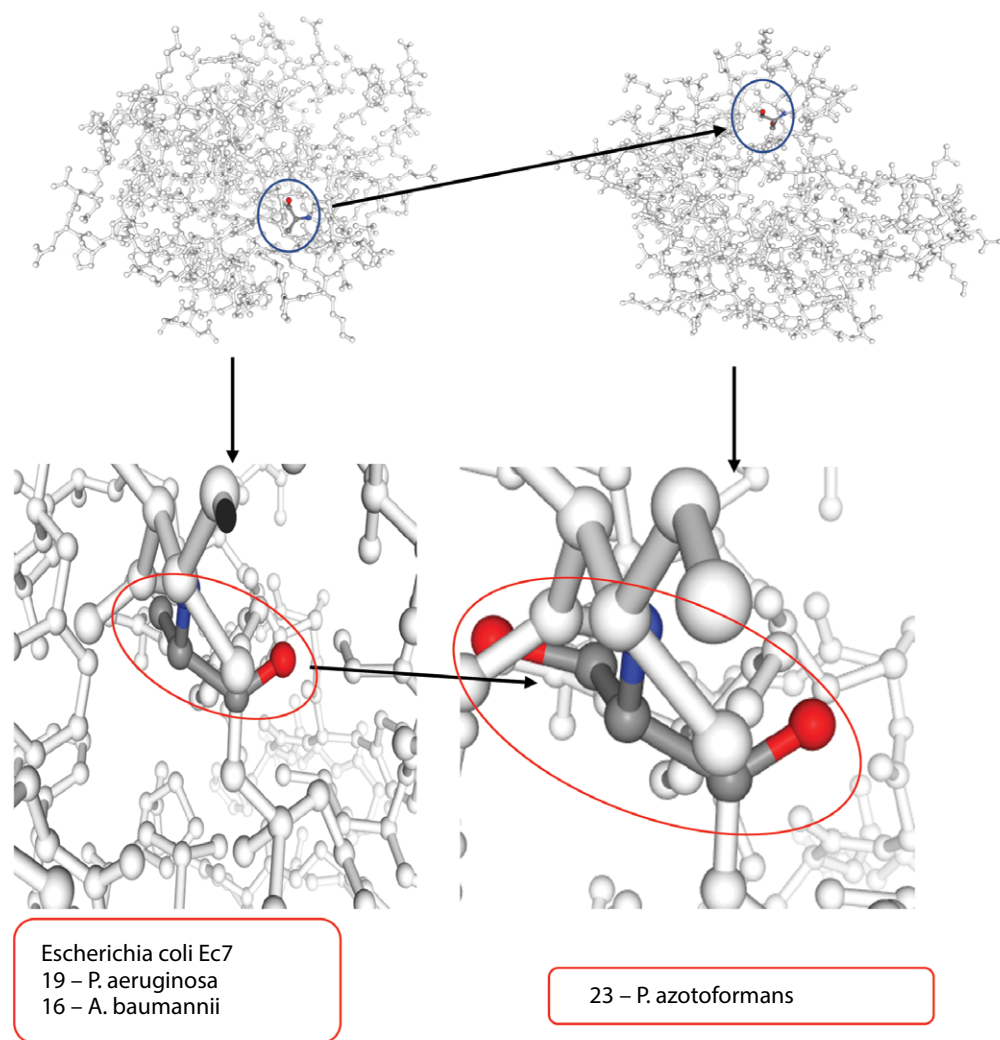


Fig. 12. Three-dimensional shapes of bla_{NDM-1} alleles by Swiss-Model program NDM-1 protein of Escherichia coli Ec7, 19 – P. aeruginosa and 16 – A. baumannii isolate, and NDM-1 protein of No. 23 – P. azotoformans mutated by serine instated of arginine was changed in the shape

■ CONCLUSIONS

The distribution of the same strains of *P. aeruginosa* among individuals indicating the ability of this strain for transmission and Some mutations were active because it changing the amino acid following the protein structure resulting a difference in antibiotic susceptibility.

■ REFERENCES

1. Mohammed MH, Abd Al-Abbas MJ. The Effect of Antibiotics and Shampoo on Different Bacterial Species Isolated from Healthy and Diseased Scalp of Humans. *Ann.* 2022;65(1):2107–2122.
2. Sharma A, Lee S, Park YS. Molecular typing tools for identifying and characterizing lactic acid bacteria: a review. *Food science and biotechnology.* 2020;29:1301–18.
3. Aalaa'A C, Abd Al-Abbas MJ. PCR-RFLP by Alul for coa gene of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) isolated from burn wounds, pneumonia and otitis media. *Gene Reports.* 2019;15:100390.
4. Brunton LL, Knollmann BC, Hilal-Dandan R, editors. Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. New York, NY, USA: McGraw-Hill Education; 2018. <https://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=2189§ionid=165936845>
5. Aurilio C, Sansone P, Barbarisi M, et al. Mechanisms of action of carbapenem resistance. *Antibiotics.* 2022;11(3):421.
6. Carcione D, Siracusa C, Sulejmani A, et al. Old and new beta-lactamase inhibitors: molecular structure, mechanism of action, and clinical use. *Antibiotics.* 2021;10(8):995.
7. Urban-Chmiel R, Marek A, Stępień-Pyśniak D, et al. Antibiotic resistance in bacteria – A review. *Antibiotics.* 2022;11(8):1079.
8. Clark DP, Pazdernik NJ, McGehee MR. Chapter 29 – Molecular Evolution. *Molecular biology.* 3rd ed. Amsterdam: Elsevier Inc. 2019:925–69.
9. Caswell BT, Summers TJ, Licup GL, Cantu DC. Mutation Space of Spatially Conserved Amino Acid Sites in Proteins. *ACS omega.* 2023;8(27):24302–10.
10. Nielsen HB, Almeida M, Juncker AS, et al. Identification and assembly of genomes and genetic elements in complex metagenomic samples without using reference genomes. *Nature biotechnology.* 2014;32(8):822–8.
11. Garcia-Vallvé S, Puigbo PE. DendroUPGMA: a dendrogram construction utility. *Universitat Rovira i Virgili.* 2009:1–4.
12. Olorunfemi BO, Onasanya AA, Adetuyi CF. Genetic variation and relationship in *Staphylococcus aureus* isolates from human and food samples using random amplified polymorphic DNAs. *African Journal of Biotechnology.* 2005;4(7):611–4.
13. Chansiripornchai N, Ramasoota P, Bangtrakulnonth A, et al. Application of randomly amplified polymorphic DNA (RAPD) analysis for typing avian *Salmonella enterica* subsp. *enterica*. *FEMS Immunology & Medical Microbiology.* 2000;29(3):221–5.
14. Dautle MP, Ulrich RL, Hughes TA. Typing and subtyping of 83 clinical isolates purified from surgically implanted silicone feeding tubes by random amplified polymorphic DNA amplification. *Journal of clinical microbiology.* 2002;40(2):414–21.
15. Ameen IA, Okab HF. Phyto-activity of *Syzygium aromaticum* extract against pathogenic bacteria isolated from chronic tonsillitis patients. *Romanian J Infectious Diseases/Revista Romana de de Boli Infectioase.* 2024;127(1):1–6.
16. Mahdi Alhamdani RJ, Al-Luaibi YY. Detection of ExoA, Nan1 Genes, the Biofilm Production with the Effect of Oyster Shell and Two Plant Extracts on *Pseudomonas aeruginosa* Isolated from Burn patient and their Surrounding Environment. *Systematic Reviews in Pharmacy.* 2020;11(12):1–8.
17. Emamalipour M, Seidi K, Zununi Vahed S, et al. Horizontal gene transfer: from evolutionary flexibility to disease progression. *Frontiers in cell and developmental biology.* 2020;8:229.
18. Zankari E, Allesøe R, Joensen KG, et al. PointFinder: a novel web tool for WGS-based detection of antimicrobial resistance associated with chromosomal point mutations in bacterial pathogens. *Journal of antimicrobial chemotherapy.* 2017;72(10):2764–8.

<https://doi.org/10.34883/PI.2025.14.3.035>
УДК 616.9-053.2



Сергиенко Е.Н.

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Менингококковый сепсис у детей: предикторы неблагоприятного исхода

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 11.07.2025

Принята: 08.09.2025

Контакты: serhiyenka@yandex.com

Резюме

Менингококковая инфекция представляет собой значительную клиническую проблему и ассоциируется с высокой вероятностью тяжелых осложнений и летального исхода. Летальность составляет около 10–15% и зависит от клинической формы инфекции: при менингококцемии (менингококковый сепсис) летальность может достигать 40%, особенно при развитии септического шока. Большинство смертей происходит в первые 24 часа, нередко до начала оказания специализированной помощи.

Цель. На основании клинико-лабораторного анализа установить возможные предикторы неблагоприятного течения менингококкового сепсиса у детей.

Материалы и методы. Было проанализировано 99 карт стационарных пациентов, которые находились на лечении в УЗ «Городская детская инфекционная клиническая больница» г. Минска с 2009 по 2023 г. с клиническим диагнозом «менингококцемия» (менингококковый сепсис). Было сформировано три группы пациентов, различающихся по наличию септического шока (СШ) и исходу заболевания: группа 1 – пациенты без септического шока (n=52); группа 2 – пациенты с септическим шоком (n=47); группа 3 – пациенты с септическим шоком, выжившие (n=37).

Результаты. Основные симптомы менингококцемии (лихорадка и сыпь) наблюдались во всех сравниваемых группах, но длительность лихорадки была больше у пациентов с СШ. Некрозы кожи и вторичный сепсис чаще встречались у пациентов с СШ и ассоциировались с неблагоприятным исходом. Синдром Уотерхауса – Фридериксена был связан с летальным исходом.

Выводы. В целом результаты исследования подчеркивают, что наличие СШ и синдрома Уотерхауса – Фридериксена у пациентов с менингококковым сепсисом является фактором, значительно ухудшающим прогноз и увеличивающим риск летального исхода.

Ключевые слова: генерализованные формы, менингококковый сепсис, дети, менингококцемия, некрозы, синдром Уотерхауса – Фридериксена

Serhiyenka E.
Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Meningococcal Sepsis in Children: Predictors of Adverse Outcome

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 11.07.2025

Accepted: 08.09.2025

Contacts: serhiyenka@yandex.com

Abstract

Meningococcal infection is a significant clinical problem and is associated with a high probability of severe complications and death. Mortality is about 10–15% and depends on the clinical form of infection: in meningococcemia (meningococcal sepsis), mortality can reach 40%, especially with the development of septic shock. Most deaths occur in the first 24 hours, often before the start of specialized care.

Purpose. To establish possible predictors of an unfavorable course of meningococcal sepsis in children based on clinical and laboratory analysis.

Materials and methods. We analyzed 99 inpatient records who were treated at the City Children's Infectious Diseases Clinical Hospital of Minsk from 2009 to 2023. with a clinical diagnosis of meningococcemia (meningococcal sepsis). Three groups of patients were formed, differing in the presence of septic shock (SS) and the outcome of the disease: group 1 – patients without septic shock (n=52); group 2 – patients with septic shock (n=47); group 3 – patients with septic shock, survived (n=37).

Results. The main symptoms of meningococcemia (fever and rash) were observed in all compared groups, but the duration of fever was longer in patients with SS. Skin necrosis and secondary sepsis were more common in patients with SS and were associated with an unfavorable outcome. Waterhouse – Friderichsen syndrome was associated with a fatal outcome.

Conclusion. In general, the results of the study emphasize that the presence of SS and Waterhouse-Friderichsen syndrome in patients with meningococcal sepsis is a factor that significantly worsens the prognosis and increases the risk of the death.

Keywords: generalized forms, meningococcal sepsis, children, meningococcemia, necrosis, Waterhouse – Friderichsen syndrome

■ ВВЕДЕНИЕ

Менингококковая инфекция на сегодняшний день относится к разряду вакциноуправляемых инфекций, при этом не утратила своей актуальности. *Neisseria meningitidis* достаточно часто вызывает локализованные формы инфекции (носительство и назофарингит), но может вызывать опасные для жизни менингит и сепсис (генерализованные формы инфекции). *N. meningitidis* подразделяется на 12 определенных серогрупп, но большинство случаев генерализованных форм менингококковой инфекции (ГФМИ) во всем мире связаны только с шестью серогруппами: А, В, С,

W, X и Y [1, 2]. ГФМИ являются серьезной проблемой для общественного здравоохранения во всем мире, связанной прежде всего с высокими показателями летальности и тяжестью отдаленных последствий у выздоровевших пациентов. ГФМИ могут протекать как эндемическое заболевание со спорадическими случаями или как эпидемия со вспышками. Риск развития ГФМИ подвержены все возрастные группы, но особенно уязвимы дети первых 2 лет жизни и подростки. Наиболее распространенными клиническими проявлениями ГФМИ являются менингит и септицемия, хотя в некоторых случаях наблюдаются оба клинических проявления. Ранняя диагностика менингококковой инфекции у детей важна для назначения системной антибиотикотерапии, хотя вакцинация остается лучшим способом борьбы с менингококковой инфекцией.

До 10–15% случаев генерализованных форм менингококковой инфекции заканчиваются неблагоприятно с летальным исходом. При этом 10–20% выживших имеют тяжелые осложнения в виде неврологических, зрительных или слуховых нарушений, ампутаций конечностей, некрозов на коже, судорог и т. д. [2, 3].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

На основании клинико-лабораторного анализа установить возможные предикторы неблагоприятного течения менингококкового сепсиса у детей.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для достижения поставленной цели было проанализировано 99 карт стационарных пациентов, которые находились на лечении в УЗ «Городская детская инфекционная клиническая больница» г. Минска с 2009 по 2023 г. с клиническим диагнозом «менингококцемия» (менингококковый сепсис). Медиана возраста составила 15 (7–31) месяцев. Мальчиков было 49% и девочек 51%.

Статистический анализ выполнен на персональном компьютере с использованием коммерческого пакета программ Microsoft Excel XP и Statistica 10.0. Интерпретация полученных результатов осуществлялась путем определения их статистической значимости и оценки достоверности. Описательная статистика качественных признаков представлена в виде относительных частот, а количественных признаков – в формате: медиана (Me) и интерквартильный размах (Q25–Q75) в связи с ненормальным распределением признаков. Сопоставление частоты появления качественных признаков основывалось на сравнении эмпирических распределений с помощью критерия χ^2 с поправкой Йейтса. Достоверность различий между статистическими величинами определялась с использованием непараметрического критерия Манна – Уитни (U). Различия считались достоверными при $p < 0,05$. Для проверки статистическими методами предположения о влиянии события на развитие исхода была составлена четырехпольная таблица сопряженности и рассчитаны следующие показатели: частота события в группах (риска и сравнения) и ее 95%-ный доверительный интервал (ДИ), шансы в группах, отношение шансов, относительный риск и его 95% ДИ, абсолютное увеличение риска (атрибутивный риск) и его 95% ДИ, показатель NNT (number needed to treat).

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Из 99 лабораторно подтвержденных случаев менингококкового сепсиса *Neisseria meningitidis* была идентифицирована в 48 случаях (48,5%). Среди идентифицированных штаммов преобладала группа В (77%), за ней следовали группа С (16,7%) и группы Y/W135 (6,3%). Практически у каждого второго пациента (47%) развивался септический шок (СШ). Наличие фонового заболевания отмечено в 4% случаев (ВПС, порок развития головного мозга, тетрапарез, эктопия тимуса), что коррелирует с литературными данными.

Наличие лихорадки отмечено у всех пациентов, причем в 99% случаев фебрильной. Медианы максимального значения лихорадки и длительности составили 39 (39–39,8) °C и 3 (2–5) дня. Наличие сыпи было отмечено у всех пациентов: в 97% случаев сыпь носила петехиальный или геморрагический характер, кроме того, у 32,3% пациентов имелись элементы пятнистой или пятнисто-папулезной сыпи. Сыпь локализовалась по всему телу в 68,7% случаев, на туловище и конечностях – 16,2% и только на конечностях – в 15,1%. У 22,2% пациентов имелись некрозы на коже. В 9,1% случаев отмечено наличие респираторных проявлений (кашель, ринит), рвота была практически у каждого второго пациента (50,5%), в 9,1% случаев – головная боль.

Состояние при поступлении в отделение анестезиологии и реанимации (ОАиР) было тяжелым у 62,6% пациентов, крайне тяжелым – у 31,3% и терминальным – у 6,1%. У 10 пациентов (10,1%) тяжесть состояния была обусловлена развитием синдрома Уотерхауса – Фридериксена. При оценке органной недостаточности по шкалам медиана составила: Pelod – 5 (4–9), pSofa – 5 (3–10), Phoenix – 3 (2–7), Prism – 8 (3–13).

В большинстве случаев (61,6%) клиническими формами были менингококцемия (МКЦ) и поражение ЦНС (в виде менингита или менингоэнцефалита). В 24,3% МКЦ наблюдалась изолированно. На фоне МКЦ регистрировались другие, более редкие формы менингококковой инфекции: в 11,1% – пневмония и в 3% – артрит.

Для выявления факторов, предсказывающих более тяжелое течение менингококковой инфекции, было сформировано три группы пациентов, различающихся по наличию СШ и исходу заболевания: группа 1 – пациенты без септического шока (n=52); группа 2 – пациенты с септическим шоком (n=47); группа 3 – пациенты с септическим шоком, выжившие (n=37). Возраст и пол пациентов в этих группах были сопоставимы.

Сравнительный анализ показал (табл. 1), что основные симптомы менингококцемии наблюдались во всех группах без значительных различий, среди них – фебрильная лихорадка (в 98,1%, 100% и 100% соответственно) и сыпь (в 100%), которая обычно появлялась в первые сутки болезни. Медианы максимального значения лихорадки не отличались, но длительность болезни была значительно ($p<0,001$) выше во второй и третьей группах пациентов с СШ (2,5 (2–3) дня против 5 (3–9) дней и 5,5 (3–10) дня соответственно). Сыпь в большинстве случаев была геморрагического (петехиального) характера (в 94,2%, 100% и 100% соответственно). Однако в группе пациентов без СШ в 40,4% случаев наблюдалась пятнистая или пятнисто-папулезная сыпь, что встречалось чаще, чем в группах пациентов с СШ (23,4% и 21,6% соответственно). Сыпь чаще всего локализовалась по всему телу (59,6%, 78,7% и 73% соответственно). У каждого третьего пациента (31,9%) с СШ наблюдались некрозы на коже, что было значительно чаще ($p<0,05$), чем в группе пациентов без СШ (13,5%).



Таблица 1
Клиническая характеристика пациентов с менингококковым сепсисом в группах
Table 1
Clinical characteristics of patients with meningococcal sepsis in groups

Параметр	1-я группа (n=52)	2-я группа (n=47)	3-я группа (n=37)
Фоновое заболевание, абс./%	1/1,9	3/6,4	3/8,1
Вторичный сепсис	0	7/14,9*	6/16,2**
Лихорадка, абс./%: – субфебрильная – фебрильная	52/100 1/1,9 51/98,1	47/100 0 47/100	37/100 0 37/100
Температура тела, °C, Ме (Q25-Q75)	39 (39–39,7)	39,3 (39–39,9)	39,2 (38,8–39,7)
Длительность лихорадки, Ме (Q25-Q75)	2,5 (2–3)	5 (3–9)*	5,5 (3–10)**
Сыпь, абс./%: – петехиальная/геморрагическая – пятнистая/пятнисто-папулезная	52/100 49/94,2 21/40,4	47/100 47/100 11/23,4	37/100 37/100 8/21,6
Некрозы, абс./%	7/13,5	15/31,9*	10/27
Локализация сыпи, абс./%: – по всему телу – туловище, конечности – конечности	31/59,6 12/23,1 9/17,3	37/78,7 4/8,5 6/12,8	27/73 4/10,8 6/16,2
Респираторные симптомы (кашель, ринит), абс./%	5/9,6	4/8,5	2/5,4
Рвота, абс./%	27/51,9	23/48,9	20/54,1
Головная боль, абс./%	7/13,5	2/4,3	2/5,4
Состояние при поступлении, абс./%: – тяжелое – крайне тяжелое – терминальное	47/90,4 5/9,6 0	15/31,9* 26/55,3* 6/12,8*	15/40,5** 20/54,1** 2/5,4
Оценка органной недостаточности, Ме (Q25-Q75): – по шкале Pelod – по шкале pSofa – по шкале Phoenix – по шкале Prism	4 (3–4) 3 (2–4) 2 (2–3) 4 (2–7)	9 (7–12)* 10 (7–14)* 7 (5–10)* 13 (8–19)*	8 (7–10,5)** 8,5 (6,5–12)** 6 (4–7)** 10,5 (6,5–18)**
Клиническая форма, абс./%: – МКЦ – МКЦ + менингит/менингоэнцефалит – МКЦ + пневмония – МКЦ + менингит/менингоэнцефалит + пневмония – МКЦ + артрит – МКЦ + менингит/менингоэнцефалит + артрит	13/25 36/69,3 0 2/3,8 0 1/1,9	11/23,4 25/53,2 3/6,4 6/12,8 1/2,1 1/2,1	7/18,9 21/56,8 2/5,4 5/13,5 1/2,7 1/2,7
Синдром Уотерхауса – Фридериксена, абс./%	0	10/21,3*	3/8,1
Исход, абс./%: – выздоровление – улучшение – перевод в другие стационары – летальный	21/40,4 30/57,7 1/1,9 0	6/12,8* 27/57,4 4/8,5 10/21,3*	6/16,2** 27/73 4/10,8 0

Примечания: * статистически значимые различия в группах 1 и 2, ** статистически значимые различия в группах 1 и 3.

При этом в группе пациентов с СШ без летальных исходов данный показатель был в 2 раза выше, чем в группе без СШ (27% против 13,5%, $p > 0,05$), что позволяет предположить, что наличие некрозов является неблагоприятным фактором исхода менингококкового сепсиса.

При поступлении в ОАиР пациенты с СШ значительно чаще ($p < 0,001$) находились в крайне тяжелом или терминальном состоянии, что подтверждается более высокими медианными значениями по шкалам Pelod, pSofa, Phoenix и Prism. В структуре клинических форм менингококковой инфекции МКЦ в изолированной форме встречалась в 18,9–25% случаев. Наиболее распространенными были сочетанные формы, включающие МКЦ в сочетании с менингитом или менингоэнцефалитом (53,2–69,3%). Наличие сопутствующих заболеваний отмечалось у 1,9% (в первой группе) до 8,1% (в третьей группе) пациентов. Развитие вторичного сепсиса наблюдалось значительно чаще ($p < 0,05$) во второй (14,9%) и третьей (16,2%) группах по сравнению с группой пациентов без СШ.

Так же, как и наличие некрозов, развитие синдрома Уотерхауса – Фридериксена являлось неблагоприятным прогностическим фактором при менингококковом сепсисе. Синдром Уотерхауса – Фридериксена не был зарегистрирован ни у одного пациента без СШ. В группе пациентов с СШ частота этого синдрома была в 2,5 раза выше, чем в группе с СШ, но без летального исхода (21,3% против 8,1%, $p < 0,01$). Выздоровление чаще наблюдалось в группе пациентов без СШ (40,4% против 12,5% и 16,2% соответственно). Летальный исход зафиксирован у каждого пятого пациента с СШ (21,3%).

Учитывая предыдущие наблюдения о негативном влиянии некрозов и синдрома Уотерхауса – Фридериксена на течение сепсиса, было проведено исследование для оценки их влияния на летальность при менингококковом сепсисе (табл. 2). Были сформированы две группы: группа риска (пациенты с СШ и летальным исходом, имеющие некрозы или синдром Уотерхауса – Фридериксена) и группа сравнения (пациенты с СШ и благоприятным исходом, имеющие некрозы или синдром Уотерхауса – Фридериксена). Результаты показали, что наличие синдрома Уотерхауса – Фридериксена увеличивает шансы неблагоприятного исхода (летального) в 8,6 раза ($p < 0,01$). У пациентов с СШ и синдромом Уотерхауса – Фридериксена шансы на летальный исход составляют примерно 0,7 (1 : 1,4), в то время как у пациентов без синдрома Уотерхауса – Фридериксена – значительно ниже (приблизительно 1 : 12). Показатель NNT указывает на то, что летальный исход вероятен почти у каждого второго пациента с менингококковым сепсисом, СШ и синдромом Уотерхауса – Фридериксена. В отношении некрозов статистически значимой связи с летальным исходом не обнаружено ($p > 0,05$), что подтверждается относительным риском 2,133 и 95%-ным доверительным интервалом (0,726–6,265), включающим 1.

В табл. 3 представлены результаты сравнительного анализа лабораторных показателей, многие из которых существенно различались между первой и второй группами, однако при сравнении первой группы (без синдрома шока) с третьей (с синдромом шока и благоприятным исходом) различия в медианах некоторых показателей (СОЭ, общий белок, креатинин, АСТ, лактат, фибриноген А) нивелировались. Вероятной причиной этого является выраженная органная недостаточность и тем самым более тяжелое течение у пациентов с синдромом шока, особенно у тех, кто не выжил.



Таблица 2
Значения расчетных показателей в группах риска и сравнения
Table 2
Values of calculated indicators in risk groups and comparisons

	Наличие синдрома Уотерхауса – Фридериксена	Наличие некрозов
Шансы в группе риска	0,7	0,5
Шансы в группе сравнения	0,081	0,27
OR; 95% ДИ	26,44 (4,392–159,218)	2,7 (0,642–11,354)
p	0,00017	0,087
Относительный риск (95% ДИ)	8,633 (2,711–27,489)	2,133 (0,726–6,265)
NNT	1,616	5,647

Таблица 3
Значения лабораторных показателей пациентов с менингококковым сепсисом в сравниваемых группах с СШ и без СШ, n/Me (Q25-Q75)
Table 3
Values of laboratory parameters of patients with meningococcal sepsis in the compared groups with and without SS, n/Me (Q25-Q75)

Лабораторный показатель	1-я группа (n=52)	2-я группа (n=47)	3-я группа (n=37)
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	52/ 15,5 (9,2–21,8)	45/ 7,8 (4,3–12,3)*	35/ 9,9 (5,3–15,3)**
Гемоглобин, г/л	52/ 119 (109–130)	45/ 107 (88–119)*	35/ 106 (90–119)**
Эритроциты, 10 ¹² /л	52/ 4,3 (4–4,7)	45/ 4,1 (3,1–4,4)*	35/ 4,1 (3,4–4,3)**
Нейтрофилы, 10 ⁹ /л	52/ 8,1 (3,9–14,8)	44/ 3 (1,1–6,3)*	34/ 4,8 (2,1–8,4)**
Лимфоциты, 10 ⁹ /л	52/ 1,8 (1,3–3,3)	44/ 2 (1,3–3)	34/ 2,3 (1,3–3,6)
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	52/ 221,5 (167,5–317)	45/ 120 (59–220)*	35/ 158 (75–227)**
СОЭ, мм/час	51/ 14 (8–30)	45/ 7 (4–20)*	35/ 10 (5–21)
Белок, г/л	50/ 62,2 (56,4–66)	44/ 51,7 (44,8–57,4)*	35/ 53 (45–60,1)
Мочевина, ммоль/л	52/ 4,3 (3,4–6)	44/ 5,9 (4,2–8,5)*	35/ 5,8 (4–8,7)**
Креатинин, мкмоль/л	50/ 42,5 (36–54)	44/ 53,1 (42–78)*	35/ 50 (40–73)
Билирубин, мкмоль/л	49/ 10 (7,8–17,8)	44/ 9,7 (7,4–13,9)	35/ 10,1 (7,9–16,6)
АЛТ, Е/л	49/ 20 (16–31)	44/ 25,8 (18,3–37,4)	35/ 25,6 (18–36)
АСТ, Е/л	47/ 37 (30–46)	43/ 43,4 (35–64)*	34/ 39,3 (33,6–52)
ЛДГ, Е/л	30/ 508,5 (410–606)	29/ 492 (360–675)	22/ 500,4 (340,6–675)
КФК, Е/л	29/ 104 (71–196)	26/ 129 (77,4–244)	20/ 119,5 (69–243,5)

Окончание таблицы 3

КК-МВ, Е/л	26/ 26,8 (22–41)	28/ 36,3 (21,7–53)	22/ 33,9 (19,9–48,7)
Лактат, ммоль/л	32/ 3,3 (2,2–4,3)	28/ 5,3 (2,9–6,9)*	21/ 3,6 (2,8–5,5)
СРБ, мг/л	46/ 124 (66–189)	42/ 96 (56–131,2)	33/ 101,9 (85–164)
ПКТ, нг/мл	10/ 15,6 (9,9–23,2)	13/ 100 (53,1–100)*	10/ 72,6 (46,2–100)**
АЧТВ, сек.	47/ 35,8 (31–39,1)	40/ 47,6 (33,3–58)*	33/ 42,8 (32,4–55)**
Фибриноген А, г/л	47/ 4,9 (4–6)	40/ 3,6 (2–4,5)*	33/ 4 (2,7–5,3)
МНО	39/ 1,4 (1,2–1,7)	34/ 2 (1,4–2,5)*	29/ 1,9 (1,4–2,5)**
ПТИ	49/ 0,71 (0,62–0,81)	40/ 0,53 (0,43–0,71)*	33/ 0,57 (0,47–0,71)**

Примечания: * статистически значимые различия в группах 1 и 2, ** статистически значимые различия в группах 1 и 3.

■ **ВЫВОДЫ**

На основании анализа клинических и лабораторных данных можно сделать следующие заключения:

1. Менингококковый сепсис развивается преимущественно у детей в возрасте до 2 лет (медиана возраста составила 15 (7–31) месяцев), при этом у половины из них (47%) развивается септический шок.
2. В 48,5% лабораторно подтвержденных случаев менингококкового сепсиса был типирован менингококк. Среди идентифицированных штаммов преобладает группа В (77%), за ней следуют группы С (16,7%) и Y/W135 (6,3%).
3. Как подтверждают литературные данные и результаты нашего исследования, менингококковая инфекция в большинстве случаев (96%) развивается у ранее здоровых детей. Этот факт подчеркивает важность специфической профилактики менингококковой инфекции у детей раннего возраста, независимо от наличия сопутствующих заболеваний.
4. Основными клиническими проявлениями менингококкового сепсиса являются: фебрильная лихорадка (99% случаев), с медианой максимальной температуры 39 (39–39,8) °С и продолжительностью 3 (2–5) дня, а также петехиальная или геморрагическая сыпь (97%). Сыпь чаще всего распространена по всему телу (68,7%), и у каждого четвертого пациента (15,1%) развиваются некрозы. В большинстве случаев (61,6%) менингококковый сепсис сопровождается поражением центральной нервной системы (в форме менингита или менингоэнцефалита), в четверти случаев (24,3%) протекает изолированно.
5. У пациентов с менингококковым сепсисом и СШ наблюдались значительно более тяжелое течение заболевания и худшие исходы по сравнению с пациентами без СШ: в группе с СШ значительно чаще развивался вторичный сепсис (14,9% случаев), некрозы (примерно у трети пациентов) и синдром Уотерхауса – Фридериксена (примерно у каждого пятого), $p < 0,05$. В группе без СШ эти осложнения не наблюдались (вторичный сепсис и синдром Уотерхауса – Фридериксена) или встречались значительно реже (некрозы). При поступлении в ОАиР пациенты

с СШ значительно чаще находились в крайне тяжелом или терминальном состоянии, $p < 0,001$. Это подтверждалось и более высокими медианными значениями по шкалам оценки тяжести состояния (Pelod, pSofa, Phoenix, Prism), $p < 0,05$. Наличие синдрома Уотерхауса – Фридериксена у пациентов с менингококковым сепсисом и СШ увеличивало шансы летального исхода в 8,6 раза ($p < 0,01$). Практически каждый второй пациент с СШ и синдромом Уотерхауса – Фридериксена умирал. В группе без СШ выздоровление или улучшение состояния наблюдалось значительно чаще (98,1%), чем в группе с СШ (70,2%). Летальный исход в группе с СШ наступал значительно чаще (21,3%), чем в группе без СШ (0%), $p < 0,05$.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Nuttens C., Findlow J., Balmer P., et al. Evolution of invasive meningococcal disease epidemiology in Europe, 2008 to 2017. *Eurosurveillance*. 2022;27(3):2002075. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2022.27.3.2002075
2. Fedorova I., Sergienko E., Romanova O., et al. Meningococcal infection in the Republic of Belarus: from «harmless» carrier to sepsis. *Clinical infectology and parasitology*. 2022;11(3):181–191. (in Russian)
3. Registers of the Center for Expertise and Testing in Healthcare. Accessed 18.06.2025.



Комарова Ю.А.¹ ✉, Соловей Н.В.¹, Карпов И.А.²

¹ Городская клиническая инфекционная больница, Минск, Беларусь

² Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Ранняя диагностика герпетического менингоэнцефалита как актуальная проблема современного практического здравоохранения

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: идея написания статьи, обзор литературы, сбор материала, обработка, написание текста – Комарова Ю.А.; обзор литературы, сбор материала, обработка, редактирование, написание текста – Соловей Н.В.; окончательное одобрение варианта статьи для опубликования – Карпов И.А.

Подана: 10.09.2025

Принята: 15.09.2025

Контакты: komar-yulya@yandex.ru

Резюме

Герпетический менингоэнцефалит – тяжелое, часто инвалидизирующее заболевание, которое нередко заканчивается летальным исходом при отсутствии своевременно начатого правильного лечения. Возможно, по причине низкой настороженности среди врачей диагноз «энцефалит» зачастую ставится с опозданием. В трудностях постановки диагноза играет роль и тот факт, что на ранних этапах заболевания симптомы могут быть неспецифичными. В клинической практике такие симптомы, как появление у пациента судорог, очагового неврологического дефицита, нарушение уровня сознания, аномальное поведение, не всегда сопровождаются включением диагноза «менингоэнцефалит» в спектр дифференцируемых заболеваний. В статье сделан акцент на то, как заподозрить патологию в начале заболевания. Ключом к диагностике герпетического энцефалита является комплексный подход, включающий в себя сочетание клинической оценки, анализа цереброспинальной жидкости, нейровизуализации и ПЦР-тестирования. В статье также освещаются вопросы о роли серологического исследования и возможных ошибках при попытке выставить диагноз герпетического энцефалита только по результатам МРТ головного мозга.

Ключевые слова: герпетический менингоэнцефалит, ранняя диагностика, люмбальная пункция, нейровизуализация, ПЦР

Kamarova Y.¹ ✉, Salavei M.¹, Karpov I.²¹ City Clinical Infectious Diseases Hospital, Minsk, Belarus² Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Early Diagnosis of Herpetic Meningoencephalitis as an Urgent Problem in Modern Practical Healthcare

Conflict of interest: nothing to declare.**Authors' contribution:** idea for writing an article, literature review, collection of material, processing, writing the text – Kamarova Y.; literature review, collection of material, processing, editing, writing the text – Salavei M.; final approval of the article version for publication – Karpov I.

Submitted: 10.09.2025

Accepted: 15.09.2025

Contacts: komar-yulya@yandex.ru

Abstract

Herpetic meningoencephalitis is a severe, often disabling disease that often ends in death if proper treatment is not started in a timely manner. Perhaps due to low alertness among doctors, the diagnosis of encephalitis is often made late. The fact that symptoms may be non-specific at early stages of the disease also plays role in the difficulties of diagnosis. In clinical practice, symptoms such as the appearance of seizures, focal neurological deficit, impaired level of consciousness, abnormal behavior are not always accompanied by the inclusion of the diagnosis of "meningoencephalitis" in the spectrum of differentiated diseases. The article focuses on how to suspect pathology at the onset of the disease. The key to diagnosing herpes encephalitis is a comprehensive approach that includes a combination of clinical assessment, cerebrospinal fluid analysis, neuroimaging and PCR testing. The article also highlights the role of serological testing and possible errors when trying to diagnose herpes encephalitis based only on the results of MRI of the brain.

Keywords: herpes meningoencephalitis, early diagnosis, lumbar puncture, neuroimaging, PCR

Менингоэнцефалит определяется наличием воспалительного процесса мозговых оболочек (преимущественно мягкой и паутинной) и вещества головного мозга в сочетании с клиническими проявлениями неврологической дисфункции и может быть следствием инфекционных, постинфекционных и неинфекционных причин [1, 2]. Этиологический фактор удается выявить менее чем в 50% случаев, отчасти из-за отсутствия консенсуса в отношении определений случаев и стандартизированных диагностических подходов [2]. В структуре установленных причин заболевания инфекция составляет примерно 50% случаев и является наиболее часто выявляемой этиологической категорией энцефалита [3].

Согласно результатам многочисленных эпидемиологических исследований, в том числе выполненных в последние годы, наиболее распространенная причина спорадического энцефалита – вирус простого герпеса 1-го типа (ВПГ-1) [4]. Данная нозологическая форма имеет частоту 2–4 случая на 1 млн населения в год, однако заболеваемость может варьировать в зависимости от региона [5]. Герпетический

энцефалит встречается во всех возрастных группах, однако на возраст от 6 месяцев до 20 лет и старше 50 лет приходится до половины всех случаев заболевания [5].

Герпетические инфекции известны со времен Древней Греции. Слово «герпес» переводится как «ползущий». Относится к герпетическим поражениям кожи. Гудпасчер и другие исследователи еще в 1929 г. опубликовали данные, что материал из герпетических поражений губ и гениталий вызывает энцефалит при попадании в скарифицированную роговлицу или кожу кроликов [6]. В 1920-х гг. комиссия Мэтьюсона была одной из первых, кто предположил, что ВПГ вызывает энцефалит у людей [7]. Первый отчет о педиатрическом случае ВПГ-энцефалита был опубликован в 1941 г. [8]. Первый случай у взрослого человека, 25-летнего мужчины, с головной болью, лихорадкой, афазией и расширением левого зрачка был зарегистрирован в 1944 г. [9]. При патологоанатомическом исследовании в левой височной доле, среднем мозге и мосту у него были обнаружены многочисленные петехии и экхимозы с периваскулярными лимфоцитарными манжетками, выявлены внутриядерные включения и выделен вирус из головного мозга. Со времени этих первых сообщений достигнут значительный прогресс в понимании вопросов патофизиологии, диагностики и лечения ВПГ-энцефалита.

ВПГ-1 является одним из 8 вирусов герпеса человека (ВГЧ). Герпесвирусы – это крупные вирусы с двухцепочечной ДНК, которые хорошо адаптированы к заражению человека, после попадания в организм остаются в нем пожизненно преимущественно в состоянии латенции и легко передаются между людьми. Считается, что в течение жизни ВПГ-1 инфицируется 60–90% популяции [10]. Такая распространенная инфицированность не позволяет использовать серологические методы диагностики (определение IgG к возбудителю) для верификации потенциально ассоциированных с ним неврологических поражений – большинство пациентов будут иметь антитела к ВПГ вне зависимости от того, играет ли он роль в данной клинической ситуации или нет. Именно поэтому для верификации ВПГ-ассоциированных поражений нервной системы используют преимущественно прямые методы диагностики, прежде всего ПЦР цереброспинальной жидкости (ЦСЖ).

ВПГ первично проникает в организм через эпителий слизистых оболочек или микротравмы кожи, а затем посредством взаимодействия с гликозаминогликанами клеточной поверхности, такими как гепарансульфат [11], и молекулами клеточной адгезии, такими как нектин-1 [12, 13], вирус инфицирует окончания сенсорных нейронов и перемещается к их телу в ганглий посредством быстрого ретроградного аксонального транспорта [14, 15]. Механизмы, с помощью которых ВПГ может распространяться в ЦНС, неясны и остаются областью дискуссий. Наиболее вероятные пути включают ретроградный транспорт через обонятельный или тройничный нервы или гематогенную диссеминацию [13, 16, 17].

Вирусный тропизм к орбитофронтальной и мезиотемпоральной долям в большинстве случаев свидетельствует против гематогенной диссеминации. Экспериментальные данные на животных подтверждают передачу в ЦНС тройничным и/или обонятельным путями и позволяют предположить, что вирионы могут распространяться в контралатеральную височную долю через переднюю спайку [17].

Является ли ВПГ-энцефалит реактивацией латентного вируса или вызван первичной инфекцией, также является предметом споров; оба варианта возможны. Предполагаемые патогенетические механизмы включают реактивацию латентного ВПГ

в тройничных ганглиях с последующим распространением инфекции на височные и лобные доли, первичную инфекцию ЦНС или, возможно, реактивацию латентного вируса в самой паренхиме головного мозга [4]. По крайней мере в половине случаев штамм ВПГ, вызывающий энцефалит, отличается от штамма, вызывающего герпетические поражения кожи у того же пациента, что предполагает и возможность первичной инфекции ЦНС [18].

Ключом к раннему распознаванию и лечению ВПГ-энцефалита является знание синдрома менингоэнцефалита, который включает изменение психического статуса (обычно в течение 24 часов и более) в сочетании с клиническими и лабораторно-инструментальными признаками воспаления паренхимы головного мозга. Данные, предполагающие воспаление головного мозга, могут включать лихорадку, впервые возникшие фокальные или генерализованные судороги, очаговую неврологическую симптоматику, плеоцитоз спинномозговой жидкости (≥ 5 клеток/мкл), а также радиологические и/или нейрофизиологические отклонения (например, контрастируемые очаги при магнитно-резонансной томографии или отклонения, потенциально ассоциированные с энцефалитом, при электроэнцефалографии) [2]. Энцефалит следует отличать от энцефалопатии – более широкого понятия, которая также проявляется клинически дезориентацией, спутанностью сознания, поведенческими и другими когнитивными изменениями, но чаще возникает как следствие множества других невоспалительных поражений ЦНС.

На начальной стадии энцефалита у многих пациентов наблюдаются неспецифические (продромальные) симптомы, которые могут быть приняты за инфекцию верхних дыхательных путей или другую системную инфекцию. В большинстве случаев ВПГ-энцефалита затем проявляются классические признаки и симптомы энцефалита, которые без лечения прогрессируют в течение нескольких дней [19, 20]. Наиболее частые проявления включают энцефалопатию (с превалированием дезориентации, когнитивно-мнестических и поведенческих нарушений), лихорадку, судороги, головные боли, реже очаговый неврологический дефицит [4]. Хотя клинические особенности ВПГ-энцефалита хорошо описаны во многих крупных эпидемиологических исследованиях, данным проявлениям не хватает специфичности. В силу этого, а также, возможно, по причине отсутствия настороженности среди врачей и относительно редкой встречаемости диагноз «энцефалит» зачастую ставится с опозданием, что влияет на прогноз жизни и исход заболевания. Как следствие, поздняя госпитализация и задержка назначения этиотропной терапии при ВПГ-1-энцефалите являются ключевыми факторами, имеющими катастрофические последствия для пациентов: часто в исходе заболевания развивается стойкий грубый неврологический дефицит или даже возможен неблагоприятный исход.

Отдельно следует обратить внимание на особенности течения герпетического энцефалита у лиц пожилого возраста. Клиническая практика показывает, что для этой категории пациентов часто злоупотребляют диагнозами «дисциркуляторная энцефалопатия, декомпенсация», «прогрессирование дисциркуляторной энцефалопатии», «деменция», «энцефалопатия смешанного генеза» и т. д. Врача должно насторожить прежде всего остро развивающаяся и быстро прогрессирующая когнитивная дисфункция, дезориентация, поведенческие нарушения и т. д., при этом очень много информации о базовом нейropsychиатрическом статусе пожилого пациента можно получить, пообщавшись с его родственниками либо лицами, осуществляющими

уход. Для возрастных лиц описаны особенности течения герпетического энцефалита: подострое начало, превалирование прогрессирующих амнестических и когнитивных нарушений, нарушение поведения, сенсорная афазия, прогрессирующая спутанность сознания и синдром лобной доли (снижение самоконтроля, предвидения, творческой активности и спонтанных действий), прогрессирующая дизартрия + гиперсаливация [21]. В случае малейшего подозрения на острое потенциально излечимое органическое поражение ЦНС такой пациент нуждается в дополнительном обследовании на уровне стационара (минимально неврологическом осмотре, люмбальной пункции и нейровизуализации).

В практике УЗ «Городская клиническая инфекционная больница» г. Минска обращают на себя внимание частые расхождения диагнозов между направляющей организацией и окончательным диагнозом. Среди них нередко присутствуют следующие формулировки направительного диагноза, всегдастораживающие опытных клиницистов: «ОРВИ. Гипертермия», «ОРВИ. Судорожный синдром», «ОРВИ, тяжелое течение», «ОРЗ. Гипертоникоз» и др. Данные формулировки косвенно свидетельствуют, что клиническая картина заболевания изначально не укладывалась в рамки банальной острой респираторной инфекции, что и находит отражение во второй части таких диагнозов. В целом острые респираторные заболевания, за некоторым исключением: пандемические варианты гриппа и SARS-CoV-2, отдельные случаи гриппа на фоне эпидемических вспышек, не склонны протекать с развитием гипертермии, судорог, выраженной энцефалопатии и в целом в тяжелой форме. В процессе дальнейшего обследования таких пациентов нередко выявлялась нейроинфекция, в частности герпетический менингоэнцефалит, либо иная нозология (внебольничные пневмонии, сепсис, синдром стафилококкового или стрептококкового токсического шока и т. д.).

В целом следует помнить, что появление у пациента любых судорог, очагового неврологического дефицита, аномального поведения, потери либо спутанности сознания, дезориентации уже должно включать менингоэнцефалит в спектр дифференцируемых заболеваний. Наличие при этом лихорадочно-интоксикационного синдрома и/или синдрома внутричерепной гипертензии (головная боль, тошнота и рвота, гиперестезия) существенно повышает вероятность у пациента менингоэнцефалита и обязательно требует дальнейшего обследования в условиях стационара.

Проведение люмбальной пункции в данной ситуации имеет жизненно важное значение для того, чтобы отличить энцефалит от энцефалопатии и, следовательно, для назначения правильного лечения. Данная манипуляция легко выполнима практически в любых условиях (на уровне приемного отделения, в общесоматических и реанимационных отделениях), позволяет получить ЦСЖ для общеклинического (оценка клеточного состава, уровня белка, глюкозы, лактата и т. д.) и молекулярно-генетического исследования (ПЦР на ДНК ВПГ-1, 2, вируса варицелла-зостер и другие возбудители), культурального посева и микроскопии с различными окрасками. Нейровизуализация перед выполнением люмбальной пункции требуется, как правило, редко, обычно у пациентов с остро возникшим грубым очаговым неврологическим дефицитом (за исключением изолированных парезов черепных нервов), отеком дисков зрительного нерва, продолжающимися либо неконтролируемыми судорогами, уровнем сознания по ШКГ менее 12 баллов.

Необходимо учитывать, что ложноотрицательные результаты ПЦР ЦСЖ на ДНК ВПГ могут быть результатом более низкой вирусной нагрузки в первые 72 часа или из-за наличия крови в СМЖ, так как гемоглобин может влиять на результат ПЦР. Ложноотрицательный результат ПЦР также может быть связан с терапией ацикловиром, продолжающейся более 48 ч. Отрицательный результат ПЦР у пациента с высокой клинической вероятностью герпетического энцефалита, полученный в течение 3 дней с момента появления симптомов, следует повторить, чтобы окончательно определиться с диагнозом. В случае высокой вероятности герпетического энцефалита клинически, несмотря на первый отрицательный результат ПЦР ЦСЖ на ДНК ВПГ, рекомендуется продолжать терапию внутривенным ацикловиром и повторить люмбальную пункцию и ПЦР на ДНК ВПГ в течение последующих 3–7 дней [22].

Положительный результат ПЦР на ДНК ВПГ в крови, хотя и был зарегистрирован у новорожденных и иммунодефицитных пациентов с герпетическим энцефалитом, в целом не характерен для большинства случаев ВПГ-энцефалита [23]. Соответственно, положительный результат детекции генетического материала возбудителя в крови может быть полезным при невозможности быстро выполнить люмбальную пункцию у данной категории пациентов, но отрицательный результат ни в коей мере не исключает вероятность ВПГ-энцефалита и требует дополнительного ПЦР-исследования ЦСЖ.

Таким образом, подход к диагностике герпетического энцефалита включает в себя сочетание клинической оценки, анализа ЦСЖ, нейровизуализации и ПЦР-тестирования с акцентом на раннее и своевременное обнаружение вируса. Серологические исследования крови на антитела к ВПГ не имеют диагностической ценности при постановке диагноза «герпетический энцефалит» в связи с высокой распространенностью латентной инфекции в популяции.

Следует быть осторожными при попытке выставить диагноз герпетического энцефалита только по результатам МРТ головного мозга, особенно если ПЦР ЦСЖ была многократно отрицательной или не выполнялась вовсе. Схожие нейровизуализационные изменения, имитирующие герпетический энцефалит, могут быть при аутоиммунном лимбическом энцефалите [24] и глиобластоме [25, 26].

При предположении о наличии у пациента менингоэнцефалита до окончательного уточнения его этиологии всегда как можно раньше следует инициировать эмпирическую противовирусную терапию. Внутривенный ацикловир в дозе 10 мг/кг каждые 8 ч. (при нормальной функции почек) является средством выбора при энцефалите ВПГ-1, что позволяет снизить летальность при этом заболевании с 70% до 10–15% [1, 4, 22]. Альтернативой может служить ганцикловир 5 мг/кг каждые 12 ч. внутривенно капельно, обладающий аналогичной активностью в отношении ВПГ-1, 2, ВЗВ, ВЭБ, более широкой активностью в отношении ЦМВ, ВГЧ-6 и -8, и менее выраженной нефротоксичностью (предпочтительно в виде стартовой терапии у пациентов с изначально нарушенной функцией почек). В качестве ступенчатой терапии по мере стабилизации состояния пациента с герпетическим энцефалитом возможен переход на пероральный валацикловир в дозе 1000 мг каждые 8 ч. Важно еще раз подчеркнуть, что ацикловир назначается при любом неуточненном менингоэнцефалите до исключения герпетической природы последнего, что значит дважды отрицательный результат исследований ЦСЖ на ВПГ в образцах ЦСЖ, полученных с интервалом

в 3–4 дня, либо отсутствие характерных патологических изменений на МРТ головного мозга, либо альтернативный диагноз, объясняющий состояние пациента.

Существует ряд мероприятий, позволяющих существенно снизить вероятность развития острого повреждения почек при назначении внутривенного ацикловира и его аналогов:

- необходимо изначально оценить функцию почек (скорость клубочковой фильтрации или клиренс креатинина) и скорректировать дозу ацикловира в зависимости от этих показателей, исходя из исходной 10 мг/кг каждые 8 ч;
- важно не допускать системной дегидратации организма – адекватная гидратация существенно снижает риск острого почечного повреждения;
- не следует использовать дозы ацикловира выше традиционно рекомендуемых, так как они не улучшают эффективность лечения и исходы, но дают больший процент нежелательных явлений;
- не следует использовать внутривенное назначение ацикловира слишком долго (помним про вариант ступенчатой терапии с переходом на пероральный валацикловир у стабильных пациентов);
- медленное введение препарата в течение 1–2 ч. также снижает риски нефротоксичности;
- следует избегать одновременного назначения других нефротоксичных средств, таких как НПВП, петлевые диуретики, гликопептиды.

Коррекция дозы ацикловира в зависимости от клиренса креатинина описана в инструкциях по применению к препарату. Клиренс креатинина можно рассчитать по формулам с помощью калькуляторов (многие доступны онлайн), но у реанимационных пациентов лучше определять клиренс креатинина традиционным способом (пробой Реберга).

Длительность лечения герпетического энцефалита у иммунокомпетентных пациентов обычно составляет 14 дней, у иммунокомпрометированных – 21 день [22]. К моменту окончания терапии обязательно выполняется повторная ПЦР ЦСЖ на ДНК ВПГ, и если результат ПЦР отрицательный, противовирусная терапия прекращается. В случае повторно положительной ПЦР, что встречается крайне редко у иммунокомпетентных пациентов, терапия ацикловиром или аналогами пролонгируется еще на 7 дней. Затем повторно выполняется люмбальная пункция и ПЦР ЦСЖ на ДНК ВПГ. Противовирусная терапия продолжается до получения отрицательного результата ПЦР. У пациентов с выраженной иммуносупрессией (например, после трансплантации гемопоэтических клеток или солидных органов) сохранение позитивной ПЦР может требовать пролонгации противовирусной терапии до 28 дней и более.

В случае если по какой-либо причине нет возможности быстро выполнить нейровизуализационное исследование и/или люмбальную пункцию, терапия внутривенным ацикловиром начинается как можно раньше. Выполнение нейровизуализации и люмбальной пункции не должно задерживать назначение эмпирических противомикробных препаратов при любом инфекционном поражении ЦНС (прерогатива лечения тяжелых пациентов перед диагностикой). Летальность при герпетическом энцефалите до внедрения ацикловира достигала 70%. Согласно результатам последних исследований она колеблется в пределах 6,0–15,0% (например, в когортном исследовании во Франции внутригоспитальная летальность составила 5,5% в целом и до 11,9% среди пациентов отделения интенсивной терапии) [27]. В Городской

клинической инфекционной больницы г. Минска с 2016 по 2023 г. пролечены 17 пациентов с верифицированным энцефалитом ВПГ-1 (средний возраст 43,3 года, 10 женщин), при этом 5 пациентов нуждались изначально в госпитализации в ОРИТ, а летальность составила 1/17 (5,8%). Существует множество различных предикторов неблагоприятного исхода герпетического энцефалита: пожилой возраст, развитие комы, сопутствующие заболевания и т. д., однако единственно модифицируемым фактором, благоприятно влияющим на прогноз, является как можно более раннее назначение внутривенного ацикловира при подозрении на ВПГ-1-энцефалит [19, 28].

Герпетические инфекции преследовали человечество на протяжении тысячелетий, но лишь в 70-х гг. XX века был разработан ацикловир – препарат для этиотропной терапии данной группы инфекций, кардинально изменивший ситуацию. Своевременная диагностика герпетического менингоэнцефалита и быстрое назначение противовирусной терапии существенно улучшают прогноз заболевания, спасают жизни пациентов и уменьшают риск инвалидизирующих неврологических последствий. Именно поэтому любому клиницисту крайне важно знать ключевые проявления менингоэнцефалита, помнить о данной нозологии, понимать логику обследования и лечения и своевременно обращаться за помощью к более опытным коллегам в случае наличия сомнений в диагнозе, обследовании или лечении таких пациентов.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Tunkel A.R., Glaser C.A., Bloch K.C., et al. The management of encephalitis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2008;47(3):303–327. Available at: <https://doi.org/10.1086/589747>
2. Venkatesan A., Tunkel A.R., Bloch K.C., et al. International Encephalitis Consortium. Case definitions, diagnostic algorithms, and priorities in encephalitis: consensus statement of the international encephalitis consortium. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2013;57(8):1114–1128. Available at: <https://doi.org/10.1093/cid/cit458>
3. Venkatesan A. Epidemiology and outcomes of acute encephalitis. *Current opinion in neurology*. 2015;28(3):277–282. Available at: <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000199>
4. Bradshaw M.J., Venkatesan A. Herpes Simplex Virus-1 Encephalitis in Adults: Pathophysiology, Diagnosis, and Management. *Neurotherapeutics: the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*. 2016;13(3):493–508. Available at: <https://doi.org/10.1007/s13311-016-0433-7>
5. James S.H., Kimberlin D.W., Whitley R.J. Antiviral therapy for herpesvirus central nervous system infections: neonatal herpes simplex virus infection, herpes simplex encephalitis, and congenital cytomegalovirus infection. *Antiviral research*. 2009;83(3):207–213. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2009.04.010>
6. Goodpasture E.W. Herpetic infection, with especial reference to involvement of the nervous system. 1929. *Medicine*. 1993;72(2):125–135. Available at: <https://doi.org/10.1097/00005792-199303000-00006>
7. Matheson Commission. *Epidemic encephalitis: etiology, epidemiology, treatment*. Report of a survey by the Mathewson Commission. New York: Columbia university Press; 1929.
8. Smith M.G., Lennette E.H., Reames H.R. Isolation of the virus of herpes simplex and the demonstration of intranuclear inclusions in a case of acute encephalitis. *The American journal of pathology*. 1941;17(1):55–68.1.
9. Zarafonitis C.J., Smadel J.E. Fatal Herpes Simplex Encephalitis in Man. *The American journal of pathology*. 1944;20(3):429–445.
10. Smith J.S., Robinson N.J. Age-specific prevalence of infection with herpes simplex virus types 2 and 1: a global review. *The Journal of infectious diseases*. 2002;186(Suppl 1):S3–S28. Available at: <https://doi.org/10.1086/343739>
11. Shieh M.T., Spear P.G. Herpesvirus-induced cell fusion that is dependent on cell surface heparan sulfate or soluble heparin. *Journal of virology*. 1994;68(2):1224–1228. Available at: <https://doi.org/10.1128/JVI.68.2.1224-1228.1994>
12. Mata M., Zhang M., Hu X., Fink D.J. HveC (nectin-1) is expressed at high levels in sensory neurons, but not in motor neurons, of the rat peripheral nervous system. *Journal of neurovirology*, 2001;7(5):476–480. Available at: <https://doi.org/10.1080/135502801753170336>
13. Shukla N.D., Tiwari V., Valyi-Nagy T. Nectin-1-specific entry of herpes simplex virus 1 is sufficient for infection of the cornea and viral spread to the trigeminal ganglia. *Molecular vision*. 2012;18:2711–2716.
14. Diefenbach R.J., Miranda-Saksena M., Douglas M.W., Cunningham A.L. Transport and egress of herpes simplex virus in neurons. *Reviews in medical virology*. 2008;18(1):35–51. Available at: <https://doi.org/10.1002/rmv.560>
15. Smith G. Herpesvirus transport to the nervous system and back again. *Annual review of microbiology*. 2012;66:153–176. Available at: <https://doi.org/10.1146/annurev-micro-092611-150051>
16. Mori I., Nishiyama Y., Yokochi T., Kimura Y. Olfactory transmission of neurotropic viruses. *Journal of neurovirology*. 2005;11(2):129–137. Available at: <https://doi.org/10.1080/13550280590922793>

17. Jennische E., Eriksson C.E., Lange S., et al. The anterior commissure is a pathway for contralateral spread of herpes simplex virus type 1 after olfactory tract infection. *Journal of neurovirology*. 2015;21(2):129–147. Available at: <https://doi.org/10.1007/s13365-014-0312-0>
18. Whitley R., Lakeman A.D., Nahmias A., Roizman B. Dna restriction-enzyme analysis of herpes simplex virus isolates obtained from patients with encephalitis. *The New England journal of medicine*. 1982;307(17):1060–1062. Available at: <https://doi.org/10.1056/NEJM198210213071706>
19. Singh T.D., Fugate J.E., Hocker S., et al. Predictors of outcome in HSV encephalitis. *Journal of neurology*; 2016; 263(2), 277–289. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00415-015-7960-8>
20. Riancho J., Delgado-Alvarado M., Sedano M.J., et al. Herpes simplex encephalitis: clinical presentation, neurological sequelae and new prognostic factors. Ten years of experience. *Neurological sciences: official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*. 2013;34(10):1879–1881. Available at: <https://doi.org/10.1007/s10072-013-1475-9>
21. Ozturk S., Ege F. Encephalitis in Elderly Population [Internet]. Pathogenesis of Encephalitis. InTech; 2011. Available at: <http://dx.doi.org/10.5772/20430>
22. Ellul M., Solomon T. Acute encephalitis – diagnosis and management. *Clinical medicine (London, England)*. 2018;18(2):155–159. Available at: <https://doi.org/10.7861/clinmedicine.18-2-155>
23. Ak A.K., Bhutta B.S., Mendez M.D. Herpes simplex encephalitis. In StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; 2024.
24. Graus F., Titulaer M.J., Balu R., et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *The Lancet. Neurology*. 2016;15(4):391–404. Available at: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)00401-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00401-9)
25. Wang J., Luo B. Glioblastoma masquerading as herpes simplex encephalitis. *Journal of the Formosan Medical Association = Taiwan yi zhi*. 2015;114(12):1295–1296. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2014.07.012>
26. Nam T.S., Choi K.H., Kim M.K., Cho K.H. Glioblastoma mimicking herpes simplex encephalitis. *Journal of Korean Neurosurgical Society*. 2011;50(2):119–122. Available at: <https://doi.org/10.3340/jkns.2011.50.2.119>
27. Jouan Y., Grammatico-Guillon L., Espitalier F., et al. Long-term outcome of severe herpes simplex encephalitis: a population-based observational study. *Critical care (London, England)*. 2015;19(1):345. Available at: <https://doi.org/10.1186/s13054-015-1046-y>
28. Erdem H., Cag Y., Ozturk-Engin D., et al. Results of a multinational study suggest the need for rapid diagnosis and early antiviral treatment at the onset of herpetic meningoencephalitis. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2015;59(6):3084–3089. Available at: <https://doi.org/10.1128/AAC.05016-14>



<https://doi.org/10.34883/PI.2025.14.3.037>



Madhusudan Prasad Singh¹ ✉, Manisha Maheshwari¹, Salil Singh Kushwah², Juhi Singh³

¹ All India Institute of Medical Sciences, Raipur, India

² Bal Gopal Children Hospital, Raipur, India

³ Kanti Devi Medical College, Mathura, India

Albendazole-Induced Liver Injury: A Systematic Review of Clinical Presentations, Management, and Outcomes

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Madhusudan P. – conceptualization, data collection, analysis, manuscript drafting, and final approval; Manisha M. – data analysis, critical review, and manuscript editing; Salil S. – data collection, review of literature, and manuscript drafting; Juhi S. – assistance in data analysis, manuscript editing, and review.

Declarations of ethical approval and consent to participate: not applicable, as this is a systematic review based on previously published data.

Human ethics: this article does not involve any studies with human participants or animals performed by any of the authors.

Consent for publication: not applicable.

Availability of supporting data: all data supporting the findings of this review are included in the manuscript or available from the corresponding author upon reasonable request. Supplementary File is in the editorial office.

The authors have no financial or proprietary interests in any material discussed in this manuscript. The authors have no affiliations or involvement with any organization or entity with financial or non-financial interests in the subject matter discussed in this article.

Funding: no funding was received to support the preparation of this manuscript.

Submitted: 11.06.2025

Accepted: 08.09.2025

Contacts: drmadhusudan7@gmail.com

Abstract

Background. Albendazole, a commonly used anthelmintic, is linked to rare but potentially severe hepatotoxicity.

Purpose. This systematic review aimed to analyze reported cases to delineate patterns of presentation, identify risk factors, evaluate management strategies, and outline outcomes of albendazole-induced liver injury.

Materials and methods. Following PRISMA guidelines, we conducted a systematic review of case reports, case series, and observational studies. Data were extracted on patient demographics, albendazole exposure, clinical features, liver injury patterns, management strategies, and outcomes. Quality assessment was performed using the CARE 2013 checklist.

Results. We included 22 case reports (9 pediatric and 13 adult cases) and 2 observational studies. Pediatric cases predominantly involved hydatid cyst or prophylactic use, with a female predominance (67%). Liver injury onset ranged from 2 to 14 days, resolving with drug discontinuation and supportive care. Adult cases exhibited a wider latency (6 hours to 1 month), with severe instances requiring intensive care or liver transplantation. Observational studies indicated a higher frequency of severe hepatic events with albendazole compared to other anthelmintics, often linked to unsupervised use. All patients recovered following appropriate management, though some adult cases demonstrated prolonged recovery periods and risk of recurrent injury upon re-exposure.

Conclusions. Albendazole-induced liver injury is idiosyncratic, with significant variability in presentation and outcomes. Improved pharmacovigilance, patient education, and

research into predictive biomarkers are crucial to mitigate risks and enhance safety during albendazole therapy.

Keywords: albendazole, drug-induced liver injury, hepatotoxicity, pediatric hepatitis, pharmacovigilance

Мадхусудан Прасад Сингх¹ ✉, Маниша Махешвари¹, Салил Сингх Кушва²,
Джухи Сингх³

¹ Всеиндийский институт медицинских наук, Райпур, Индия

² Детская больница Бал Гопал, Райпур, Индия

³ Медицинский колледж Канти Деви, Матхура, Индия

Альбендазол-индуцированное поражение печени: систематический обзор клинических проявлений, методов лечения и исходов

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Мадхусудан П. – концептуализация, сбор данных, анализ, составление рукописи и окончательное утверждение; Маниша М. – анализ данных, критический обзор и редактирование рукописи; Салил С. – сбор данных, обзор литературы и составление рукописи; Джухи С. – помощь в анализе данных, редактировании и рецензировании рукописи.

Заявления об этическом одобрении и согласии на участие: не применимы, поскольку это систематический обзор, основанный на ранее опубликованных данных.

Этика: данная статья не предполагает проведения каких-либо исследований с участием людей или животных кем-либо из авторов.

Согласие на публикацию: не применимо.

Наличие подтверждающих данных: все данные, подтверждающие выводы данного обзора, включены в рукопись или доступны у соответствующего автора по обоснованному запросу.

Авторы не имеют финансовых или имущественных интересов в отношении каких-либо материалов, обсуждаемых в данной рукописи. Авторы не связаны ни с одной организацией или субъектом, имеющими финансовые или нефинансовые интересы в отношении обсуждаемой в данной статье темы.

Финансирование: для подготовки данной рукописи не предоставлялось.

Подана: 11.06.2025

Принята: 08.09.2025

Контакты: drmadhusudan7@gmail.com

Резюме

Введение. Альбендазол – широко используемый антигельминтный препарат, который связан с редкой, но потенциально тяжелой гепатотоксичностью.

Цель. Анализ зарегистрированных случаев для описания характера проявлений, выявления факторов риска, оценки стратегий лечения и прогнозирования исходов поражения печени, вызванного альбендазолом.

Материалы и методы. В соответствии с рекомендациями PRISMA мы провели систематический обзор описаний случаев и наблюдательных исследований. Были получены данные о демографических характеристиках пациентов, воздействии альбендазола, клинических характеристиках, характере поражения печени, стратегиях лечения и исходах. Оценка качества проводилась с использованием контрольного списка CARE 2013.

Результаты. Мы включили 22 описания случаев (9 – у детей и 13 – у взрослых) и 2 наблюдательных исследования. Случаи у детей преимущественно были связаны с эхинококкозом или профилактическим применением, преобладали женщины (67%).



УМНЫЙ ПОМОЩНИК ДЛЯ ПЕЧЕНИ!

- 1** Связывает аммиак в крови и выводит его в виде мочевины!
- 2** Быстро нормализует показатели цитолиза гепатоцитов (АЛТ, АСТ, ГГТП, ЩФ)²
- 3** Двойной механизм детоксикации!

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата ГЕПАТ-МЕРЦ

Торговое название: Гепат-Мерц. Лекарственная форма: гранулы для приготовления раствора для приема внутрь. Состав: Действующее вещество: 5 г гранул (1 пакетик) содержат: L-орнитин-L-аспартат 3,00 г. Фармакотерапевтическая группа: средство для лечения заболеваний печени. Фармакологические свойства: In vivo L-орнитин-L-аспартат активизирует два основных пути обезвреживания аммиака - синтез мочевины и синтез глутамина, посредством аминокислот орнитина и аспартата. В условиях патологии орнитин и аспартат и другие дикарбоксилаты, включая продукты метаболизма орнитина, абсорбируются гепатоцитами и используются в форме глутамин для связывания аммиака. Аминокислота глутамин представляет собой не только нетоксичную форму для выведения аммиака, но и активизирует азотный цикл мочевины (внутриклеточный обмен глутамин). Показания к применению: Лечение заболеваний и осложнений, связанных с нарушением детоксикационной функции печени (например: цирроз печени) с симптомами латентной и манифестной печеночной энцефалопатии. Противопоказания: гиперчувствительность к L-орнитину-L-аспартату или другим компонентам препарата. Выраженная почечная недостаточность (при показателе креатинина более 3,0 мг/100 мл). Способ применения и дозы: внутрь по 12 пакетика гранул, растворенных в 200 мл жидкости, 2-3 раза в сутки, после еды. В качестве жидкости можно использовать воду, чай или сок. Применение во время беременности и в период грудного вскармливания: Следует избегать применения Гепат-Мерц в период беременности и кормления грудью. Если лечение препаратом в период беременности является необходимым, его применение возможно только под строгим наблюдением врача. Побочное действие: тошнота, рвота, боль в животе, метеоризм, диарея, боль в конечностях. Эти побочные эффекты обычно являются проходящими и не требуют отмены препарата. Краситель оранжевый желтый (Е100) может вызвать аллергические реакции. Меры предосторожности: Один пакетик гранул содержит 1,33 г фруктозы (0,11 ХЕ), что следует учитывать пациентам с сахарным диабетом и лицам, страдающим наследственной непереносимостью фруктозы. Условия отпуска: без рецепта. Перед применением лекарственного препарата необходимо ознакомиться с полной версией инструкции по медицинскому применению. https://eetb.by/ndfiles/inst/9283_05_08_10_15_20_1.pdf Размещенной на сайте: Регистрационное удостоверение Министерства здравоохранения Республики Беларусь No 9283/05/08/10/15/20 от 09.11.2020, действует бессрочно. Перед применением внимательно прочитать инструкцию по медицинскому применению. Самолечение может быть вредным для вашего здоровья. Полная информация содержится в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Гепат-Мерц, для информации для медицинских и фармацевтических работников, для размещения в специализированных изданиях медицинских учреждений и врачей, а также для распространения на семинарах, конференциях, симпозиумах, по медицинской тематике.

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Гепат-Мерц.
2. Гронграф К., "Эффективность гранул L-орнитин-L-аспартата при лечении хронических заболеваний печени", Медицинский мир, No 78/2001.

BY-NEME-PIM-092025-091

ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ.

Имеются противопоказания и побочные действия. Не следует применять во время беременности, поскольку не существует достаточных данных о действии препарата на плод. Если лечение препаратом у беременных является необходимым, то его применение возможно только под строгим наблюдением врача. На правах рекламы.

Начало поражения печени варьировалось от 2 до 14 дней и проходило после отмены препарата и поддерживающей терапии. У взрослых пациентов наблюдался более длительный латентный период (от 6 часов до 1 месяца), при этом в тяжелых случаях требовалась интенсивная терапия или трансплантация печени. Наблюдательные исследования показали более высокую частоту тяжелых печеночных осложнений при применении альбендазола по сравнению с другими антигельминтными препаратами, часто связанных с неконтролируемым применением. Все пациенты выздоровели после надлежащего лечения, хотя в некоторых случаях у взрослых наблюдались более длительные периоды восстановления и риск рецидива поражения при повторном применении.

Выводы. Поражение печени, вызванное альбендазолом, носит идиосинкразический характер и характеризуется значительной вариабельностью клинических проявлений и исходов. Улучшение фармаконадзора, информирование пациентов и исследования прогностических биомаркеров имеют решающее значение для снижения рисков и повышения безопасности терапии альбендазолом.

Ключевые слова: альбендазол, лекарственное поражение печени, гепатотоксичность, детский гепатит, фармаконадзор

■ INTRODUCTION

Albendazole is a broad-spectrum benzimidazole anthelmintic widely used in both clinical practice and public health programs for treating various parasitic infections [1]. Its effectiveness against both intestinal and tissue parasites, combined with its generally favourable safety profile, has made it a cornerstone of antiparasitic therapy worldwide. The drug is particularly valuable in treating conditions such as hydatid disease, neurocysticercosis, and various soil-transmitted helminth infections, serving both therapeutic and prophylactic purposes [1].

While albendazole is generally well-tolerated, there is growing recognition of its potential to cause drug-induced liver injury (DILI). This adverse effect, though rare, can range from mild elevation of liver enzymes to severe hepatotoxicity requiring intensive medical intervention [2]. The identification and characterization of albendazole-induced liver injury is particularly challenging due to several factors: the wide range of treatment indications, varying durations of therapy, and the potential for both immediate and delayed onset of hepatotoxicity [3].

Despite these concerns, there has been no comprehensive systematic review of albendazole-induced liver injury that synthesizes data from both case reports and observational studies. Understanding the patterns of liver injury, risk factors, and outcomes is crucial for several reasons. First, albendazole is frequently used in mass drug administration programs, making even rare adverse effects potentially significant from a public health perspective. Second, the drug is often available over-the-counter in many countries, leading to potential unsupervised use. Third, the increasing recognition of its effectiveness in treating various parasitic infections has led to more widespread and prolonged use in clinical practice [4, 5].

This systematic review aims to comprehensively analyse reported cases of albendazole-induced liver injury, examining patterns of presentation, risk factors, management

approaches, and outcomes. By synthesizing data from individual case reports and larger observational studies, we seek to provide clinicians with evidence-based insights for prevention, early recognition, and management of this serious adverse effect.

■ MATERIALS AND METHODS

Protocol and Registration

This systematic review was conducted following the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) guidelines [6]. The protocol was registered with the International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO) under the registration ID: [CRD42025631629].

Eligibility Criteria

This review included case reports and case series describing liver injury or hepatitis attributed to albendazole therapy. The inclusion criteria were:

1. Population: Patients of any age or sex who developed liver injury associated with albendazole.
2. Exposure: Albendazole therapy, irrespective of dose or duration.
3. Outcomes: Documented cases of liver injury based on clinical, biochemical, or histopathological evidence.
4. Study Design: Published case reports and case series.
5. Language: Articles published in English.

Exclusion criteria included:

1. Studies where albendazole was not definitively implicated in liver injury.
2. Reports of liver injury resulting from other hepatotoxic drugs or conditions with no conclusive evidence for albendazole's involvement.
3. Reviews, editorials, and studies involving animal or in vitro experiments.

Information Sources

The following electronic databases were systematically searched:

- PubMed/MEDLINE.
- EMBASE.
- Web of Science.
- Scopus.
- Google Scholar.

Additionally, references cited in the included studies were screened manually for relevant articles.

Search Strategy

The search strategy was designed to identify all relevant case reports and case series. It combined keywords and Medical Subject Headings (MeSH) terms, including:

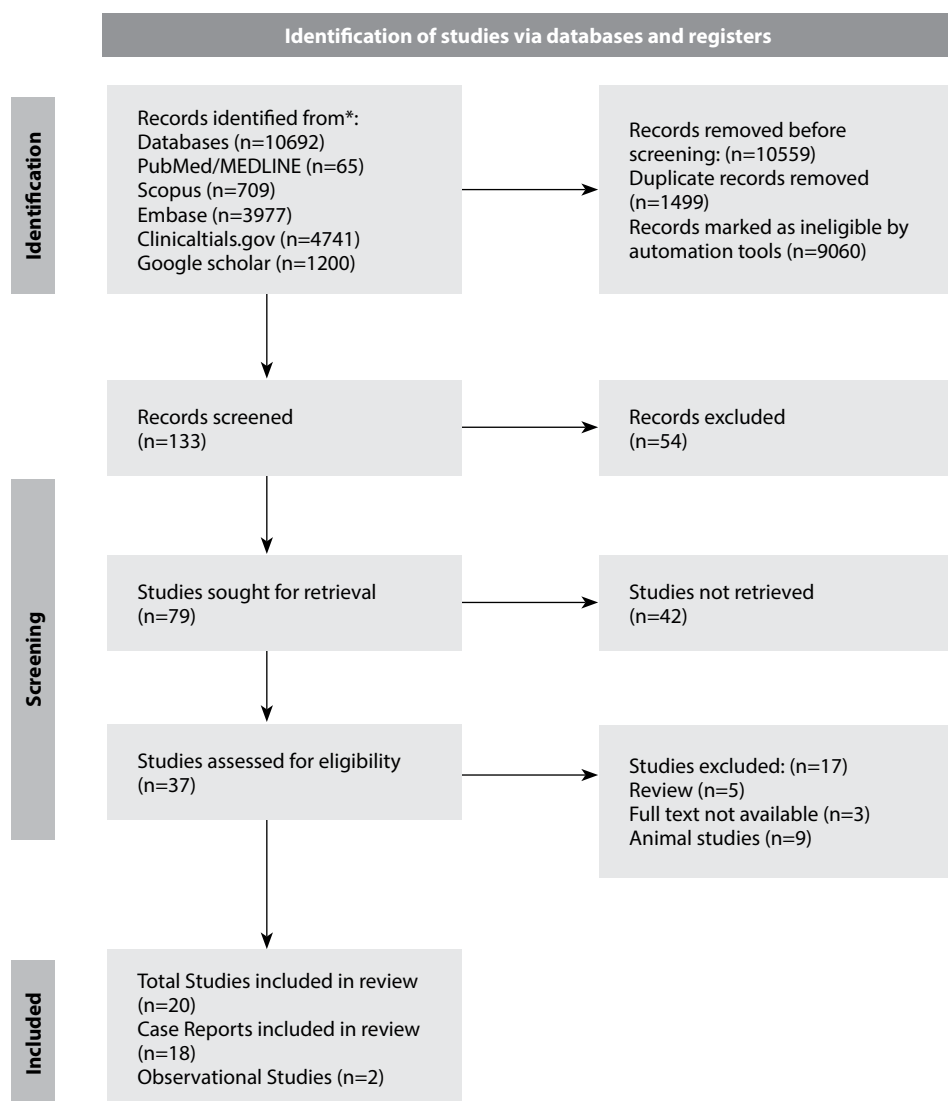
- "Albendazole".
- "Hepatitis".
- "Liver injury".
- "Hepatotoxicity".
- "Drug-induced liver injury (DILI)".



A detailed description of the search strategies for each database is provided in Supplementary File 1.

Study Selection

Titles and abstracts retrieved from the database searches were screened independently by two reviewers (MPS, MM). Full-text articles of potentially eligible studies were assessed against predefined inclusion and exclusion criteria. Disagreements were resolved through discussion or consultation with a third reviewer (SSK) (Figure).



Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses (PRISMA) Flowchart

Data Extraction

Data were extracted independently by two reviewers using a standardized data extraction form. The extracted data included:

1. Patient demographics (age, sex).
2. Albendazole details (indication, dose, duration).
3. Clinical features of liver injury (symptoms, time to onset).
4. Laboratory findings (liver enzymes, bilirubin, RUCAM score).
5. Management strategies (e.g., drug discontinuation, symptomatic treatment).
6. Outcomes (recovery, persistent liver dysfunction, or death).

Discrepancies in data extraction were resolved through discussion.

Risk of Bias Assessment

The quality of case reports and case series was assessed using the Case Report (CARE) 2013 checklist [7]. Each report was evaluated for clarity in patient demographics, exposure details, diagnostic criteria for liver injury, and outcome reporting.

Data Synthesis

A descriptive synthesis was performed to summarize the characteristics of reported cases in children, adolescents, and adults. Key findings were categorized and tabulated, including demographic details, patterns of liver injury (e.g., hepatocellular, cholestatic, or mixed), severity scores (e.g., RUCAM), management approaches, and outcomes [8].

The results were summarized in two categories: Albendazole-induced liver injury in children/adolescents and in adults. Subgroup analyses were conducted based on age groups, drug doses, and duration of therapy to identify trends in clinical presentation and outcomes.

■ RESULTS

Case Reports

Our systematic review identified 22 cases of albendazole-induced liver injury comprising 9 cases in children and adolescents (age 1–18 years) and 13 cases in adults (aged 18–50 years) from 18 published reports.

Observational Studies

Two significant observational studies provided additional epidemiological data on albendazole-induced liver injury:

1. WHO Pharmacovigilance Database Analysis.

A disproportionality analysis of the World Health Organization's pharmacovigilance database revealed that albendazole was associated with a higher proportion of serious adverse events compared to other benzimidazole derivatives and anthelmintic agents. Of 3,421 cases (67.0%) involving albendazole exposure:

- 336 cases were associated with hepatic disorders.
- 190 cases specifically involved hepatitis.
- Albendazole accounted for 67% of all serious cases reported.

2. Romanian Pediatric Cohort Study.

A six-year single-centre cohort study in Romania analyzing 2,533 children with acute liver disease found:

- 40 cases of drug-induced liver injury (DILI).
- 14 cases (38%) were attributed to albendazole.
- Latency period ranged from 3 to 89 days (mean: 21.6 days).
- 8 cases involved self-administration without medical supervision.
- 9 cases presented with jaundice.
- Pattern of liver injury was predominantly cholestatic (17%) or mixed (28%).

Pediatric and Adolescent Cases

Among the pediatric and adolescent cases, the age range was 1–18 years, with a female predominance (6/9 cases) (table 1). The most common indications for albendazole use were hydatid cyst (2 cases) and parasitic infections (1 case), while in the remaining cases, the indication was either prophylactic or not mentioned. The dosing regimen varied widely, with some patients receiving single doses while others underwent treatment for up to 3 weeks. In cases where the dose was specified, it ranged from 15 mg/kg/day to 400 mg twice daily.

The onset of liver injury typically occurred within 2–14 days after initiating treatment, with most cases presenting within the first week. The most frequent presenting symptoms included jaundice, yellowish discoloration of eyes, nausea, vomiting, and abdominal pain. The severity of liver injury was assessed using the CIOMS/RUCAM scale in most cases, with scores ranging from 7–13, indicating probable to highly probable causality.

Treatment primarily involved immediate discontinuation of albendazole (8/9 cases) and conservative management. Some cases required specific interventions such as prednisolone and ursodeoxycholic acid. All pediatric cases showed favourable outcomes with improvement in clinical symptoms and normalization of liver function tests.

Adult Cases

In the adult population (13 cases), ages ranged from 18–50 years, with a slight female predominance (7/13 cases) (table 2). Hydatid cyst was the most common indication (6 cases), followed by prophylactic use and parasitic infections. Treatment durations varied from single doses to 5 months of therapy, with doses ranging from 400 mg daily to 800 mg daily when specified.

The time to onset of liver injury varied considerably, ranging from 6 hours to 1 month after drug initiation. Clinical presentations included jaundice, fatigue, nausea, vomiting, and abdominal pain. Laboratory findings consistently showed elevated transaminases, with some cases presenting with significant hyperbilirubinemia. RUCAM scores ranged from 5–12, indicating probable to highly probable causality.

Management primarily involved drug discontinuation in all cases. While most patients improved with supportive care alone, one case required orthotopic liver transplantation. Of note, two cases reported recurrent liver injury with albendazole re-exposure, emphasizing the importance of avoiding re-challenge. All cases eventually achieved complete recovery, though recovery times varied from several weeks to months.

Table 1
Summary of case reports of albendazole induced liver injury in children and adolescents

Author/year	No. of patients	Case number	Age/Sex	Diagnosis	Dose of albendazole	Duration of treatment	Adverse drug reaction observed	Time to symptom	Severity of Drug-drug interaction	Drug discontinued due to adverse effect? Yes/No	Treatment of adverse drug reaction	Outcome
Negi et al. 2024 [9]	1	1	5 yr / female	Not mentioned	Not mentioned Prophylactic	Not mentioned	Yellowish discoloration of the eyes accompanied by clay-coloured stools for the 1 week	5 days	CIMS RUCAM scale – 7 probable	Yes	Conservative management	Shown improvement during hospital stay
	1	2	7 yr / female	Not mentioned	Not mentioned Prophylactic	Not mentioned	Yellowish discoloration of the eyes along with vomiting persisting for the past 4 days	4 days	CIMS RUCAM scale – 7 probable	Yes	Conservative management	Shown improvement during hospital stay
Nataša Dragutinović et al. 2022 [10]	1	1	8 yr / female	Enterobius vermicularis	Not mentioned	3 days	Nausea, vomiting, and fever, abdominal pain, dark urine	3 days	RUCAM score – 8	Yes	Prednisolone at a dose of 1 mg/kg and ursodeoxycholic acid at a dose of 20 mg/kg	Transaminases, gamma-glutamyl transferase (GGT), bilirubin, and total IgG levels were all within normal limits
Verdugo Thomas F, et al. 2016 [11]	1	1	15 yr / female	Eosinophilia associated with a positive Toxocara canis IgG result	400 mg BD	7 days	Presented with jaundice, choloria, anorexia, nausea, and epigastric pain, along with direct hyperbilirubinemia, elevated transaminases, coagulopathy, and hypokalemia	5 days	CIMS score – 6	No [reaction developed after completion of drug therapy]	Supportive treatment and IV Vitamin K	Symptoms rapidly improved, and both liver profile and coagulation tests showed significant improvement.
Boceanu et al. 2015 [12]	1	1	15 yr / male	Not mentioned	Not mentioned	single dose	Biological picture of acute liver failure of unknown etiology	14 days	RUCAM score – 13	Yes	Not mentioned	Normalization of liver biochemical profile



Tugba Koca et al. 2015 [13]	1	1	6 yr / female	Hydatid cyst	15 mg/kg/day	2 weeks	Patient experienced abdominal pain, with AST, ALT, and GGT levels at 663, 800, and 92 IU/L, respectively	~ 2 months	Not mentioned	Yes	None	Elevated transaminase levels quickly normalized after discontinuing albendazole
	1	1a	6 yr / female	Hydatid cyst	15 mg/kg/day	3 weeks	Elevated transaminases levels	2 weeks	Not mentioned	Yes	Prednisolone and azathioprine	Normal laboratory findings and clinical features
Chirag Shah et al. 2013 [14]	1	1	7 yr / male	H/O 4 episodes of jaundice	400 mg single dose	-	jaundice with prodromal symptoms nausea, anorexia, vomiting	Within 7 days	Not mentioned	Yes	None	Symptoms resolved and enzyme levels normalized
Madhumita Nandi et al. 2013 [15]	1	1	5 yr / male	Not mentioned	Not mentioned	Not mentioned	Recurrent acute hepatitis – 4 episodes	2–3 days	RUCAM Score – 9	Yes	None	Condition improved with subsidence of jaundice and hepatomegaly

Notes: CIOMS – Council for International Organizations of Medical Sciences, RUCAM – Roussel Uclaf Causality Assessment Method, ALP – alkaline phosphatase, ALT – alanine transaminase, AST – aspartate aminotransferase, GGT – gamma-glutamyl transferase, IgG – immunoglobulin G, BD – Twice a Day.

Table 2
Summary of case reports of albendazole induced liver injury in adults

Author/year	No. of patients	Case number	Age/Sex	Diagnosis	Dose of albendazole	Duration of treatment	Adverse drug reaction observed	Time to symptom	Severity of Drug-Drug Interaction	Drug discontinued due to adverse effect? Yes/No	Treatment of adverse drug reaction	Outcome
Sang Yi Moon et al. 2019 [16]	1	1	21 yr / female	Not mentioned		1 dose prophylactically	Nausea, fatigue, and jaundice	2 weeks	RUCAM score – 11	Yes	IV Fluid+ symptomatic therapy	Improvement in symptoms and Liver function.
Yavor Asenov et al. 2019 [17]	1	1	29 yr / female	hepatic hydatid cysts	10 mg/kg/day	Not mentioned	Significant elevations in transaminase levels were observed, with ALT at 677 U/L and AST at 562 U/L	Not mentioned	RUCAM score >8	Yes	None	Undergone resection → recovery is uneventful

1	2	50 yr/ male	Hydatid cyst	Not men- tioned	Not men- tioned	Liver enzyme levels were elevated, with AST at 720 IU/L, ALT at 642 U/L, total bilirubin at 0.93 mg/dL, direct bilirubin at 0.19 mg/dL, and an INR of 1.14	Not men- tioned	RUCAM score – >8	Yes	None	Undergone resection → recovery is uneventful
1	3	47 yr/ male	Hydatid cyst	Not men- tioned	Not men- tioned	AST and ALT levels showed a rapid increase to 199 U/L and 482 U/L, respectively.	Not men- tioned	RUCAM score – >8	Yes	Not mentioned	Undergone resection → recovery is uneventful
1	1	47 yr/ fe- male	Suspected gastrointesti- nal parasitosis with a prob- able history of alben- dazole-induced toxic hepatitis four years ago	400 mg	single dose	Presented with vomiting and anorexia for 4 days. On examination, jaundice was noted. Laboratory findings included ALT at 1332 IU/L, AST at 710 IU/L, ALP at 159 IU/L, GGT at 71 IU/L, total bilirubin at 4.3 mg/dL (direct: 2.8 mg/dL, indirect: 1.5 mg/dL), and LDH at 542 IU/L	6 days	RUCAM score – 10	Yes	None	All abnormal laboratory results decreased by more than 50% within one month and normalized within two months.
1	1	21 yr/ fe- male	intestinal helminths	400 mg BD	3 days	Fulminant acute hepatitis	3 days	RUCAM score – 7	Yes	Hospitalized in ICU (not mentioned details)	5 weeks after discharge, patient had excellent general condition with mild icterus in sclera
1	1	38 yr/ fe- male	Hydatid cyst	Not men- tioned	Not men- tioned	Fatigue, malaise, and jaundice	Not men- tioned	RUCAM score – 6	Yes	Orthotopic liver transplan- tation	Recovered
1	1	26 yr/ male	Hydatid cyst	800 mg daily	1 month	Patient presented with right abdominal pain and jaundice. Laboratory results showed ALT at 2454 IU/L, AST at 1451 IU/L, alkaline phosphatase at 198 IU/L, total bilirubin at 341 mg/dL, and a prothrombin index of 77%.	1 month	Not men- tioned	Yes	None	Clinical symptoms resolved and lab tests showed improvement



Gozukucuk R, et al. 2013 [22]	1	1	28 yr / male	Hydatid cyst	800 mg/day	20 days	Laboratory results showed an AST level of 659 IU/L, ALT level of 968 IU/L, ALP level of 209 IU/L, GGT level of 108 IU/L, LDH level of 667 IU/L, and a prothrombin time of 18.1 seconds	20 days	RUCAM score – 9	Yes	None	Liver enzyme levels decreased to within normal reference ranges.
Juan Ignacio Marin Zuluaga et al. 2013 [23]	1	1	25 yr / female	Non-specific gastrointestinal symptoms	Not mentioned	Not mentioned	Toxic granulomatous hepatitis.	2 weeks	RUCAM Score – 5	Yes	None	Resolution of toxic granulomatous hepatitis
David Rios et al. 2012 [24]	1	1	47 yr / Male	hepatic hydatidosis	600 mg/day	5 months	Jaundice syndrome Elevated transaminases	Not mentioned	RUCAM Score – 5	Yes	None	Asymptomatic and normal hepatic profile
Min Kwam Kim et al. 2008 [25]	1	1	25 yr / male	Prophylactically	400 mg	Single dose	Jaundice Had prev. h/o similar acute hepatitis d/t albendazole	~20 days	RUCAM Score – 12	Yes	None	Jaundice improved, transaminases levels normalized
Gi Young Choi et al. 2007 [26]	1	1	47 yr / Male	Not mentioned	Not mentioned	Single dose	Patient presented with fever, chills, myalgia, nausea, vomiting, and a skin rash on both forearms, accompanied by elevated serum transaminases	6 hours	RUCAM Score – 9	Yes	Not mentioned	Patient improved and discharged with no significant symptoms

Notes: IV – intravenous line, CIOMS – Council for International Organizations of Medical Sciences, RUCAM – Roussel Uclaf Causality Assessment Method, ALP – alkaline phosphatase, ALT – alanine transaminase, AST – aspartate aminotransferase, GGT – gamma-glutamyl transferase, LDH – lactate dehydrogenase, IgG – Immunoglobulin G, BD – Twice a Day.

Severity and Outcomes

Across both age groups, the severity of liver injury ranged from mild elevation of liver enzymes to severe cases requiring intensive care or transplantation. The pattern of liver injury was predominantly hepatocellular, characterized by marked elevations in transaminases. Despite the severity of some cases, complete recovery was achieved in all reported cases following drug discontinuation and appropriate supportive care.

Quality of Included Studies as per CARE Guidelines

The quality of the included case reports and series was assessed using the CARE (CAsE REport) guidelines checklist, evaluating essential components such as keywords, abstract, introduction, patient information, clinical findings, timeline, diagnostic and therapeutic interventions, follow-up, discussion, patient perspective, and informed consent (Table 3):

- **Keywords and Abstract:** Most studies (72%) provided relevant keywords, and 61% included structured abstracts that adequately summarized the case details. Notable exceptions included Verdugo Thomas F. et al. (2016) and Juan Ignacio Marin Zuluaga et al. (2013), which lacked both elements.
- **Introduction and Patient Information:** Nearly all studies included an introduction and detailed patient information, ensuring clarity on the context and clinical background.
- **Clinical Findings and Timeline:** Clinical findings were consistently reported across the studies (94%), and 83% provided a clear timeline of events, facilitating chronological understanding of the diagnosis and treatment.
- **Diagnostic and Therapeutic Interventions:** Diagnostic interventions were reported in 94% of cases, and therapeutic details were outlined in 89%. However, some studies failed to mention either, particularly in older reports.
- **Follow-Up and Outcomes:** Follow-up data were available in 78% of studies, providing insights into patient recovery and treatment effectiveness. However, this critical component was missing in reports by Boceanu et al. (2015) and Gozukucuk R, et al. (2013).
- **Discussion and Patient Perspective:** While most studies included discussions contextualizing the case within existing literature (89%), none reported the patient's perspective on their illness or treatment experience.
- **Informed Consent:** Reporting of informed consent was universally absent, highlighting a critical gap in ethical reporting standards.

■ DISCUSSION

Drug-induced liver injury (DILI) remains a significant challenge in clinical practice, particularly with drugs like albendazole that are widely used for parasitic infections. This study highlights the clinical characteristics, risk factors, and management strategies of albendazole-induced DILI, focusing on practical aspects to guide clinicians in treatment and prevention.

Clinical Presentation and Diagnosis

The clinical manifestations of albendazole-induced DILI vary widely, ranging from asymptomatic elevations in liver enzymes to overt hepatic dysfunction characterized by jaundice, fatigue, abdominal discomfort, and, in rare cases, hepatic failure. Our findings align with published data that highlight albendazole as a hepatotoxic agent, particularly in individuals with underlying liver conditions [27, 28]. For clinicians, early recognition



Table 3
Reporting Quality Assessment of Included Case Reports using CARE guidelines

References	Keywords	Abstract	Introduction	Patient Info	Clinical Findings	Timeline	Diagnostic Intervention	Therapeutic Intervention	Follow-Up And Outcomes	Discussion	Patient Perspective	Informed Consent
Negi et al., 2024	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Not mentioned
Nataša Dragutinović et al., 2022	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Not mentioned
Sang Yi Moon et al., 2019	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Not mentioned
Yavor Asenov et al., 2019	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Not mentioned
Yilmaz Bilgic et al., 2017	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Yes	No	Not mentioned
Verdugo Thomas F. et al., 2016	No	No	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	Not mentioned
Boceanu et al., 2015	No	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	No	Not mentioned
Jose Fabio Freire et al., 2015	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Not mentioned
Tugba Koca et al., 2015	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Not mentioned
Tyler D. Aasen et al., 2015	No	No	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Not mentioned
Nadia Ben Fredj et al., 2014	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Yes	No	Not mentioned
Chirag Shah et al., 2013	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Yes	No	Not mentioned
Gozukucuk R. et al., 2013	No	No	No	Yes	Yes	Yes	No	Yes	No	No	No	Not mentioned
Juan Ignacio Marin Zuluaga et al., 2013	No	No	No	Yes	Yes	No	No	Yes	No	No	No	Yes
Madhumita Nandi et al., 2013	No	No	No	Yes	Yes	Yes	No	Yes	No	No	No	Not mentioned
David Rios et al., 2012	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes	No	Not mentioned
Min Kwam Kim et al., 2008	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Not mentioned
Gi Young Choi et al., 2007	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Not mentioned

of symptoms is crucial. Regular liver function monitoring is essential, as subclinical cases may progress to symptomatic hepatotoxicity if untreated.

Diagnostic approaches should include a thorough drug history, exclusion of alternative causes of liver dysfunction, and, when indicated, imaging or liver biopsy to rule out structural or immune-mediated conditions. Shen et al. emphasized that establishing a causal relationship using algorithms like RUCAM is critical for accurate diagnosis [28].

Risk Factors and High-Risk Populations

Our study identified self-medication and lack of medical supervision as major risk factors, particularly among pediatric populations. Children are more vulnerable to DILI due to developmental differences in liver enzyme systems and their smaller therapeutic windows, as noted in reviews of pediatric drug safety [29]. In adults, pre-existing liver disease, prolonged or repeated courses of albendazole, and the concomitant use of hepatotoxic medications are significant risk factors.

Clinicians must assess the risk profile of each patient before prescribing albendazole. Baseline liver function evaluation is particularly important in patients with chronic liver diseases, alcohol use disorder, or comorbidities that increase susceptibility to hepatic injury. Educating caregivers and patients on the importance of adhering to prescribed doses is paramount, especially in settings where over-the-counter access to albendazole is common.

Management Strategies

Acute Management. Early identification and discontinuation of albendazole are critical in managing DILI. Our study demonstrated that supportive care, including hydration, nutritional support, and symptomatic treatment, resulted in favourable outcomes in most cases. This aligns with Suk et al., who noted that prompt drug withdrawal often leads to complete recovery in mild-to-moderate cases [30].

For severe cases presenting with jaundice or coagulopathy, inpatient monitoring is recommended to manage complications such as hepatic encephalopathy or bleeding disorders. In rare instances of acute liver failure, advanced therapies, including corticosteroids or plasmapheresis, may be required, as documented in García-Cortés et al.'s analysis of severe DILI cases [31].

Re-exposure Considerations. Our findings reinforce the risks associated with re-exposure to albendazole, which can result in rapid and severe hepatotoxicity. Björnsson et al. emphasized that detailed drug histories and patient counselling are critical to preventing recurrence [32]. Patients must be educated about the potential risks and advised to avoid re-exposure unless no alternative treatments are available and benefits outweigh the risks.

Preventive Strategies

Monitoring Protocols. Establishing a robust monitoring protocol is essential to reduce the burden of albendazole-induced DILI. Andrade et al. recommend baseline and periodic liver function tests (LFTs) during therapy, particularly in high-risk populations such as children, the elderly, and patients with comorbidities [33]. In our study, periodic LFT monitoring allowed for early detection of subclinical hepatotoxicity, facilitating timely intervention.

Public Health Interventions. Public health campaigns focusing on the risks of self-medication and the importance of medical supervision are crucial, especially in regions with high albendazole use for mass drug administration programs. Incorporating community-based education programs can improve awareness among caregivers and patients, reducing the incidence of DILI.

Individualized Therapy. Tailoring albendazole therapy based on individual risk factors, including genetic predisposition, age, and comorbid conditions, can mitigate hepatotoxicity. Future research should aim to identify genetic markers of susceptibility to albendazole-induced DILI, as pharmacogenomic studies have shown promise in predicting adverse drug reactions [33].

Implications for Pediatric and Adult Care

Albendazole-induced DILI presents unique challenges in pediatric and adult populations. In children, the immature hepatic metabolism and smaller therapeutic windows necessitate cautious dosing and stringent monitoring. Conversely, in adults, comorbidities such as non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and polypharmacy increase the risk of hepatotoxicity. Clinicians should adopt a holistic approach that includes patient education, routine monitoring, and multidisciplinary collaboration to manage complex cases.

Future Directions

While our study provides valuable insights, further research is needed to:

1. Explore the pathophysiology of albendazole-induced DILI at the molecular level.
2. Investigate the role of genetic predisposition in susceptibility to hepatotoxicity.
3. Develop evidence-based guidelines for monitoring and managing albendazole-induced DILI in specific populations.

Integrating these findings into clinical practice will enhance patient safety and outcomes, particularly in resource-limited settings where albendazole use is widespread.

■ CONCLUSION

This systematic review provides compelling evidence that albendazole-induced liver injury represents a significant clinical concern requiring careful consideration in both individual patient care and public health programs. The synthesis of case reports alongside pharmacovigilance data and cohort studies has revealed several critical insights: the idiosyncratic nature of the hepatotoxicity, the variable latency period, and the range of severity from mild enzyme elevations to acute liver failure. The disproportionate reporting of serious hepatic adverse events with albendazole compared to other anthelmintics, coupled with the significant proportion of cases involving unsupervised use, calls for a renewed approach to risk management. Future research efforts should focus on identifying genetic or environmental factors that may predispose individuals to albendazole-induced liver injury, developing biomarkers for early detection, and establishing evidence-based protocols for prevention and management. These advances will be crucial in optimizing the risk-benefit ratio of albendazole therapy while maintaining its vital role in global health programs.

The challenges highlighted in this review underscore the need for enhanced pharmacovigilance and international collaboration in monitoring drug safety. By

understanding and addressing these challenges, we can work toward maximizing the therapeutic benefits of albendazole while minimizing the risk of serious adverse events.

REFERENCES

- Malik K, Dua A. Albendazole. [Updated 2023 Apr 10]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553082/>
- LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive Kidney Diseases; 2012. Albendazole. [Updated 2021 Sep 18]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548360/>
- Piloiu C, Dumitrascu DL. Albendazole-induced liver injury. *Am J Ther*. 2021;28(3):e335–e340. doi: 10.1097/MJT.0000000000001341
- Akrasi W, Brah AS, Essuman MA, et al. Adverse drug effects among students following mass de-worming exercise involving administration of Praziquantel and Albendazole in KEEA Municipality, Ghana. *PLoS Negl Trop Dis*. 2022 Sep 12;16(9):e0010680. doi: 10.1371/journal.pntd.0010680
- Nepal G, Kharel G, Shing YK, et al. The dangers of mass drug administration of albendazole in Nepal, a Neurocysticercosis-endemic region. *Trop Dis Travel Med Vaccines*. 2020;6:22. doi: 10.1186/s40794-020-00122-2
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med*. 2009;6(7):e1000097. doi: 10.1371/journal.pmed.1000097
- Gagnier JJ, Kienle G, Altman DG, et al.; CARE Group. The CARE guidelines: consensus-based clinical case report guideline development. *J Clin Epidemiol*. 2014 Jan;67(1):46–51. doi: 10.1016/j.jclinepi.2013.08.003
- LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012-. Roussel Uclaf Causality Assessment Method (RUCAM) in Drug-Induced Liver Injury. [Updated 2019 May 4]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548272/>
- Negi B, Thakur P, Sharma Y, et al. Drug-induced recurrent hepatitis caused by albendazole: Report of two cases. *Trop Gastroenterol*. 2020;41(4):213. doi: 10.7869/tg.613
- Dragutinović N, Barać A, Stevanović G, et al. Acute hepatitis in a pediatric patient: immune-mediated drug-induced liver injury or albendazole-induced autoimmune hepatitis? *J Infect Dev Ctries*. 2022 Oct 31;16(10):1660–1663. doi: 10.3855/jidc.16594
- Verdugo Thomas F, Tapia Mingo A, Ramírez Montes D, Oporto Uribe S. Hepatitis tóxica por albendazol [Albendazole-induced toxic hepatitis]. *Gastroenterol Hepatol*. 2015 Aug-Sep;38(7):436–438. doi: 10.1016/j.gastrohep.2014.08.001
- Boceanu E, Banateanu M, Tanasescu S, et al. Recurrent acute hepatitis induced by albendazole: case report. *J Pediatr*. 2015;18:83.
- Koca T, Akcam M. Albendazole-induced autoimmune hepatitis. *Indian Pediatr*. 2015 Jan;52(1):78–79.
- Shah C, Mahapatra A, Shukla A, Bhatia S. Recurrent acute hepatitis caused by albendazole. *Trop Gastroenterol*. 2013 Jan-Mar;34(1):38–39. doi: 10.7869/tg.2012.90
- Nandi M, Sarkar S. Albendazole-induced recurrent hepatitis. *Indian Pediatr*. 2013 Nov 8;50(11):1064.
- Moon SY, Baek YH, Lee SW. Drug-induced liver injury by prophylactic administration of albendazole. *Korean J Gastroenterol*. 2019 Jun;73(6):360–364. doi: 10.4166/kjg.2019.73.6.360
- Asenov Y, Akin M, Ibiş C, et al. Observed or predicted albendazole hepatotoxicity as an indication for a resection procedure in hepatic hydatid disease: a short series of cases. *Chirurgia (Bucur)*. 2019 Jul-Aug;114(4):522–527. doi: 10.21614/chirurgia.114.4.524
- Bilgic Y, Yilmaz C, Cagin YF, et al. Albendazole-induced recurrent acute toxic hepatitis: a case report. *Acta Gastroenterol Belg*. 2017 Apr-Jun;80(2):309–311.
- Freire J, Rocha LA, Lima LP, Pereira RP. Subfulminant acute liver failure by albendazole: case report. *J Med Cases*. 2015;6(6):342–345. doi: 10.14740/jmc2147w
- Aasen TD, Nasrollah L, Seetharam A. Drug-Induced Liver Failure Requiring Liver Transplant: Report and Review of the Role of Albendazole in Managing Echinococcal Infection. *Exp Clin Transplant*. 2018 Jun;16(3):344–347. doi: 10.6002/ect.2015.0313
- Ben Fredj N, Chaabane A, Chadly Z, et al. Albendazole-associated acute hepatitis and bicytopenia. *Scand J Infect Dis*. 2014 Feb;46(2):149–51. doi: 10.3109/00365548.2013.835068
- Gözüküçük R, Abci İ, Güçlü M. Albendazole-induced toxic hepatitis: A case report. *Turk J Gastroenterol*. 2013;24(1):82–4.
- Marin Zuluaga JI, Marin Castro AE, Perez Cadavid JC, Restrepo Gutierrez JC. Albendazole-induced granulomatous hepatitis: A case report. *J Med Case Rep*. 2013 Jul 26;7:201. doi: 10.1186/1752-1947-7-201
- Rios D, Restrepo JC. Albendazole-induced liver injury: A case report. *Colomb Med (Cali)*. 2013 Jun 30;44(2):118–20.
- Kim MK, Park HW, Kim WJ, et al. A case of acute drug-induced hepatotoxicity after albendazole treatment. *Korean J Med*. 2008;564–568.
- Choi GY, Yang HW, Cho SH, et al. Acute drug-induced hepatitis caused by albendazole. *J Korean Med Sci*. 2008 Oct;23(5):903–5. doi: 10.3346/jkms.2008.23.5.903
- Björnsson E, Olsson R. Outcome and prognostic markers in severe drug-induced liver disease. *Hepatology*. 2005 Aug;42(2):481–9. doi: 10.1002/hep.20800
- Shen T, Liu Y, Shang J, et al. Incidence and Etiology of Drug-Induced Liver Injury in Mainland China. *Gastroenterology*. 2019 Jun;156(8):2230–2241.e11. doi: 10.1053/j.gastro.2019.02.002
- Lai R, Li X, Zhang J, et al.; Chinese Drug Induced Liver Disease Study Group. Drug-induced liver injury in children: A nationwide cohort study from China. *JHEP Rep*. 2024 Apr 25;6(8):101102. doi: 10.1016/j.jhepr.2024.101102
- Suk KT, Kim DJ. Drug-induced liver injury: present and future. *Clin Mol Hepatol*. 2012 Sep;18(3):249–57. doi: 10.3350/cmh.2012.18.3.249
- García-Cortés M, Robles-Díaz M, Stephens C, et al. Drug-induced liver injury: an update. *Arch Toxicol*. 2020 Oct;94(10):3381–3407. doi: 10.1007/s00204-020-02885-1
- Björnsson ES, Bergmann OM, Björnsson HK, et al. Incidence, presentation, and outcomes in patients with drug-induced liver injury in the general population of Iceland. *Gastroenterology*. 2013 Jun;144(7):1419–25. 1425.e1–3; quiz e19–20. doi: 10.1053/j.gastro.2013.02.006
- Andrade RJ, Chalasani N, Björnsson ES, et al. Drug-induced liver injury. *Nat Rev Dis Primers*. 2019 Aug 22;5(1):58. doi: 10.1038/s41572-019-0105-0



<https://doi.org/10.34883/PI.2025.14.3.038>



Чуланов В.П.¹, Сагалова О.И.², Хаертынов Х.С.³, Тетенева А.В.⁴, Кравченко И.Э.³,
Балашов О.Е.⁵, Макаров Д.С.⁶ ✉, Сычев Д.А.^{7,8}

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

² Южно-Уральский государственный медицинский университет, Челябинск, Россия

³ Казанский государственный медицинский университет, Казань, Россия

⁴ Медико-санитарная часть № 2, Томск, Россия

⁵ ООО «ФармаДиол», Москва, Россия

⁶ ОАО «Авексима», Москва, Россия

⁷ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия

⁸ Центр геномных исследований мирового уровня «Центр предиктивной генетики, фармакогенетики и персонализированной терапии» Российского научного центра хирургии имени акад. Б.В. Петровского, Москва, Россия

Безопасность отечественного оригинального прямого орального антикоагулянта из группы ингибиторов Ха фактора в профилактике тромботических осложнений у пациентов с COVID-19 в условиях реальной клинической практики

Конфликт интересов: авторы заявляют, что не имеют прямых или косвенных финансовых интересов, которые могли бы повлиять на результаты данного исследования. Все потенциальные конфликты интересов были урегулированы в соответствии с требованиями журнала и указаны ниже, если таковые имелись.

Исследование было выполнено при поддержке ОАО «Авексима», Россия, что обеспечило проведение всех этапов работы – от сбора данных до анализа результатов.

Вклад авторов: все авторы внесли равный вклад в создание статьи.

Благодарность. Авторы выражают благодарность коллегам из участвующих центров за содействие в рекрутинге пациентов, а также статистикам за помощь в обработке данных. Авторы также благодарят технический персонал и всех участников исследования за их неоценимый вклад.

Подана: 29.08.2025

Принята: 08.09.2025

Контакты: dmakarov@avexima.pro

Резюме

Цель. Оценить безопасность отечественного оригинального прямого орального антикоагулянта из группы ингибиторов Ха фактора в условиях реальной клинической практики у госпитализированных пациентов со среднетяжелым течением новой коронавирусной инфекции (COVID-19).

Материалы и методы. Проведено многоцентровое открытое неинтервенционное исследование, в которое было включено 184 госпитализированных пациента (средний возраст 56,7±18,4 года; 50,5% женщин) со среднетяжелым течением COVID-19 и признаками гиперкоагуляции (средний уровень D-димера 301,85 нг/мл). Пациенты получали Димолегин® перорально в дозе 60 мг/сут в составе комплексной терапии.

Первичной конечной точкой была частота больших (крупных) кровотечений по шкале TIMI. Вторичные точки включали оценку других геморрагических событий, нежелательных явлений (НЯ) и динамику маркеров гемостаза.

Результаты. За время исследования частота больших (крупных) кровотечений (первичная конечная точка) составила 0%. Также не было зафиксировано ни одного случая умеренных, незначительных кровотечений или развития анемии. Общая частота НЯ составила 10,3% (19 пациентов); большинство явлений были легкой или умеренной степени тяжести. Зарегистрировано одно серьезное НЯ (острая респираторная недостаточность), не связанное с приемом препарата. Ни одного тромботического осложнения за время наблюдения не выявлено. На фоне терапии наблюдалось статистически значимое снижение уровней D-димера ($p < 0,001$) и фибриногена ($p < 0,001$) по сравнению с исходными значениями, при этом показатели МНО и АЧТВ оставались в пределах нормы, не демонстрируя признаков избыточной гипокоагуляции.

Заключение. Отечественный антикоагулянт из группы ингибиторов Ха фактора продемонстрировал благоприятный профиль безопасности у госпитализированных пациентов со среднетяжелым течением COVID-19 в условиях реальной клинической практики. Отсутствие геморрагических осложнений на фоне улучшения лабораторных маркеров гиперкоагуляции подтверждает целесообразность его применения по зарегистрированным показаниям.

Ключевые слова: прямой оральный антикоагулянт, ингибиторы Ха фактора, Димолегин®, COVID-19, клиническое исследование

Chulanov V.¹, Sagalova O.², Khaertynov H.³, Teteneva A.⁴, Kravchenko I.³, Balashov O.⁵,
Makarov D.⁶ ✉, Sychev D.^{7,8}

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

² South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia

³ Kazan State Medical University, Kazan, Russia

⁴ Medical and Sanitary Unit No. 2, Tomsk, Russia

⁵ Pharmadiol LLC, Moscow, Russia

⁶ Avexima OJSC, Moscow, Russia

⁷ Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia

⁸ World-class Genomic Research Center "Center for Predictive Genetics,
Pharmacogenetics and Personalized Therapy" of the Russian Scientific Center of Surgery
named after academician B.V. Petrovsky, Moscow, Russia

Safety of a Domestic Original Direct Oral Anticoagulant from the Group of Factor Xa Inhibitors in the Prevention of Thrombotic Complications in Patients with COVID-19 in Real Clinical Practice

Conflict of interest: the authors declare that they have no direct or indirect financial interests that could influence the results of this study. All potential conflicts of interest were resolved in accordance with the journal's requirements and are listed below, if any. The study was supported by Avexima, Russia, which ensured all stages of the work, from data collection to analysis of the results.

Authors' contributions: all authors contributed equally to the article.

Gratitude. The authors thank their colleagues from the participating centers for assistance in patient recruitment, as well as statisticians for assistance in data processing. The authors also thank the technical staff and all study participants for their invaluable contribution.

Submitted: 29.08.2025

Accepted: 08.09.2025

Contacts: dmakarov@avexima.pro

Abstract

Purpose. To evaluate the safety of Dimolegin®, original Russian direct oral anticoagulant from the group of factor Xa inhibitors, in real-world clinical practice among hospitalized patients with a moderate new coronavirus infection (COVID-19).

Materials and methods. A multicenter, open-label, non-interventional study was conducted, which included 184 hospitalized patients (mean age 56.7±18.4 years; 50.5% female) with moderate COVID-19 and signs of hypercoagulation (mean D-dimer level 301.85 ng/mL). Patients received oral Dimolegin® at a dose of 60 mg once daily as part of a comprehensive treatment regimen. The primary endpoint was the incidence of major bleeding events according to the TIMI scale. Secondary endpoints included the assessment of other bleeding events, adverse events (AEs), and the dynamics of hemostasis markers.

Results. During the study, the incidence of major bleeding (the primary endpoint) was 0%. No cases of moderate or minor bleeding or anemia were recorded. The overall incidence of AEs was 10.3% (19 patients), with most events being mild or moderate in severity. One serious adverse event (acute respiratory failure) was reported, which was deemed unrelated to the study drug. No thrombotic complications were observed during the follow-up period. Treatment was associated with a statistically significant decrease

in D-dimer ($p<0.001$) and fibrinogen ($p<0.001$) levels compared to baseline, while INR and aPTT values remained within the normal range, showing no signs of excessive hypocoagulation.

Conclusion. Russian anticoagulant from the group of factor Xa inhibitors has demonstrated a favorable safety profile in hospitalized patients with moderate COVID-19 in a real-world clinical practice. The absence of hemorrhagic complications alongside the improvement in laboratory markers of hypercoagulation confirms the expediency of its use according to the registered indications.

Keywords: direct oral anticoagulant, Xa factor inhibitors, Dimolegin®, COVID-19, clinical trial

■ ВВЕДЕНИЕ

Тромботические осложнения – актуальная проблема современной медицины, проявляющаяся не только при новой коронавирусной инфекции (COVID-19), но и при ряде других острых и хронических состояний, сопровождающихся выраженным воспалением и дисрегуляцией систем гемостаза [1–4]. Пандемия COVID-19 послужила уникальной клинической моделью, позволившей системно изучить механизмы и частоту тромбозов в условиях тяжелого системного воспаления и гиперкоагуляции, однако выявленные феномены и патогенетические закономерности в равной степени релевантны при других клинических сценариях высокого тромботического риска.

Многочисленные исследования подтверждают, что у госпитализированных пациентов с COVID-19 частота тромботических осложнений (как венозных, так и артериальных) существенно превышает таковую в общей популяции и у пациентов с другими инфекциями. Особенно высок риск у пациентов с тяжелым и критическим течением, среди которых тромботические осложнения развиваются в 12,8% случаев, причем преобладают артериальные события (91%) – инфаркт миокарда, ишемический инсульт – на фоне только 9% венозных тромбозов [5, 6]. Повышение уровня D-димера и маркеров эндотелиального повреждения коррелирует с длительностью госпитализации, необходимостью нахождения в отделении интенсивной терапии и смертностью [6, 7]. Ключевыми механизмами служат дисфункция эндотелия, системный воспалительный ответ, дисбаланс системы свертывания и активация тромбоцитов.

Современные рекомендации ASH и CHEST определяют разные схемы антитромботической терапии в зависимости от тяжести состояния: для госпитализированных пациентов с COVID-19 доказана целесообразность профилактической или терапевтической дозы антикоагулянтов, тогда как комбинированное назначение с антиагрегантами показало отсутствие пользы и повышение риска кровотечений. При этом четкий консенсус по длительности терапии, отбору пациентов и алгоритмам персонализации по-прежнему отсутствует, что отражает и актуальные международные данные по другим группам высокого тромботического риска [8–10]. Особое значение имеют вопросы длительного тромботического риска, сохраняющегося в течение месяцев и даже года после перенесенного острого состояния, которые, как показали исследования COVID-19, до сих пор недооценены в современных профилактических стратегиях [7, 11].

В этой связи возникает потребность в новых подходах к индивидуализированной антитромботической терапии, способной эффективно и безопасно предупреждать

артериальные и венозные тромбозы вне зависимости от этиологии основного заболевания, но с учетом опыта, полученного в пандемию COVID-19. Данное исследование отечественного антикоагулянта из группы ингибиторов Ха фактора было направлено на оценку безопасности препарата у пациентов с высоким риском тромботических осложнений, где COVID-19 в современном контексте можно рассматривать как клиническую модель, позволяющую экстраполировать полученные результаты и на другие сходные ситуации.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Основная цель исследования заключалась в оценке безопасности отечественного антикоагулянта из группы ингибиторов Ха фактора при его использовании для профилактики тромботических осложнений у пациентов с COVID-19 в условиях реальной клинической практики.

Для достижения этой цели были поставлены следующие задачи:

1. Оценить частоту развития больших (крупных) кровотечений (первичная конечная точка) и других геморрагических событий на фоне терапии.
2. Проанализировать динамику ключевых маркеров коагуляции (МНО, АЧТВ, D-димер) для оценки влияния препарата на систему гемостаза.
3. Собрать данные о безопасности препарата, включая частоту нежелательных явлений (НЯ), в том числе со стороны желудочно-кишечного-тракта (ЖКТ).
4. Зафиксировать частоту тромботических осложнений.

В этой связи результаты исследования не только имеют значение для оптимизации антикоагулянтной терапии при COVID-19, но и закладывают основу для внедрения персонализированных схем ведения пациентов с любыми ситуациями, сопровождающимися высоким риском тромбозов на фоне системного воспаления [5–7, 9].

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн и участники исследования

Было проведено многоцентровое открытое неинтервенционное (наблюдательное) исследование в период с 2024 по 2025 год, которое проводилось в 6 исследовательских центрах на территории Российской Федерации. В исследование включались госпитализированные пациенты в возрасте 18 лет и старше со среднетяжелым течением новой коронавирусной инфекции (COVID-19), которым по решению лечащего врача в рамках реальной клинической практики был назначен препарат Димолегин® для профилактики тромботических осложнений.

Критерии включения и невключения представлены в табл. 1.

Процедуры исследования

Пациенты получали лекарственный препарат перорально в дозировке 60 мг один раз в сутки. Продолжительность терапии в стационаре составляла до 30 дней.

Схема наблюдения включала:

- визит 1 (скрининг, день 1) – подписание информированного согласия, сбор анамнеза, физикальное обследование, лабораторные анализы (общий и биохимический анализ крови, коагулограмма с D-димером) и инструментальные исследования (ЭКГ, пульсоксиметрия);

Таблица 1
Критерии включения и невключения в исследование
Table 1
Inclusion and exclusion criteria

Критерии включения	Критерии невключения
1. Добровольно подписанное информированное согласие на участие в неинтервенционном исследовании. 2. Госпитализированные пациенты со среднетяжелым течением COVID-19, которым показано назначение антикоагулянтных препаратов с целью профилактики тромботических осложнений в соответствии с критериями актуальных на момент планирования Временных методических рекомендаций. 3. Мужчины и женщины в возрасте от 18 лет и старше. 4. Пациенты, которым врачи в рамках рутинной практики в качестве средства профилактики тромботических осложнений в составе комплексной терапии COVID-19 среднетяжелого течения назначили Димолегин®. 5. Способность понять требования, выдвигаемые к участникам исследования, дать письменное согласие на участие в исследовании (в том числе на использование и передачу информации о состоянии здоровья пациентов, имеющей отношение к исследованию) и выполнение процедур, предусмотренных протоколом исследования	1. Известная повышенная чувствительность к действующему веществу или любым вспомогательным веществам, входящим в состав препарата Димолегин®. 2. Клинически значимое активное кровотечение (например, внутричерепное кровоизлияние, желудочно-кишечные кровотечения) на момент скрининга. 3. Сопутствующая терапия фибринолитиками (алтеплаза, тенектеплаза) и другими антикоагулянтами, например, нефракционированным гепарином (в т. ч. в дозах, необходимых для обеспечения функционирования центрального венозного или артериального катетера), низкомолекулярными гепаринами (эноксапарин натрия, надропарин кальция, далтепарин натрия и др.), производными гепарина (фондапаринукс и др.), антагонистами витамина К (варфарин, аценокумарол и др.), пероральными антикоагулянтами (апиксабан, ривароксабан), прямыми ингибиторами тромбина (бивалирудин, дабигатран) и др. 4. Анемия. 5. Тромбоцитопения. 6. Известные по данным анамнеза врожденные тромбофилии (дефицит антитромбина III, протеина C, протеина S, лейденская мутация фактора свертывания V, повышение уровня фактора свертывания VIII, мутация протромбина G20210A и др.). 7. Иные нарушения свертывания крови и противопоказания к назначению антикоагулянтов. 8. Заболевания печени с нарушением ее функции (за исключением неалкогольного стеатогепатита с нормальной активностью печеночных трансаминаз) и желчевыводящих путей. 9. Диагностированная тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина <30 мл/мин). 10. Заболевания органов пищеварения, которые могут нарушить всасывание препарата (болезнь Крона, неспецифический язвенный колит, синдром раздраженной кишки и др.). 11. Беременность или период грудного вскармливания, подозрение на беременность, или планирование беременности в течение ближайших 3 мес. (в том числе для мужчин-пациентов исследования, партнерши которых планируют беременность в течение ближайших 3 мес.). 12. Пациенты, принимающие или принимавшие экспериментальные препараты, препараты, не разрешенные в РФ, либо участвующие или участвовавшие в других клинических исследованиях в течение 90 дней до момента начала терапии. 13. Известные (по данным анамнеза) или подозреваемые злоупотребление алкоголем, психотропными препаратами, лекарственная зависимость, наркомания. 14. Иные причины, которые, по мнению исследователя, препятствуют участию пациента в исследовании или создают необоснованный риск

- визит 2 (окончание лечения) – проводился в день выписки из стационара, включал оценку состояния и финальные лабораторные анализы;
- визит 3 (телефонный контакт) – осуществлялся через 30±3 дня после выписки для сбора информации о состоянии пациента и НЯ.

Сбор данных проводился с помощью электронных индивидуальных регистрационных карт.

Основные критерии оценки

Исследование было направлено на оценку данных по безопасности и представляло собой оценку кровотечений по шкале TIMI от момента начала лечения терапией интереса до визита 2:

1. Внутричерепные кровотечения.
2. Любые видимые кровотечения (в т. ч. выявленные с помощью различных методов визуализации) со снижением уровня гемоглобина на ≥ 5 г/дл или гематокрита на $\geq 15\%$.
3. Тампонада сердца.
4. Смерть от кровотечения.

Дополнительные критерии оценки

1. Частота развития больших (крупных) кровотечений по шкале TIMI от момента начала лечения терапией интереса до визита 3.
2. Частота развития умеренных кровотечений по шкале TIMI от момента начала лечения терапией интереса до визитов 2 и 3.
3. Частота развития незначительных кровотечений по шкале TIMI от момента начала лечения терапией интереса до визитов 2 и 3.
4. Частота развития анемии от момента начала лечения терапией интереса до визитов 2 и 3.

Критерии анемии для женщин: наличие любого из следующих критериев: концентрация гемоглобина < 120 г/л, число эритроцитов $< 3,8$ млн/мкл, гематокрит $< 36\%$; для мужчин: концентрация гемоглобина < 130 г/л, эритроцитов $< 4,0$ млн/мкл, гематокрита $< 39\%$.

5. Изменение уровней МНО, АЧТВ, протромбинового времени и D-димера на фоне приема терапии интереса (с учетом каждого проведенного в рамках рутинной практики измерения).

Статистический анализ

Расчет размера выборки ($N=184$) основывался на ожидаемой частоте развития больших (крупных) кровотечений 1,25% (на основании результатов предыдущих исследований) при планируемой мощности исследования 90%. Таким образом, в пределах частоты достижения первичной конечной точки на уровне 1,5% ожидалось, что в группе из 184 участников будет выявлено не более 1 случая кровотечения.

Статистический анализ был проведен с использованием пакета прикладных статистических программ R (версии 4.0.2).

Для количественных данных рассчитывались среднее, стандартное отклонение, 95% доверительный интервал для среднего, минимальное значение, максимальное значение, медиана и межквартильный размах. Для переменных, представленных в виде качественных и порядковых показателей, представлялись абсолютные и относительные (в %) частоты для каждой категории, а также 95% ДИ. Для оценки нормальности распределения количественных показателей применялся критерий Шапиро – Уилка.

При расчете ДИ для долей был использован биномиальный метод Клоппера – Пирсона.

Первичный анализ был выполнен в популяции пациентов для полного анализа (FAS), дополнительный – в популяции пациентов, завершивших исследование по протоколу (PP). Был проведен анализ чувствительности результатов к различным интеркуррентным событиям с использованием различных сценариев замещения отсутствующих данных.

Уровень статистической значимости был принят равным $p < 0,05$.

Этические аспекты

Документы исследования были одобрены Независимым междисциплинарным комитетом по этической экспертизе клинических исследований (выписка из протокола № 07 от 05.04.2024). Дополнительно независимые этические комитеты участвующих исследовательских центров проводили свою оценку документов. Все пациенты предоставили письменное информированное согласие на участие до включения в исследование. Исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации и требованиями законодательства.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование было включено 184 пациента. Завершил исследование по протоколу 181 (98,4%) пациент. Три пациента (1,6%) были исключены преждевременно по причине ошибочного включения (несоответствие критериям). Все 184 включенных пациента были проанализированы в популяции для полного анализа (FAS).

Таким образом, 181 (98,4%) пациент завершил исследование согласно протоколу и составил популяцию per protocol (PP). Анализ безопасности был проведен для всех 184 пациентов. Диаграмма потока пациентов представлена на рис. 1.

Все 184 пациента, включенные в исследование, получили как минимум одну дозу препарата Димолегин® в дозировке 60 мг/сут. Приверженность терапии составила 100%, пропусков или отклонений в режиме приема препарата зафиксировано не было.



Рис. 1. Диаграмма потока пациентов в исследовании (CONSORT)
Fig. 1. Patient flow chart (CONSORT)



Популяция и демографические данные пациентов

Исходные демографические и клинические характеристики представлены в табл. 2.

Таблица 2
Исходные демографические, клинические, лабораторные и терапевтические характеристики пациентов (N=184)
Table 2
Baseline demographic, clinical, laboratory, and therapeutic characteristics of patients (N=184)

Параметр	Значение
Демографические данные	
Возраст, годы (среднее $\pm$ SD)	56,7 $\pm$ 18,4
Масса тела, кг (среднее $\pm$ SD)	76,4 $\pm$ 17,2
Пол, n (%)	
– Мужчины	91 (49,5%)
– Женщины	93 (50,5%)
Клинические характеристики	
Сатурация кислорода (SpO ₂), % (среднее $\pm$ SD)	96,7 $\pm$ 1,7
Жалоба на лихорадку (пирексию), n (%)	110 (59,8%)
Жалоба на астению, n (%)	134 (72,8%)
Изменения на КТ легких, n/N (%)	75/179 (47,5%)
Сопутствующие заболевания, n (%)	
– Гипертоническая болезнь сердца	97 (52,7%)
– Стенокардия	20 (10,9%)
– Хроническая болезнь почек	21 (11,4%)
– Сахарный диабет 2-го типа	18 (9,8%)
– Ишемия миокарда (ИБС)	13 (7,1%)
Лабораторные показатели (среднее $\pm$ SD)	
Показатели гемостаза	
D-димер, нг/мл	301,85 $\pm$ 276,50
Фибриноген, г/л	4,65 $\pm$ 1,23
Маркеры воспаления и ОАК	
Лимфоциты, $\times 10^9$ /л	0,80 $\pm$ 0,25
Лейкоциты, $\times 10^9$ /л	10,59 $\pm$ 1,02
C-реактивный белок, мг/л*	64,61 $\pm$ 31,27
Наиболее частая сопутствующая терапия, n (%)	
Противовирусные препараты (молнупиравир)	128 (69,6%)
Ингибиторы протонной помпы (эзопрепарол)	91 (49,5%)
Витамины (аскорбиновая кислота)	64 (34,8%)
Гиполипидемические средства (аторвастатин)	31 (16,9%)
Антибиотики (цефтриаксон)	24 (13,0%)
Прием системных кортикостероидов, n (%)	
Дексаметазон	6 (3,26%)
Преднизолон	1 (0,54%)
Антитромботические препараты, n (%)	
Апиксабан	13 (7,07%)
Комбинированная терапия	13 (7,07%)
Эноксапарин	2 (1,09%)
Надропарин	1 (0,54%)

Примечания: значения представлены как среднее $\pm$ стандартное отклонение (SD) или число (доля, %); ОАК – общий анализ крови; * данные по C-реактивному белку представлены для подгруппы из 9 пациентов; один пациент мог получать несколько препаратов сопутствующей терапии.

В исследовании приняли участие пациенты преимущественно среднего и пожилого возраста (средний возраст 56,7 года), незначительно преобладали женщины (50,5%). Наиболее частым сопутствующим заболеванием была гипертоническая болезнь сердца, выявленная более чем у половины пациентов (52,7%). Также часто встречались стенокардия (10,9%), хроническая болезнь почек (11,4%) и сахарный диабет 2-го типа (9,8%), что указывает на высокий исходный сердечно-сосудистый и тромботический риск.

Средняя продолжительность приема препарата в популяции FAS составила $7,46 \pm 2,24$ дня. Медианная длительность терапии составила 7,00 дня (межквартильный размах [Q1; Q3]: 6,00–8,00 дня). Минимальная продолжительность лечения в исследовании составила 2 дня, максимальная – 18 дней.

Одному пациенту потребовался перевод в отделение интенсивной терапии на фоне НЯ, не связанного с приемом антикоагулянтной терапии.

Основная точка исследования

Основная конечная точка – частота больших (крупных) кровотечений по шкале TIMI от начала терапии до визита 2 – составила 0%. Ни одного события, соответствующего данной конечной точке, зафиксировано не было (табл. 3), поэтому ее формальный статистический анализ не проводился.

Таблица 3
Основные результаты оценки безопасности отечественного антикоагулянта из группы ингибиторов Ха фактора (популяция FAS, N=184)
Table 3
Main results of the safety assessment of a domestic anticoagulant from the group of factor Xa inhibitors (FAS population, N=184)

Показатель	Результат, n (%)
Оценка геморрагических осложнений	
Большие (крупные) кровотечения по шкале TIMI	0 (0,00%)
Умеренные кровотечения по шкале TIMI	0 (0,00%)
Незначительные кровотечения по шкале TIMI	0 (0,00%)
Развитие анемии	0 (0,00%)
Оценка общей безопасности	
НЯ, всего	25 НЯ, у 19 пациентов (10,3%)
– Легкой степени (1-я ст.)	14/25 НЯ
– Умеренной степени (2-я ст.)	10/25 НЯ
СНЯ*	1 (0,54%)
СНЯ, связанные с приемом препарата	0 (0,00%)
Отмена препарата из-за НЯ	0 (0,00%)
Симптомы со стороны ЖКТ	0 (0,00%)
Оценка тромботических событий	
Тромботические осложнения (ТГВ, ТЭЛА и др.)	0 (0,00%)
Динамика лабораторных показателей**	Среднее изменение $\pm$ SD
D-димер, нг/мл	$-30,46 \pm 93,98$ ($p < 0,001$)
МНО	$-0,03 \pm 0,10$ ($p = 0,004$)
АЧТВ, с.	$-0,79 \pm 6,65$ ($p = 0,816$)

Примечания: ТГВ – тромбоз глубоких вен; ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии; * острая респираторная недостаточность, не связанная с приемом препарата; ** данные «визит 1 (скрининг) vs визит 2 (окончание лечения)».



Дополнительные точки безопасности

Геморрагические события: частота развития умеренных и незначительных кровотечений по шкале TIMI составила 0%. Частота развития анемии на фоне терапии также составила 0% (табл. 3). Не было зарегистрировано ни одного НЯ особого интереса, связанного с кровотечениями.

Безопасность со стороны ЖКТ: частота возникновения желудочно-кишечных симптомов (боли в животе, диспепсия, тошнота, рвота, диарея) составила 0%.

Любые НЯ: в общей сложности было зарегистрировано 25 НЯ у 19 (10,3%) пациентов. Из них 14 явлений были легкой степени тяжести и 10 – умеренной. Было зафиксировано одно серьезное нежелательное явление (СНЯ) – острая респираторная недостаточность, которая была расценена исследователем как СНЯ, не связанное с приемом исследуемого препарата. Ни одного летального исхода в ходе исследования не зарегистрировано.

Тромботические осложнения

В ходе всего периода наблюдения не было зарегистрировано ни одного тромботического осложнения (тромбоз глубоких вен, тромбоэмболия легочной артерии, ишемический инсульт, острый инфаркт миокарда). Частота наступления данной поисковой конечной точки составила 0% (табл. 3).

Динамика лабораторных показателей

При сравнении показателей коагулограммы на визите 2 с исходными значениями были получены следующие результаты (табл. 4). Наблюдалось статистически значимое снижение уровня D-димера (среднее изменение $-30,46 \pm 93,98$ нг/мл; $p < 0,001$). Выявлено статистически значимое снижение показателя МНО (среднее изменение $-0,03 \pm 0,10$; $p = 0,004$). Статистически значимых изменений для АЧТВ ($p = 0,816$) и протромбинового времени ($p = 0,421$) не зафиксировано.

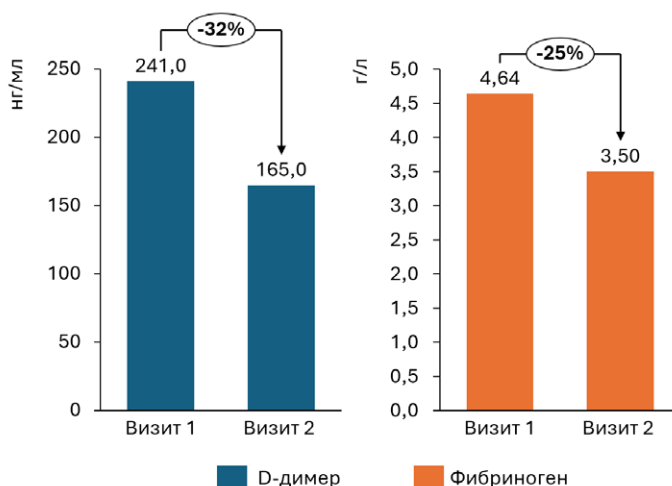


Рис. 2. Динамика лабораторных показателей D-димера и фибриногена
Fig. 2. Dynamics of laboratory parameters of D-dimer and fibrinogen

Таблица 4
Динамика ключевых лабораторных показателей гемостаза на фоне лечения (популяция FAS)
Table 4
Dynamics of key laboratory parameters of hemostasis during treatment (FAS population)

Показатель	Единицы измерения	Исходно (визит 1)	Окончание лечения (визит 2)	p-value*
МНО	–			
n		168	67	
Медиана [Q1; Q3]		1,08 [1,00; 1,15]	1,00 [0,99; 1,11]	0,004
АЧТВ	с.			
n		181	69	
Медиана [Q1; Q3]		27,00 [24,80; 32,10]	26,30 [25,80; 30,00]	0,816
Фибриноген	г/л			
n		180	69	
Медиана [Q1; Q3]		4,64 [3,70; 5,60]	3,50 [3,10; 4,00]	<0,001
D-димер	нг/мл			
n		173	59	
Медиана [Q1; Q3]		241,00 [188,00; 350,00]	165,00 [0,43; 225,00]	<0,001

Примечания: n – число наблюдений; данные представлены в формате «медиана [первый квартиль (Q1); третий квартиль (Q3)]»; * значение p-value отражает статистическую значимость изменений по сравнению с исходным уровнем (рассчитано с помощью парного критерия Вилкоксона); МНО – международное нормализованное отношение; АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время.

Нежелательные явления
За период исследования было зарегистрировано 25 НЯ у 19 из 184 пациентов (10,3%). Большинство зафиксированных НЯ были легкой (14 событий) или умеренной (10 событий) степени тяжести (степени 1 и 2 по СТСАЕ соответственно).
Наиболее часто НЯ регистрировались со стороны лабораторных и инструментальных данных (11 событий), дыхательной системы (5 событий) и в виде общих нарушений (4 события). Большинство НЯ были единичными. Наиболее частыми повторяющимися явлениями были повышение артериального давления (3 события), пирексия (3 события) и гипоксия (2 события).
Связь с приемом исследуемого препарата была оценена как сомнительная для 24 НЯ и условная для 1 НЯ. Ни одного НЯ, связь которого с препаратом была бы расценена как возможная, вероятная или определенная, зафиксировано не было.
Исход большинства НЯ был благоприятным: 9 НЯ завершились выздоровлением без последствий, еще для 9 НЯ было отмечено улучшение состояния. Исход 7 НЯ остался неизвестен.
Серьезные нежелательные явления. В ходе исследования было зарегистрировано одно СНЯ (0,54%) – острая респираторная недостаточность (степень 4 по СТСАЕ) у одной пациентки. Данное СНЯ было расценено исследователями не как связанное с приемом исследуемого препарата, а как осложнение основного заболевания (COVID-19). Летальных исходов в исследовании не было.
Отдаленные нежелательные явления. В течение 30-дневного периода наблюдения после выписки из стационара (по данным телефонного контакта и дневников пациентов) ни одного нового НЯ зарегистрировано не было.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Профилактика тромботических осложнений у пациентов с COVID-19 остается одной из ключевых задач современной клинической практики. Коронавирусная инфекция ассоциируется с выраженной гиперкоагуляцией и высокой частотой тромбозов как венозной, так и артериальной природы, что подтверждено многочисленными крупными исследованиями и метаанализами [12, 13]. В сложившихся условиях поиск новых, эффективных и безопасных антикоагулянтов приобретает особую значимость, особенно в популяции пациентов среднего и пожилого возраста с высоким сердечно-сосудистым и тромботическим риском.

Актуальные рекомендации ASH 2025 подчеркивают важность назначения профилактической дозы антикоагулянтов большинству пациентов в критических состояниях, ассоциированных с COVID-19, после индивидуальной оценки риска кровотечения [8]. Рекомендации CHEST 2023 акцентируют внимание на повышенном риске артериальных осложнений (острый инфаркт, инсульт) и допускают использование пероральных антикоагулянтов в условиях стабильной гемодинамики [10].

Профиль отечественного антикоагулянта из группы ингибиторов Ха фактора – отсутствие лабораторной и клинической гепарин-индуцированной тромбоцитопении, однократный прием без мониторинга – удовлетворяет этим критериям и может упростить переход от внутривенных схем к пероральным на стадии реконвалесценции.

Геморрагические осложнения на фоне антикоагулянтов

В опубликованных данных частота больших (крупных) кровотечений у пациентов с COVID-19, получающих стандартные или повышенные дозы антикоагулянтов, варьирует от 1,4% до 4,8% [13, 14], а при использовании субтерапевтических доз может достигать 26,4 на 100 человеко-месяцев [15]. На этом фоне отсутствие значимых и средних кровотечений при использовании отечественного антикоагулянта из группы ингибиторов Ха фактора выглядит крайне благоприятно, особенно с учетом высокого исходного риска и сопутствующей терапии.

Тромботические осложнения

В многоцентровых исследованиях частота ВТЭО у госпитализированных пациентов с COVID-19 достигает 21–43% [13]. Применение стандартных антикоагулянтов (гепарин, эноксапарин) снижает этот риск, но не устраняет полностью [12]. В анализируемом исследовании частота тромбозов составила 0%, что может указывать на высокую профилактическую эффективность исследуемого препарата. Полученные данные соотносятся с результатами предыдущего многоцентрового рандомизированного исследования эффективности и безопасности препарата Димолегин® в качестве профилактики тромботических осложнений у госпитализированных пациентов с диагнозом COVID-19 [16].

Сравнение с другими антикоагулянтами

Результаты рандомизированных исследований и метаанализов показывают, что увеличение дозы антикоагулянта не всегда сопровождается преимуществом в выживаемости или снижении тромботических осложнений, но достоверно увеличивает частоту кровотечений [12, 14]. Так, в исследовании Swiss COVID-HEP trial не было

выявлено различий по частоте первичных исходов между стандартной и терапевтической дозами гепарина (5,4% vs 5,0%), а частота больших (крупных) кровотечений составила 1,4–2,5% [17]. В нашем исследовании безопасность отечественного антикоагулянта оказалась выше, а эффективность не уступала зарегистрированным данным для других антикоагулянтов.

Динамика лабораторных маркеров

Снижение D-димера и фибриногена на фоне терапии может отражать как снижение активности тромбообразования, так и стабилизацию воспалительного процесса. С учетом того, что повышение D-димера ассоциировано с неблагоприятными исходами и увеличением летальности у пациентов с COVID-19 [18], наблюдаемая положительная динамика подтверждает патогенетическую обоснованность применения отечественного антикоагулянта.

Биологические механизмы и потенциал отечественного антикоагулянта

COVID-19 характеризуется феноменом иммунотромбоза: активацией TLR, компонента и эндотелиального повреждения с последующим каскадом коагуляции [19]. Прямые ингибиторы фактора Ха не только блокируют генерацию тромбина, но и уменьшают экспрессию провоспалительных цитокинов, ингибируют PAR-зависимые пути воспаления и потенциально защищают эндотелий [20]. Такой плейотропный эффект объясняет выявленное в нашем исследовании снижение D-димера и фибриногена даже при коротком курсе терапии.

Клиническая значимость

Отечественный антикоагулянт, обладая пероральной формой и предсказуемой фармакокинетикой, является удобной опцией для клинических ситуаций, в которых затруднен лабораторный контроль анти-Ха активности или МНО. На сегодняшний момент отечественный антикоагулянт из группы ингибиторов Ха фактора – единственный в России прямой пероральный антикоагулянт, который зарегистрирован по показанию «профилактика тромботических осложнений в комплексной терапии у взрослых пациентов с диагнозом COVID-19 среднетяжелого течения».

Ограничения исследования и направления дальнейших исследований

Несмотря на открытый неинтервенционный характер и относительно небольшой размер выборки, полученные данные дополняют имеющуюся доказательную базу. Результаты настоящего исследования сопоставимы с таковыми в предшествующем рандомизированном контролируемом исследовании эффективности и безопасности отечественного антикоагулянта из группы ингибиторов Ха фактора в качестве профилактики тромботических осложнений у госпитализированных пациентов с диагнозом COVID-19 [16].

Интерпретация результатов требует осторожности в связи с потенциальным влиянием сопутствующей фармакотерапии (противовирусные средства, статины, ингибиторы протонной помпы и др.) на параметры гемостаза и клинические исходы. Возможные лекарственные взаимодействия могут модифицировать профиль безопасности, что обуславливает необходимость последующего фармакоэпидемиологического анализа.

Целесообразно проведение дальнейших клинических испытаний отечественного антикоагулянта с участием гетерогенных популяций пациентов для анализа эффективности в различных клинических сценариях (вне COVID-19, при других состояниях, сопровождающихся гиперкоагуляцией).

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследование продемонстрировало благоприятный профиль безопасности отечественного антикоагулянта у пациентов с COVID-19 высокого тромботического риска: отсутствие крупных и средних кровотечений, низкая частота НЯ и тромботических событий, позитивная динамика лабораторных показателей гемостаза. Полученные результаты соответствуют и в ряде аспектов превосходят данные по другим антикоагулянтам. С учетом глобальной тенденции к персонализации антитромботической терапии и необходимости балансировать риск тромбозов и кровотечений, отечественный антикоагулянт из группы ингибиторов Ха фактора является перспективным инструментом для широкого клинического применения.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Sebastian S, Stein LK, Dhamoon M.S. Infection as a Stroke Trigger. *Stroke*. 2019;50(8):2216–2218. doi: 10.1161/STROKEAHA.119.025872
2. Samoilova E, Yusubalieva G, Belopasov V, Ekusheva E, Baklaushev V. Infections and inflammation in the development of stroke. S.S. Korsakov *Journal of Neurology and Psychiatry*. 2021;121(8-2):11-21. (in Russian) Available at: <https://doi.org/10.17116/jnevro202112108211>
3. Skaarup K.G., Modin D., Nielsen L., et al. Influenza and cardiovascular disease pathophysiology: strings attached. *Eur Heart J Suppl*. 2023;25(Supplement_A):A5–A11. doi: 10.1093/eurheartjsupp/suac117
4. Shao I.Y., Elkind M.S.V., Boehme A.K. Risk Factors for Stroke in Patients With Sepsis and Bloodstream Infections. *Stroke*. 2019;50(5):1046–1051. doi: 10.1161/STROKEAHA.118.023443
5. Abou Mansour M., El Rassi C., Sleem B., et al. Thromboembolic Events in the Era of COVID-19: A Detailed Narrative Review. *Can J Infect Dis Med Microbiol*. 2025;2025(1). doi: 10.1155/cjid/3804576
6. Hendi M.F., Alrais Z.F., Shoaib M.J., et al. Incidence of Thrombotic Complications in COVID-19 Patients and the Impact of Antithrombotic Therapy on ICU Mortality. *Cureus*. Published online January 17, 2025. doi: 10.7759/cureus.77602
7. Knight R., Walker V., Ip S., et al. Association of COVID-19 With Major Arterial and Venous Thrombotic Diseases: A Population-Wide Cohort Study of 48 Million Adults in England and Wales. *Circulation*. 2022;146(12):892–906. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.060785
8. Siegal D.M., Tseng E.K., Schünemann H.J., et al. American Society of Hematology living guidelines on use of anticoagulation for thromboprophylaxis for patients with COVID-19: executive summary. *Blood Adv*. 2025;9(6):1247–1260. doi: 10.1182/bloodadvances.2024014219
9. Schulman S., Sholzberg M., Spyropoulos A.C., et al. ISTH guidelines for antithrombotic treatment in COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2022;20(10):2214–2225. doi: 10.1111/jth.15808
10. Potpara T., Angiolillo D.J., Bikdeli B., et al. Antithrombotic Therapy in Arterial Thrombosis and Thromboembolism in COVID-19. *Chest*. 2023;164(6):1531–1550. doi: 10.1016/j.chest.2023.06.032
11. Stolker J.M., Steg P.G., Rossini R., et al. Could Acute COVID-19 Infection Ignite Thrombotic Risk? *Eur Cardiol Rev*. 2025;20. doi: 10.15420/ecr.2024.62
12. Reis S., Fiske A., Monsef I., et al. Anticoagulation in COVID-19 patients – An updated systematic review and meta-analysis. *Thromb Res*. 2024;238:141–150. doi: 10.1016/j.thromres.2024.04.007
13. Shah A., Donovan K., McHugh A., et al. Thrombotic and haemorrhagic complications in critically ill patients with COVID-19: a multicentre observational study. *Crit Care*. 2020;24(1):561. doi: 10.1186/s13054-020-03260-3
14. Alrashed A., Cahusac P., Mohzari Y.A., et al. A comparison of three thromboprophylaxis regimens in critically ill COVID-19 patients: An analysis of real-world data. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9. doi: 10.3389/fcvm.2022.978420
15. Pesavento R., Ceccato D., Pasquetto G., et al. The hazard of (sub)therapeutic doses of anticoagulants in non-critically ill patients with Covid-19: The Padua province experience. *J Thromb Haemost*. 2020;18(10):2629–2635. doi: 10.1111/jth.15022
16. Suchkov I., Mzhavanadze N., Shuldyakov A., et al. Efficacy and Safety of a New Selective Oral Factor Xa Inhibitor Amidine Hydrochloride for Prevention of Thromboembolic Events in Hospitalized Patients with COVID-19: a Multiple-Center Prospective Randomized Controlled Study. *Journal of Venous Disorders*. 2024;18(2):154–162. (in Russian) Available at: <https://doi.org/10.17116/flebo202418021154>
17. Blondon M., Cereghetti S., Pugin J., et al. Therapeutic anticoagulation to prevent thrombosis, coagulopathy, and mortality in severe COVID-19: The Swiss COVID-HEP randomized clinical trial. *Res Pract Thromb Haemost*. 2022;6(4):e12712. doi: 10.1002/rth2.12712
18. Jiang L., Li Y., Du H., et al. Effect of Anticoagulant Administration on the Mortality of Hospitalized Patients With COVID-19: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8. doi: 10.3389/fmed.2021.698935
19. Avdonin P., Blinova M., Serkova A., et al. Immunity and Coagulation in COVID-19. *Int J Mol Sci*. 2024;25(20):11267. doi: 10.3390/ijms252011267
20. Jannati S., Patnaik R., Banerjee Y. Beyond Anticoagulation: A Comprehensive Review of Non-Vitamin K Oral Anticoagulants (NOACs) in Inflammation and Protease-Activated Receptor Signaling. *Int J Mol Sci*. 2024;25(16):8727. doi: 10.3390/ijms25168727



Игитян Т.А.^{1,3}✉, Бургасова О.А.^{1,2,3}, Огаркова Д.А.²

¹ Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы, Москва, Россия

² Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи, Москва, Россия

³ Инфекционная клиническая больница № 1, Москва, Россия

Применение специфического иммуноглобулина в комплексной терапии пациентов с COVID-19

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования, редактирование, написание текста – Бургасова О.А.; обработка, написание текста, сбор материала – Игитян Т.А.; сбор материала, статистическая обработка – Огаркова Д.А.

Подана: 30.05.2025

Принята: 08.09.2025

Контакты: igityantoma@mail.ru

Резюме

Введение. Нейтрализующие антитела эффективно ингибируют размножение вирусов и снижают тяжесть заболевания. С появлением новых штаммов COVID-19 многие препараты моноклональных антител потеряли перекрестную нейтрализующую активность. КОВИД-глобулин – высокоочищенный препарат специфического иммуноглобулина G против SARS-CoV-2 для в/в введения – рассматривается в качестве эффективного средства в терапии COVID-19.

Цель. Совершенствование комплексной терапии пациентов с COVID-19 с применением КОВИД-глобулина на основании анализа клинической эффективности и безопасности препарата.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное открытое рандомизированное одноцентровое исследование в период с 01.01.2022 по 31.01.2023. Под наблюдением находились 117 стационарных пациентов с COVID-19. Пациентам основной группы (n=57) КОВИД-глобулин вводили в/в капельно в дозировке 1 мл/кг массы тела на 1–18-й день болезни. В динамике проводили наблюдение и анализ клинических и лабораторно-инструментальных показателей у пациентов. Статистический анализ осуществляли с помощью программы IBM SPSS Statistics ver. 26 (IBM, США).

Результаты. Анализ основных параметров в динамике показал: нарастание SpO₂ до 97% [96–98] (p=0,027), снижение ЧДД до 20 уд/мин [18–21,5] (p=0,015). В группе пациентов, не получивших КОВИД-глобулин, была выявлена достоверно более выраженная степень поражения легких (КТ) в динамике заболевания: при выписке у пациентов, получивших КОВИД-глобулин, КТ-0 определялось у 70,4% человек, тогда как у пациентов, не получивших КОВИД-глобулин, КТ-0 было выявлено у 10,5% человек (p<0,001). У пациентов, получивших КОВИД-глобулин, было отмечено снижение уровня СРБ в динамике: 32 мг/л [10–91,75] при поступлении и 19 мг/л [13,5–42,25] при выписке (p=0,406). Не было отмечено явной положительной клинико-лабораторной динамики при однократном введении препарата спустя 7 дней от начала болезни.

Заключение. Полученные результаты проведенного исследования демонстрируют эффективность и безопасность раннего (до 7-го дня болезни) применения КОВИД-глобулина в дозировке 1 мл/кг массы тела в комплексной терапии пациентов с COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19, SARS-CoV-2, КОВИД-глобулин, препараты специфических иммуноглобулинов, нейтрализующие антитела, пандемия, омикрон

Igityan T.^{1,3} ✉, Burgasova O.^{1,2,3}, Ogarkova D.²

¹ People's Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba (RUDN University), Moscow, Russia

² The National Research Center for Epidemiology and Microbiology named after Honorary Academician N.F. Gamaleya, Moscow, Russia

³ Infectious Diseases Clinical Hospital No. 1, Moscow, Russia

Use of Hyperimmune Immunoglobulin (HIG) in Complex Therapy of Patients with COVID-19

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: concept and design of the study, editing, writing – Burgasova O.; data processing, writing, data collection – Igityan T.; data collection, statistical processing – Ogarkova D.

Submitted: 30.05.2025

Accepted: 08.09.2025

Contacts: igityantoma@mail.ru

Abstract

Introduction. Neutralizing antibodies effectively inhibit viral replication and reduce the severity of the disease. With the emergence of new COVID-19 strains, many monoclonal antibody preparations have lost cross-neutralizing activity. COVID-globulin is a highly purified preparation of specific immunoglobulin G against SARS-CoV-2 for intravenous administration, considered as an effective agent in the treatment of COVID-19.

Purpose: to improve the combination therapy of patients with COVID-19 using COVID-globulin based on an analysis of the clinical efficacy and safety of the drug.

Materials and methods. A retrospective, open, randomized, single-center study was conducted from 01.01.2022 to 01.31.2023. 117 inpatients with COVID-19 were observed. Patients of the main group (n=57) were administered COVID-globulin intravenously by drip at a dosage of 1 ml/kg of body weight on days 1–18 of the disease. Clinical, laboratory and instrumental parameters of patients were observed and analyzed dynamically. Statistical analysis was performed using IBM SPSS Statistics ver. 26 (IBM, USA).

Results. Analysis of the main parameters over time showed: an increase in SpO₂ to 97% [96–98] (p=0,027), a decrease in respiration rate to 20 bpm [18–21,5] (p=0,015). In the group of patients who did not receive COVID-globulin, a significantly more pronounced degree of lung damage (CT) was revealed in the dynamics of the disease: upon discharge, in patients who received COVID-globulin, CT-0 was determined in 70.4% of patients, while in patients who received COVID-globulin, CT-0 was detected in 10.5% of patients (p<0,001). In patients who received COVID-globulin, a decrease in the level of C-reactive

protein was noted in dynamics after the administration of 32 mg/l [10–91.75] upon admission and 19 mg/l [13.5–42.25] upon discharge in patients who received COVID-globulin ($p=0.406$). No obvious positive clinical and laboratory dynamics were observed with a single administration of the drug 7 days after the onset of the disease.

Conclusion. The results of the study demonstrate the effectiveness and safety of early (before the 7th day of illness) use in patients who received COVID-globulin at a dosage of 1 ml/kg of body weight in the complex therapy of patients with COVID-19.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, COVID-globulin, hyperimmunoglobulin (HIG), neutralizing antibodies, pandemic, omicron

■ ВВЕДЕНИЕ

COVID-19 (от англ. COronaVirus Disease 2019) – острое вирусное респираторное заболевание с преимущественным поражением верхних дыхательных путей, вызванное РНК-содержащим вирусом семейства Coronaviridae – SARS-CoV-2 [2]. Пандемия COVID-19, вызванная SARS-CoV-2, привела к развитию заболевания у 676,6 млн человек. На 10 марта 2023 г. было зарегистрировано более 6,8 млн случаев смерти во всем мире [3]. Несмотря на профилактические мероприятия во многих странах, потребность в госпитализации по поводу COVID-19 по-прежнему имеет место из-за способности вируса SARSCoV-2 к мутации [1].

Известно, что нейтрализующие антитела играют важную роль в противовирусной терапии, так как эффективно ингибируют размножение вирусов и снижают тяжесть заболевания [1, 4, 5]. С появлением новых штаммов COVID-19, в частности субвариантов омикрона, в 2022 г. многие препараты моноклональных антител потеряли перекрестную нейтрализующую способность, а применение реконвалесцентной плазмы у госпитализированных пациентов с тяжелым течением COVID-19 по результатам таких рандомизированных контролируемых исследований, как RECOVERY, CONCOR-1, REMAP-CAP, не оказалось эффективным при сравнении с другими опционными лекарственными препаратами, принимаемыми в терапии COVID-19 [1, 6, 7].

Таким образом, терапия нейтрализующими антителами при COVID-19 по-прежнему остается активной областью для исследований в инфектологии.

КОВИД-глобулин – высокоочищенный препарат специфического (гипериммунного) иммуноглобулина G против SARS-CoV-2 для в/в введения, рассматривается в качестве эффективного средства в терапии COVID-19, в частности среднетяжелых форм заболевания [8]. Потенциальным преимуществом КОВИД-глобулина перед введением плазмы одного донора или терапией моноклональными антителами является разнообразие нейтрализующих антител, полученных от пула выздоравливающих доноров. Нейтрализующие антитела способны охватывать различные варианты антигенов из местной циркуляции, обеспечивая более широкий спектр противовирусной активности, атакуя различные вирусные эпитопы, снижая риск образования последующих мутаций [1, 9]. Нейтрализующие антитела связываются со спайковым S-белком SARS-CoV2, тем самым предотвращают адгезию последнего к рецептору-мишени – ангиотензинпревращающему ферменту 2 (АПФ2). В результате ингибируется процесс проникновения и дальнейшее реплицирование вируса [10].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Совершенствование комплексной терапии пациентов с COVID-19 с применением КОВИД-глобулина на основании анализа клинической эффективности и безопасности препарата.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Данное ретроспективное открытое рандомизированное одноцентровое исследование проводили в городской клинической инфекционной больнице в период с 01.01.2022 по 31.01.2023. Исходные демографические, клинические и эпидемиологические данные были собраны из печатных и электронных медицинских карт. Диагноз COVID-19 окончательно подтверждали положительным результатом теста полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией в реальном времени (ОТ-ПЦР) с выявлением SARS-CoV-2 в носоглоточном мазке. Под нашим наблюдением находились 117 стационарных пациентов с COVID-19, согласно критериям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2021 г. пациенты были разделены на 2 группы: в основной принимали КОВИД-глобулин (n=57); в группе сравнения – пациенты, которые не получали КОВИД-глобулин (n=60). Критерии включения: пациенты, госпитализированные на 2–18-й день болезни (возраст пациентов от 20 до 94 лет), лабораторно подтвержденная (ОТ-ПЦР) инфекция, вызванная SARS-CoV-2. Критерии исключения: беременные женщины и дети; крайне тяжелое течение болезни; лица, имеющие системные заболевания; лица, имеющие повышенную чувствительность к иммуноглобулину; цирроз печени, класс C по Чайлду – Пью; хроническая болезнь почек C 5 (СКФ, мл/мин/1,73 м² по CKD/EPI); острое повреждение почек 3-й стадии по KDIGO; текущий цитокиновый шторм.

Клинический статус при поступлении оценивали на основании: ЧДД (частота дыхательных движений), пульсоксиметрии с определением показателя сатурации (SpO₂), результатов клинического анализа крови; биохимического анализа крови, включая уровень С-реактивного белка (СРБ), ферритина, D-димера; рентгенологического исследования органов грудной клетки (компьютерная томография органов грудной клетки – КТ ОГК). Были также собраны результаты ПЦР-теста с обнаружением SARS-CoV-2 в мазке из носоглотки, необходимые для подтверждения диагноза COVID-19. В сравнительном анализе оценивали параметры первичной точки (исходные данные) и вторичной точки (данные клинико-лабораторного профиля после введения препарата) в отмеченные временные интервалы в 2 группах, а также число летальных случаев. Возрастная структура пациентов группы, получивших КОВИД-глобулин (n=57): возраст 20–30 лет – 6 пациентов; 31–50 лет – 13 пациентов; 51–70 лет – 15 пациентов, старше 71 года – 23 пациента. Из них 42 (73,7%) женщины и 15 (26,3%) мужчин. Пациентам основной группы препарат вводили в/в капельно в дозировке 1 мл/кг массы тела на 1–18-й день болезни (90% получили до 7-го дня включительно, медиана 4 дня; 10%, медиана 11 дней, получили спустя 8 дней). В динамике проводили наблюдение и анализ клинических и лабораторно-инструментальных показателей пациентов.

Возраст пациентов группы сравнения (n=60): возраст 20–30 лет – 6 пациентов; 31–50 лет – 14 пациентов; 51–70 лет – 17 пациентов, старше 71 года – 23 пациента. Из них 41 (68,3%) женщина и 19 (31,7%) мужчин.

Таблица 1
Спектр и встречаемость клинических симптомов в сравниваемых группах
Table 1
Spectrum and incidence of clinical symptoms in the compared groups

Параметры	Контрольная группа, n=60	Группа, получившая КОВИД-глобулин, n=57	p (критерий)
Температура	36,9 [36,6–37,4]	36,8 [36,6–37,4]	0,885 (критерий Манна – Уитни)
Слабость	48 (80,0%)	45 (78,9%)	1,000 (критерий хи-квадрат)
Головная боль	5 (8,3%)	3 (5,3%)	0,718 (точный тест Фишера)
Миалгия	4 (6,7%)	4 (7,0%)	1,000 (точный тест Фишера)
Озноб	4 (6,7%)	3 (3,5%)	0,680 (точный тест Фишера)
Сыпь	3 (5,0%)	2 (3,5%)	1,000 (точный тест Фишера)
Боль в горле	20 (33,3%)	18 (31,6%)	0,846 (критерий хи-квадрат)
Заложенность носа	14 (23,3%)	10 (17,5%)	0,497 (критерий хи-квадрат)
Одышка	19 (31,7%)	24 (42,1%)	0,257 (критерий хи-квадрат)
Боли в животе	1 (1,7%)	3 (5,3%)	0,356 (точный тест Фишера)
Тошнота/рвота	4 (6,7%)	7 (12,3%)	0,354 (критерий хи-квадрат)
Диарея	3 (5,0%)	1 (1,8%)	0,619 (точный тест Фишера)
Гепатомегалия	3 (5,1%)	9 (15,8%)	0,072 (критерий хи-квадрат)
Сplenомегалия	2 (3,3%)	1 (1,8%)	1,000 (критерий хи-квадрат)
Нарушение сознания	n=58 0 (0%)	1 (1,8%)	0,496 (точный тест Фишера)
Головокружение	5 (8,3%)	7 (12,3%)	0,552 (критерий хи-квадрат)
Менингеальные/очаговые знаки	0	0	–
Нарушение обоняния	0	0	–
Нарушение вкуса	1 (1,7%)	0 (0%)	1,000 (точный тест Фишера)

Таблица 2
Коморбидный статус пациентов в группах сравнения
Table 2
Comorbid status of patients in comparison groups

Сопутствующая патология	Группа, получившая КОВИД-глобулин	Контрольная группа	Критерий достоверности
Артериальная гипертензия	31 (51,7%)	35 (61,4%)	0,352 (критерий хи-квадрат)
Сердечно-сосудистые заболевания	27 (45,0%)	33 (57,9%)	0,197 (критерий хи-квадрат)
Сахарный диабет	8 (13,3%)	11 (19,3%)	0,456 (критерий хи-квадрат)
Заболевания органов дыхания	3 (5,0%)	8 (14,0%)	0,119 (критерий хи-квадрат)
Заболевания желудочно-кишечного тракта	12 (20,0%)	19 (33,3%)	0,142 (критерий хи-квадрат)
Заболевания почек	13 (21,7%)	12 (21,1%)	1,000 (критерий хи-квадрат)
Бронхиальная астма	1 (1,7%)	3 (5,3%)	0,356 (точный тест Фишера)
Новообразования	13 (21,7%)	11 (19,3%)	0,821 (критерий хи-квадрат)
Ожирение	15 (26,8%)	18 (31,6%)	0,680 (критерий хи-квадрат)
IMT Me [IQR]	26,65 [22,70–30,10]	26,20 [22,40–20,80]	0,739 (критерий Манна – Уитни)



Таблица 3
Распределение по степени тяжести, исходам болезни и показателям дыхательной функции в сравниваемых группах
Table 3
Distribution by severity, disease outcomes and respiratory function parameters in the compared groups

Параметр	Контрольная группа, n=60	Основная группа, n=57	p (критерий)
Тяжесть: – легкая (n, %) – среднетяжелая (n, %) – тяжелая (n, %)	22 (36,7%) 31 (51,7%) 7 (11,7%)	23 (40,4%) 30 (52,6%) 4 (7,0%)	0,708 (критерий хи-квадрат)
ЧДД Me [IQR]	20 [18–21,25]	20 [18–22]	0,367 (критерий Манна – Уитни)
SpO2 Me [IQR]	96,5 [95–98]	96 [95–98]	0,468 (критерий Манна – Уитни)
Летальный исход (n, %)	4 (6,7%)	3 (5,3%)	1,000 (точный тест Фишера)

Спектр и встречаемость клинических симптомов в сравниваемых группах представлены в табл. 1.

Коморбидный статус в группах сравнения представлен в табл. 2.

Распределение по степени тяжести, исходам болезни и показатели дыхательной функции в сравниваемых группах представлены в табл. 3.

Статистический анализ показателей проводили с помощью программы IBM SPSS Statistics ver. 26 (IBM, США). Распределение большинства количественных параметров отличалось от нормального ($p>0,05$; критерий Шапиро – Уилка), поэтому при описании использовали непараметрические характеристики (Me [IQR]). Для анализа количественных показателей применяли критерий Манна – Уитни для сравнения значений между независимыми группами (получившая КОВИД-глобулин и группа без КОВИД-глобулина).

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ основных клинических параметров в динамике показал уменьшение клинических проявлений дыхательной недостаточности (ДН) после однократного введения препарата на 1–7-й день болезни: нарастание SpO2 до 97% [96–98] ($p=0,027$), снижение ЧДД до 20 уд/мин [18–21,5] ($p=0,015$) (табл. 5). В контрольной группе была выявлена достоверно более выраженная степень поражения легких (КТ) в динамике заболевания (табл. 4): при выписке у пациентов, получивших КОВИД-глобулин, КТ-0 определялось у 70,4% пациентов, тогда как в основной группе КТ-0 было выявлено у 10,5% пациентов ($p<0,001$).

Динамика основных показателей в сравниваемых группах представлена в табл. 4.

Анализ лабораторных параметров в динамике показал снижение уровня сывороточного СРБ после введения КОВИД-глобулина: 32 мг/л [10–91,75] при поступлении и 19 мг/л [13,5–42,25] при выписке ($p=0,406$).

Клиническая эффективность КОВИД-глобулина коррелировала со сроками его введения. Не было отмечено явной положительной клинико-лабораторной динамики при однократном введении препарата спустя 7 дней от начала болезни (табл. 5).

Показатель летальности у пациентов с COVID-19, получивших КОВИД-глобулин, составил 6,1% и был сопоставим с группой пациентов без данной превентивной терапии (7,4%) (табл. 5).

Таблица 4
Динамика основных показателей в сравниваемых группах
Table 4
Dynamics of the main indicators in the compared groups

Параметр		Контрольная группа			Группа, получившая КОВИД-глобулин			p
		n	M±SE (95% CI)	Me [IQR]	n	M±SE (95% CI)	Me [IQR]	
КТ, степень (максимальная)	При поступлении	52	0 – n=25 (48,1%) 1 – n=20 (38,5%) 2 – n=6 (11,5%) 3 – n=1 (1,9%)		55	0 – n=39 (70,9%) 1 – n=14 (25,5%) 2 – n=2 (3,6%) 3 – n=0(0%)		0,046 (точный тест Фишера)
	При выписке/смерти	19	0 – n=2 (10,5%) 1 – n=12 (63,2%) 2 – n=4 (21,1%) 3 – n=1(5,3%)		54	0 – n=38 (70,4%) 1 – n=14 (25,9%) 2 – n=2 (3,7%) 3 – n=0(0%)		<0,001 (точный тест Фишера)
Количество тромбоцитов, 10 ⁹ /л	При поступлении	60	199,05±12,3 (174–223)	182,5 [159,25–225,75]	57	220,49±11,2 (198–242)	207 [171–254]	0,073 (критерий Манна – Уитни)
	При выписке/смерти	41	196,78±16,0 (165–228)	196 [144–242]	44	232,93±16,6 (200–265)	238,5 [167,5–296,25]	0,068 (критерий Манна – Уитни)
Креатинин, мкмоль/л	При поступлении	57	97,86±4,63 (88,7–106)	91 [74–109]	56	96,29±3,44 (89,5–103)	89,5 [78,75–107]	0,702 (критерий Манна – Уитни)
	При выписке/смерти	32	95,16±6,11 (83,1–107)	87 [80,25–101,5]	32	102,09±4,58 (93,0–111)	96 [84,75–118,5]	0,156 (критерий Манна – Уитни)
Лактатдегидрогеназа (ЛДГ), ЕД/л	При поступлении	24	350,17±60,2 (231–468)	228 [184,25–381,25]	19	252,89±27,6 (198–307)	237 [171–346]	0,413 (критерий Манна – Уитни)
	При выписке/смерти	6	551±207 (143–958)	338 [251,25–654,25]	6	254,83±33,3 (189–320)	245 [190,5–300,25]	0,310 (критерий Манна – Уитни)
СРБ, мг/л	При поступлении	60	77,97±14,6 (49,2–106)	36,5 [11,5–88,25]	54	55,89±8,11 (39,9–71,7)	32 [10–91,75]	0,727 (критерий Манна – Уитни)
	При выписке/смерти	32	40,41±10,6 (19,4–61,3)	34,5 [33–36]	28	36,68±9,06 (18,9–54,4)	19 [13,5–42,25]	0,406 (критерий Манна – Уитни)
D-димер	При поступлении	37	898,6±219 (467–1329)	327,96 [256,83–759,21]	32	978,58±253 (482–1474)	378,465 [245,6175–717,8325]	0,885 (критерий Манна – Уитни)
	При выписке/смерти	16	1334,23±430 (490–2178)	468,685 [241,23–2003,0925]	16	1433,15±412 (624–2241)	795,52 [314,305–1761,005]	0,423 (критерий Манна – Уитни)

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно клиническим рекомендациям «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 18 (26.10.2023)», утвержденным Министерством здравоохранения Российской Федерации, применение специфического иммуноглобулина человека против COVID-19 рекомендуется у пациентов с высоким риском тяжелого течения заболевания (возраст старше 65 лет, наличие сопутствующих заболеваний: сахарный диабет, ожирение, хронические заболевания



Таблица 5
Динамика основных показателей в сравниваемых группах
Table 5
Dynamics of the main indicators in the compared groups

Параметр		Группа, получившая КОВИД-глобулин на 1–7-й день болезни			Группа, получившая КОВИД-глобулин >7 дней болезни			p
		n	M±SE (95% CI)	Me [IQR]	n	M±SE (95% CI)	Me [IQR]	
ЧДД	При посту- плении	42		23 [22–24,2]	15		21 [20–22]	0,456 (критерий Манна – Уитни)
	При выпи- ске/смерти	40		20 [18–21,5]	14		21 [20–22]	0,015 (критерий Манна – Уитни)
SpO2	При посту- плении	42		93,5 [92–95]	15		94 [93–95]	0,478 (критерий Манна – Уитни)
	При выпи- ске/смерти	40		97 [96–98]	14		95 [94–96]	0,027 (критерий Манна – Уитни)
КТ, макси- мальная степень	При посту- плении	40	0 – n = 30 (75,0%) 1 – n = 9 (22,5%) 2 – n = 1 (2,5%)		15	0 – n = 9 (60,0%) 1 – n = 5 (33,3%) 2 – n = 1 (6,7%)		0,423 (точный тест Фишера)
	При выпи- ске/смерти	40	0 – n = 29 (72,5%) 1 – n = 10 (25,0%) 2 – n = 1 (2,5%)		14	0 – n = 9 (64,3%) 1 – n = 4 (28,6%) 2 – n = 1 (7,1%)		0,613 (точный тест Фишера)
Коли- чество тромбо- цитов, 10 ⁹ /л	При посту- плении	42	211±12,5 (186–235)	200 [168,25– 245,75]	15	247,07±23,5 (201–293)	248 [175– 276,5]	0,145 (критерий Манна – Уитни)
	При выпи- ске/смерти	29	219,83±20,6 (179–260)	221 [166–267]	15	258,27±27,9 (203–312)	280 [192– 330,5]	0,122 (критерий Манна – Уитни)
ЛДГ, ЕД/л	При посту- плении	13	257,62±37,3 (184–330)	237 [176–356]	6	242,67±37,9 (168–317)	232 [179,25– 254]	0,898 (критерий Манна – Уитни)
	При выпи- ске/смерти	5	246,8±39,5 (169–324)	195 [189–302]	1	295±0 (–)	295 [295–295]	1,000 (критерий Манна – Уитни)
СРБ, мг/л	При посту- плении	40	51,05±9,07 (33,2–68,8)	28,5 [9,75–83]	14	69,71±17,5 (35,2–104)	63 [15– 103,75]	0,324 (критерий Манна – Уитни)
	При выпи- ске/смерти	19	38,58±12,9 (13,1–64)	19 [6,5–41]	9	32,67±7,77 (17,4–47,9)	23 [19–43]	0,308 (критерий Манна – Уитни)
D-димер	При посту- плении	23	1144,6±340 (478–1811)	407,02 [238,895– 853,695]	9	554,33±194 (173–935)	375,93 [271,87– 421,74]	0,837 (критерий Манна – Уитни)
	При выпи- ске/смерти	10	1661,34±643 (400–2922)	561,095 [284,275– 2760,675]	6	1052,84±269 (525–1580)	902,02 [695,8725– 1494,455]	0,792 (критерий Манна – Уитни)

сердечно-сосудистой системы) при положительном результате лабораторного исследования на РНК SARS-CoV-2 или антигена SARS-CoV-2 [11].

По данным рандомизированного контролируемого многоцентрового исследования, в группе пациентов с COVID-19 (n=30), получающих гипериммунный глобулин против COVID-19, наблюдалось раннее образование высоких уровней специфических нейтрализующих антител по сравнению с контрольной группой (n=30). У подавляющего числа пациентов на фоне введения специфического иммуноглобулина против COVID к 3-му дню был обнаружен отрицательный результат ОТ-ПЦР (46,67%

в исследуемой группе и 37,93% в контрольной). Медиана обнаружения отрицательного результата ОТ-ПЦР составила 5,5 дня для исследуемой группы и 8 дней для контрольной группы. У пациентов, получавших гипериммунный глобулин против COVID-19, было отмечено раннее снижение биомаркеров воспаления (СРБ, IL-6) и некоторых маркеров коагулопатии (D-димер) [9].

Али и др. (2021) в рандомизированном контролируемом исследовании фазы I/II продемонстрировали, что введение гипериммунного иммуноглобулина против COVID-19 у тяжелых и критических пациентов с COVID-19 увеличивало шансы на выживание и снижало риск прогрессирования заболевания [12].

По результатам 1-го этапа II–III фазы клинического исследования препарат КОВИД-глобулин в дозе 1 мл/кг продемонстрировал свою эффективность по сравнению с плацебо [6]. Согласно данным анализа вторичных показателей эффективности на 2-м этапе II–III фазы клинического исследования, медиана времени до наступления клинического улучшения по порядковой категориальной шкале ВОЗ с использованием оценки Hazard Ratio подтверждает превосходящую эффективность КОВИД-глобулина по данному показателю в сравнении с плацебо [6]. Кроме того, КОВИД-глобулин в дозе 1 мл/кг в дополнение к стандартной терапии у пациентов со среднетяжелым течением COVID-19 статистически значимо снижает риск развития таких осложнений, как острое почечное повреждение, миокардиальная дисфункция / острая коронарная патология, тромбоэмболические осложнения, цитокиновый шторм, острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), увеличение показателя СРБ и D-димера и т. д., по сравнению с применением плацебо в дополнение к стандартной терапии [6].

В нашей оценке клинической эффективности КОВИД-глобулина мы также исследовали общепринятые клиничко-лабораторные и инструментальные факторы риска прогрессирования заболевания, среди них уровень СРБ, тромбоциты, D-димер, ЛДГ, SpO₂, ЧДД, степень поражения легких по КТ ОГК. Следует отметить, что у наблюдаемой когорты пациентов лечение КОВИД-глобулином было связано с положительной динамикой таких показателей, как СРБ, SpO₂, ЧДД, степень поражения легких по КТ ОГК. Однако не было отмечено достоверного снижения уровня D-димера, ЛДГ и изменения уровня тромбоцитов.

При проведении анализа были учтены основные демографические факторы, такие как возраст, пол и сопутствующие заболевания. Однако в исследовании не были учтены мутации SARS-CoV-2, уровень вирусной нагрузки, а также уровень IL-6.

Летальность пациентов в основной группе составила 3 (6,1%) пациента, тогда как в контрольной группе – 4 пациента (7,4%). При оценке безопасности в нашем исследовании не были зарегистрированы нежелательные явления (НЯ), связанные с применением препарата КОВИД-глобулин. По данным других авторов, зарегистрированные в ходе исследования НЯ, связанные с применением препарата КОВИД-глобулин, были легкой или умеренной степени тяжести, характеризовались изменением лабораторных показателей и являлись известным ответом на введение иммуноглобулинов (повышение числа тромбоцитов, повышение артериального давления, повышение уровней АЛТ, АСТ, ЛДГ, тошнота, рвота, диспепсия) [6].

Наши суждения согласуются с выводами ряда исследований, свидетельствующими о том, что эффективность специфического иммуноглобулина зависит от техники введения препарата, от соблюдения регламентированных в инструкциях рекомендаций по применению и от сроков введения [1, 6]. Противовирусная и нейтрализующая

защита специфического иммуноглобулина против COVID-19 тем выше, чем раньше он был введен.

Таким образом, оптимальным является введение КОВИД-глобулина не позднее 7-го дня болезни, а при возможности – в 1–4-й день болезни.

Дальнейшие исследования, направленные на оценку эффективности КОВИД-глобулина в подгруппах пациентов с COVID-19, имеющих определенный профиль факторов риска, помогут полностью характеризовать его терапевтический потенциал в лечении заболевания.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В открытом рандомизированном одноцентровом исследовании проведена оценка эффективности и безопасности применения КОВИД-глобулина в комплексной терапии у пациентов с COVID-19. Продemonстрировано снижение риска прогрессирования заболевания при применении в терапии КОВИД-глобулина на 1–7-й дни болезни: уменьшение клинических проявлений ДН, регресс воспалительных процессов в легких по данным КТ ОГК в динамике, подтвержденный достоверным снижением острофазового маркера воспаления – СРБ, уменьшение показателей летальности в группе пациентов, получивших препарат КОВИД-глобулин.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Igityan T.A., Burgasova O.A., Generalova L.V. Evaluation of the effectiveness of immunoglobulins in treatment of infectious diseases. *Vrach*. 2024;35(3):5–11. (in Russian)
2. Shu Y, He H, Shi X, Lei Y and Li J. Coronavirus disease-2019 (Review). *World Acad Sci J3*. 2021;12. doi: 10.3892/wasj.2021.83
3. COVID-19 Dashboard 2023. Available at: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>.
4. Corti D., Misasi J., Mulangu S., et al. Protective monotherapy against lethal Ebola virus infection by a potentially neutralizing antibody. *Science*. 2016;351(6279):1339–1342. doi: 10.1126/science.aad5224
5. Sappapapu G., Fernandez E., Kose N., et al. Neutralizing human antibodies prevent Zika virus replication and fetal disease in mice. *Nature*. 2016;540(7633):443–447.
6. Arutyunov A.G., et al. Use of COVID-globulin in the therapy of COVID-19. *Experimental and clinical pharmacology*. 2022;85(3):13–20. doi: 10.30906/0869-2092-2022-85-3-13-20. (in Russian)
7. Cagdas Deniz. Convalescent plasma and hyperimmune globulin therapy in COVID-19. *Expert review of clinical immunology*. 2021;17(4):309–315. doi: 10.1080/1744666X.2021.1894927
8. State Register of Medicines of the Ministry of Health of the Russian Federation. Available at: <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>.
9. Parikh, Devang, et al. Safety and efficacy of COVID-19 hyperimmune globulin (HIG) solution in the treatment of active COVID-19 infection- Findings from a Prospective, Randomized, Controlled, Multi-Centric Trial. *medRxiv*. 2021:2021–07. doi: 10.1101/2021.07.26.21261119
10. Nguyen, Alan A., et al. Immunoglobulins in the treatment of COVID-19 infection: Proceed with caution! *Clinical Immunology*. 2020;216:108459. doi: 10.1016/j.clim.2020.108459
11. *Temporary guidelines. Prevention, diagnosis and treatment of the new coronavirus infection (COVID-19)*. Version 18 (10.26.2023) (approved by the Ministry of Health of Russia). (in Russian)
12. Ali Shaukat, et al. Hyperimmune anti-COVID-19 IVIG (C-IVIG) treatment in severe and critical COVID-19 patients: A phase I/II randomized control trial. *EClinicalMedicine*. 2021;36. doi: 10.1016/j.eclinm.2021.100926



Дашкевич А.М.¹ ✉, Коломиец Н.Д.², Самойлович Е.О.¹, Колодкина В.Л.¹,
Ермолович М.А.¹, Глинская И.Н.¹, Дронина А.М.¹, Светогор Т.Н.³, Карабан И.А.⁴,
Автухова Н.Л.⁵, Хомченко Е.А.⁵

¹ Республиканский центр гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья,
Минск, Беларусь

² Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

³ Минский областной центр гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья,
Минск, Беларусь

⁴ Министерство здравоохранения Республики Беларусь, Минск, Беларусь

⁵ Минский городской центр гигиены и эпидемиологии, Минск, Беларусь

Серопревалентность к вирусу SARS-CoV-2 среди населения г. Минска на втором году пандемии COVID-19

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования – Коломиец Н.Д., Дашкевич А.М., Самойлович Е.О., Глинская И.Н.; подготовка, сбор материала – Дашкевич А.М., Светогор Т.Н., Колодкина В.Л., Ермолович М.А., Автухова Н.Л., Хомченко Е.А., Дронина А.М.; обработка материала и написание текста – Дашкевич А.М., Коломиец Н.Д.; текущее и окончательное редактирование статьи – Дашкевич А.М., Коломиец Н.Д., Самойлович Е.О., Глинская И.Н., Карабан И.А.

Благодарность: авторы выражают благодарность работникам организаций здравоохранения г. Минска за помощь в проведении данного исследования.

Подана: 03.12.2024

Принята: 08.09.2025

Контакты: alla.dashkevich@gmail.com

Резюме

Цель. Оценка уровня популяционного иммунитета к SARS-CoV-2 среди населения г. Минска на втором году пандемии COVID-19.

Материалы и методы. Оценка популяционного иммунитета к SARS-CoV-2 среди населения г. Минска проведена в рамках 3-этапного продольного, стратифицированного по возрасту, сероэпидемиологического исследования, включавшего анкетирование и изучение серопревалентности к RBD-фрагменту S белка SARS-CoV-2. Определение суммарных (IgM и IgG) антител к SARS-CoV-2 осуществляли с помощью качественной иммуноферментной тест-системы Wantai SARS-CoV-2 Total Ab (Beijing Wantai Biological Pharmacy Enterprise, Пекин, Китай).

Результаты. Через год с момента регистрации первого случая COVID-19 коллективный иммунитет населения г. Минска составил 65,75%. Доля серопозитивных участников увеличилась на последующих этапах как среди детского населения, так и среди взрослых. Отмечено, что определенным фактором риска в распространении коронавирусной инфекции является принадлежность к профессиональным группам. Не установлено статистически значимых различий уровня серопревалентности среди лиц с различным социальным поведением.

Заключение. Формирование популяционного иммунитета к вирусу SARS-CoV-2 на фоне смены циркулирующих штаммов свидетельствует о сдерживании эпидемического процесса COVID-19 адекватными складывающимся условиям санитарно-противоэпидемическими мероприятиями, масштабной кампанией вакцинации.

Ключевые слова: серопревалентность, коронавирус SARS-CoV-2, COVID-19, популяционный иммунитет, эпидемический процесс

Dashkevich A.¹ ✉, Kolomiets N.², Samoilovich E.¹, Kolodkina V.¹, Yermolovich M.¹, Hlinskaya I.¹, Dronina A.¹, Svetogor T.³, Karaban I.⁴, Avtukhova N.⁵, Khomchenko E.⁵

¹ Republican Center of Hygiene, Epidemiology and Public Health, Minsk, Belarus

² Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

³ Minsk Regional Center for Hygiene, Epidemiology and Public Health, Minsk, Belarus

⁴ Ministry of Health of the Republic of Belarus, Minsk, Belarus

⁵ Minsk City Center of Hygiene and Epidemiology, Minsk, Belarus

Seroprevalence to the SARS-CoV-2 Virus among the Population of the Minsk City in the Second Year of the COVID-19 Pandemic

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: concept and design of the study – Kolomiets N., Dashkevich A., Samoilovich E., Hlinskaya I.; preparation and collection of material – Dashkevich A., Svetogor T., Kolodkina V., Yermolovich M., Avtukhova N., Khomchenko E., Dronina A.; processing of material and writing of the text – Dashkevich A., Kolomiets N.; current and final editing of the article – Dashkevich A., Kolomiets N., Samoilovich E., Hlinskaya I., Karaban I.

Acknowledgement: the authors express their gratitude to the employees of healthcare organizations of Minsk for their assistance in conducting this study.

Submitted: 03.12.2024

Accepted: 08.09.2025

Contacts: alla.dashkevich@gmail.com

Abstract

Purpose. Evaluation of the level of population immunity to SARS-CoV-2 among the population of the Minsk city in the second year of the COVID-19 pandemic.

Materials and methods. Evaluation of population immunity to SARS-CoV-2 among the population of the Minsk city was carried out within the framework of a 3-stage longitudinal stratified by age seroepidemiological study, which included questionnaires and a study of the seroprevalence to the RBD fragment of the SARS-CoV-2 S protein among the population. Determination of total (IgM and IgG) antibodies to SARS-CoV-2 was carried out using the qualitative enzyme immunoassay kit Wantai SARS-CoV-2 Total Ab (Beijing Wantai Biological Pharmacy Enterprise, Beijing, China).

Results. The results of the longitudinal age-stratified population study showed that a year after the registration of the first case of COVID-19, the herd immunity of the population of Minsk was 65.75%. The proportion of seropositive participants increased in subsequent stages, both among children and adults. It was noted that a certain risk factor in the spread of coronavirus infection is belonging to professional groups. There were no statistically

significant differences in the level of seroprevalence among individuals with different social behavior.

Conclusion. The formation of herd immunity to the SARS-CoV-2 virus against the backdrop of a change in circulating strains indicates the containment of the COVID-19 epidemic process by sanitary and anti-epidemic measures adequate to the current conditions, and a large-scale vaccination campaign.

Keywords: seroprevalence, SARS-CoV-2 coronavirus, COVID-19, population immunity, epidemic process

■ ВВЕДЕНИЕ

Появившийся в декабре 2019 г. в Китае новый β -коронавирус, впоследствии получивший название SARS-CoV-2, стал причиной третьей пандемии нынешнего века – пандемии COVID-19 [1].

Развитие эпидемического процесса COVID-19 в определенной мере взаимосвязано с состоянием коллективного иммунитета к вирусу SARS-CoV-2, формируемого как после перенесенного заболевания, так и в результате специфической профилактики [2]. Учитывая, что ранее данный вирус не циркулировал в популяции, представлялось важным понять уровень серопревалентности среди различных групп населения и возможные факторы, влияющие на этот процесс.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка уровня популяционного иммунитета к SARS-CoV-2 среди населения г. Минска на втором году пандемии COVID-19.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Оценка популяционного иммунитета к SARS-CoV-2 среди населения Республики Беларусь, включая г. Минск, организована в рамках сотрудничества с Всемирной организацией здравоохранения, одобрена Комитетом по биоэтике Республики Беларусь. Продольное стратифицированное по возрасту сероэпидемиологическое исследование популяционного иммунитета к SARS-CoV-2 выполнено в соответствии с протоколом, разработанным ВОЗ [3] и адаптированным для Республики Беларусь (An age-stratified seroepidemiological investigation protocol for COVID-19 infection in the Republic of Belarus (30 November 2020. Revised 17 June 2021)), а также согласно приказам Министерства здравоохранения Республики Беларусь [4–6].

Исследование предусматривало 3 этапа, включавших анкетирование и оценку серопревалентности к RBD-фрагменту S белка SARS-CoV-2 среди участников. Набор участников осуществлялся на добровольной основе – из числа лиц, посещающих организацию здравоохранения в конкретный (-ые) день (дни) недели, в том числе обращающихся к узким специалистам, в процедурные кабинеты поликлиник с целью сдачи венозной крови для лабораторных исследований. Лица, принявшие участие в исследовании на первом его этапе, были приглашены для участия на втором и третьем этапах исследования. На каждом этапе перед забором крови медицинским работником-анкетером было проведено анкетирование участника либо его законного представителя с использованием ранее

разработанной анкеты, включавшей как общие вопросы, так и вопросы в отношении COVID-19. Каждым из участвующих либо законным представителем было подписано информированное согласие на участие в данном исследовании.

Определение суммарных (IgM и IgG) антител к SARS-CoV-2 осуществляли с помощью качественной иммуноферментной тест-системы Wantai SARS-CoV-2 Total Ab (Beijing Wantai Biological Pharmacy Enterprise, Пекин, Китай) в соответствии с протоколом производителя.

Систематизация и последующий анализ данных проведены с использованием электронной базы данных на платформе Microsoft Access, в которую внесены сведения из анкет обследуемых, а также результаты исследования антител к SARS-CoV-2. Обработку полученных данных проводили с применением пакета статистических программ Excel 2010. Доверительные интервалы (95% ДИ) и статистическую значимость различий рассчитывали с помощью соответствующих online-калькуляторов [7, 8].

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Эпидемический процесс COVID-19 в Республике Беларусь начался с регистрации случая заболевания в г. Минске: первый (индексный) заболевший был выявлен в столице 28 февраля 2020 г. По результатам эпидемиологического расследования были определены контактные лица (13 045 человек), из них контакты первого уровня – 67 человек.

Первый (индексный) заболевший явился источником инфекции для 3 человек, всего в данном кластере было реализовано 2 генерации распространения инфекции – 2 пациента в первой генерации (контактные по месту временного пребывания заболевшего) и 1 пациент во второй (контакт по месту работы с заболевшим из первой генерации).

Оценка уровня популяционного иммунитета к SARS-CoV-2 среди населения Республики Беларусь, включая г. Минск, была организована на втором году пандемии COVID-19.

Первый этап исследований проведен в конце февраля – начале марта 2021 г., эпидемический процесс COVID-19 в стране в этот период характеризовался снижением заболеваемости после второго периода подъема.

Второй этап исследований реализован в конце мая – начале июня 2021 г., данный промежуток времени являлся срединным, входящим в диапазон между вторым и третьим подъемом заболеваемости коронавирусной инфекцией от начала пандемии. Показатели заболеваемости в это время были минимальными по сравнению с таковыми в предыдущий и последующий этапы исследования.

Третий этап исследований, проведенный в конце сентября – начале октября 2021 г., пришелся на очередной подъем заболеваемости, характеризующийся наиболее высокими показателями.

На первом этапе участие в исследовании принял 981 житель Минска. Доля лиц с наличием антител к RBD-фрагменту S белка SARS-CoV-2 составила 65,75% (95% ДИ 62,68–68,72). При этом уровень серопревалентности среди женщин был достоверно выше по сравнению с таковым у мужчин (68,42% (95% ДИ 64,79–71,89) и 59,60% (95% ДИ 53,77–65,22) соответственно).

На втором этапе в исследовании приняли участие 653 человека (66,6% от принявших участие в исследовании на первом этапе). Серопревалентность к RBD-фрагменту S белка SARS-CoV-2 населения столицы составила 75,34% (95% ДИ 71,85–78,61). Доля серопозитивных лиц среди мужчин и женщин существенно не отличалась и составила 77,42% (95% ДИ 73,19–81,27) и 71,23% (95% ДИ 64,75–77,13) соответственно.

Участие в третьем этапе приняли 504 жителя г. Минска (51,4% от принявших участие в исследовании на первом этапе). Доля лиц с наличием антител к RBD-фрагменту S белка SARS-CoV-2 составила 81,94% (95% ДИ 78,30–85,21). Достоверных различий в уровне серопревалентности среди мужчин и женщин не установлено. В целом от первого к третьему этапу доля серопозитивных участников увеличилась на 16,19% (с 65,8% до 81,9% ($p<0,05$)) (табл. 1).

Следующей задачей исследования была оценка серопревалентности в различных возрастных группах населения. По результатам первого и третьего этапов исследования не выявлено статистически значимых отличий уровня серопревалентности среди детского и взрослого населения. На втором этапе доля серопозитивных среди взрослых была выше, чем среди детей (77,6% (95% ДИ 73,81–81,36) и 69,51% (95% ДИ 58,36–79,20) соответственно) ($p<0,05$).

Наименьшая доля лиц, имеющих антитела к RBD-участку S белка SARS-CoV-2, на первых двух этапах исследования была среди детей от 1 года до 9 лет 60,82% (95% ДИ 50,39–70,58) и 66,67% (95% ДИ 55,32–76,76) соответственно, на третьем этапе – среди детей 10–17 лет 76,39% (95% ДИ 64,91–85,60). Наибольший уровень серопревалентности на первом этапе установлен в возрастной группе 70 лет и старше, на втором и третьем этапах – в возрастной группе 18–29 лет. Также установлено, что от первого к третьему этапу доля серопозитивных участников значимо увеличилась как среди детского населения – на 14,83% (с 62,63 до 77,46%), так и среди взрослого населения – на 17,2% (с 66,50 до 83,70%) ($p<0,05$) (табл. 2).

Социальная активность населения в определенной мере связана с профессиональной занятостью, и ряд профессий предполагает широкий контакт с окружающим

Таблица 1
Серопревалентность населения г. Минска к RBD-фрагменту S белка SARS-CoV-2
Table 1
Seroprevalence of the population of the Minsk city to RBD fragment of the SARS-CoV-2 S protein

Число участников			В том числе					
			женщины			мужчины		
Всего	Серопозитивные	% (95% ДИ)	Всего	Серопозитивные	% (95% ДИ)	Всего	Серопозитивные	% (95% ДИ)
Первый этап исследования								
981	645	65,75 (62,68–68,72)	684	468	68,42 (64,79–71,89)	297	177	59,60 (53,77–65,22)
Второй этап исследования								
653	492	75,34 (71,85–78,61)	434	336	77,42 (73,19–81,27)	219	156	71,23 (64,75–77,13)
Третий этап исследования								
504	413	81,94 (78,30–85,21)	334	273	81,74 (77,17–85,73)	170	140	82,35 (75,78–87,77)



Таблица 2
Характеристика серопревалентности к RBD-фрагменту S белка SARS-CoV-2
в возрастных группах населения г. Минска
Table 2
Characteristics of seroprevalence to RBD fragment of the SARS-CoV-2 S protein in the age groups of the population of the Minsk city

Возрастная группа	Первый этап			Второй этап			Третий этап		
	Всего (абс.)	Из них серопозитивные	Серопревалентность, % (95% ДИ)	Всего (абс.)	Из них серопозитивные	Серопревалентность, % (95% ДИ)	Всего (абс.)	Из них серопозитивные	Серопревалентность, % (95% ДИ)
1–9 лет	97	59	60,82 (50,39–70,58)	81	54	66,67 (55,32–76,76)	70	55	78,57 (67,13–87,48)
10–17 лет	93	60	64,52 (53,91–74,17)	82	57	69,51 (58,36–79,20)	72	55	76,39 (64,91–85,60)
1–17 лет	190	119	62,63 (55,34–69,53)	163	111	68,10 (60,35–75,17)	142	110	77,46 (69,70–84,05)
18–29 лет	20	14	70,0 (45,72–88,11)	10	10	100 (74,11–100)	6	6	100 (60,70–100)
30–39 лет	164	110	67,07 (59,32–74,20)	106	73	68,87 (59,14–77,51)	74	60	81,08 (70,30–89,25)
40–49 лет	175	112	64,0 (56,41–71,10)	106	83	78,30 (69,24–85,72)	71	60	84,51 (73,97–92,0)
50–59 лет	124	88	70,97 (62,14–78,77)	79	63	79,75 (69,20–87,96)	65	52	80,0 (68,23–88,90)
60–69 лет	118	80	67,80 (58,57–76,10)	81	62	76,54 (65,82–85,25)	66	53	80,30 (68,68–89,07)
70 лет и старше	116	86	74,14 (65,18–81,82)	60	55	91,67 (81,61–97,24)	48	45	93,75 (82,80–98,69)
18 лет и старше	791	526	66,50 (63,09–69,78)	490	381	77,76 (73,81–81,36)	362	303	83,70 (79,49–87,36)
Итого	981	645	65,75 (62,68–68,72)	653	492	75,34 (71,85–78,61)	504	413	81,94 (78,30–85,21)

населением даже в условиях пандемии, поскольку невозможно обеспечить выполнение производственных обязанностей удаленно, в режиме самоизоляции.

Для проведения оценки уровня серопревалентности среди различных профессиональных групп участники из числа работающего населения были разделены на 5 групп: работники организаций здравоохранения; работники общественного питания, торговли, сферы услуг и транспорта; работники учреждений образования; работники промышленных предприятий и представители бизнеса, а также прочие работники.

В данном исследовании на первом этапе свою профессию указали 603 человека, но на 2 последующих пришли только 373 и 269 участников соответственно.

Наибольший уровень серопозитивности среди работающего населения на первом этапе был выявлен среди работников организаций здравоохранения – 76,78% (95% ДИ 70,49–82,30), наименьший – среди работников общественного питания, торговли, сферы обслуживания, транспорта – 63,83% (95% ДИ 56,52–70,70) ($p < 0,05$).

К последующим этапам исследования доля серопозитивных лиц увеличилась во всех профессиональных группах. Максимальный уровень серопревалентности

на втором и третьем этапах установлен среди работников образования (91,18% (95% ДИ 76,32–98,14) и 96,43% (95% ДИ 81,65–99,91) соответственно). Наименьшая доля серопозитивных на втором этапе, так же как и на первом, была среди работников общественного питания, торговли, сферы обслуживания, транспорта, а на третьем этапе – среди прочего работающего населения (табл. 3).

Важнейшей стратегией сокращения передачи патогенов с эпидемическим или пандемическим потенциалом являются меры общественного здравоохранения и социальные меры. В Республике Беларусь в целях предупреждения распространения COVID-19 приняты нормативные правовые акты, регламентирующие проведение санитарно-противоэпидемических мероприятий, среди населения активно внедрялись меры по социальному дистанцированию, использованию средств защиты органов дыхания, соблюдению гигиены рук [9].

Одной из задач исследования являлась оценка влияния социального поведения участников на уровень серопревалентности. Для этого по результатам первого этапа исследования на основании данных анкет участников проведено изучение влияния на уровень серопревалентности факторов риска, связанных с образом жизни, а также с использованием общественным транспортом.

Результаты оценки рисков, связанных с образом жизни, показали, что из 963 человек, ответивших на вопросы анкеты, 762 участника указали, что продолжают активный образ жизни, и 202 отметили, что активность снижена (контакты ограничены).

Таблица 3
Общая характеристика серопревалентности к RBD-фрагменту S белка SARS-CoV-2 среди представителей различных профессий
Table 3
General characteristics of seroprevalence to RBD fragment of the SARS-CoV-2 S protein among representatives of various professions

Профессиональные группы	Первый этап			Второй этап			Третий этап		
	Всего (n)	Из них серопозитивные	Серопревалентность, % (95% ДИ)	Всего (n)	Из них серопозитивные	Серопревалентность, % (95% ДИ)	Всего (n)	Из них серопозитивные	Серопревалентность, % (95% ДИ)
Здравоохранение	211	162	76,78 (70,49–82,30)	130	112	86,15 (79,0–91,58)	88	76	86,36 (77,39–92,75)
Общественное питание, торговля, сфера обслуживания, транспорт	188	120	63,83 (56,52–70,70)	110	75	68,18 (58,62–76,74)	74	58	78,38 (67,28–87,11)
Образование	44	32	72,73 (57,21–85,04)	34	31	91,18 (76,32–98,14)	28	27	96,43 (81,65–99,91)
Промышленные предприятия, бизнес	83	56	67,47 (56,30–77,35)	53	40	75,47 (61,72–86,24)	34	27	79,41 (62,10–91,30)
Прочие	77	51	66,23 (54,55–76,62)	46	35	76,09 (61,23–87,41)	45	35	77,78 (62,91–88,80)
Итого	603	421	69,82 (65,98–73,46)	373	293	78,55 (74,03–82,61)	269	198	73,61 (67,91–78,77)



Таблица 4
Оценка серопозитивности с учетом использования общественного транспорта (среди участников г. Минска)
Table 4
Assessment of seropositivity taking into account the use of public transport (among the participants of the Minsk city)

Использование общественного транспорта	Всего участников	Из них серопозитивных	
		Абс.	Серопревалентность, % (95% ДИ)
Да	660	438	66,36 (62,62–69,96)
Иногда	161	100	62,11 (54,14–69,63)
Нет	149	99	66,44 (58,26–73,96)

При этом доля серопозитивных лиц среди группы участников с активным образом жизни составила 67,15% (95% ДИ 63,68–70,48), среди участников со сниженной активностью образа жизни – 60,4% (95% ДИ 53,29–67,19). В целом статистически значимых различий уровня серопревалентности между группами участников с активным образом жизни и со сниженной активностью не установлено.

Оценка рисков инфицирования с учетом использования общественного транспорта показала отсутствие значимых различий в группах по доле серопозитивных лиц среди пользующихся общественным транспортом (часто или иногда) и среди участников, не использующих общественный транспорт (табл. 4).

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного продольного, стратифицированного по возрасту, популяционного исследования показали, что спустя год с момента регистрации первого случая COVID-19 коллективный иммунитет населения г. Минска составил 65,75% (95% ДИ 62,68–68,72). В дальнейшем отмечалось увеличение доли серопозитивных лиц (75,34 и 81,94% ко второму и третьему этапам исследования соответственно).

По результатам анализа серопревалентности в возрастных группах населения установлено, что от первого к третьему этапу доля серопозитивных участников значительно увеличилась как среди детского населения – на 14,83% (с 62,63 до 77,46%), так и среди взрослого населения – на 17,2% (с 66,50 до 83,70%) ($p < 0,05$). Наивысший уровень серопревалентности на первом этапе установлен в возрастной группе 70 лет и старше, на втором и третьем этапах – в возрастной группе 18–29 лет.

На первом этапе наивысший уровень серопозитивности среди работающего населения был выявлен среди работников организаций здравоохранения – 76,78% (95% ДИ 70,49–82,30), являющихся основной группой риска по COVID-19 вследствие тесных профессиональных контактов с пациентами [10]. Наименьшая доля серопозитивных – среди работников общественного питания, торговли, сферы обслуживания, транспорта – 63,83% (95% ДИ 56,52–70,70) ($p < 0,05$). Максимальный уровень серопревалентности на втором и третьем этапах установлен среди работников образования – 91,18% (95% ДИ 76,32–98,14) и 96,43% (95% ДИ 81,65–99,91) соответственно.

Не установлено статистически значимых различий уровня серопревалентности среди лиц с разным социальным поведением.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Lukashev A.N. COVID-19: One year together. *Journal Infectology*. 2021;13(1):5–12. doi: 10.22625/2072-6732-2021-13-1-5-12. (in Russian)
2. Azarov I.I, Ovchinnikov D.V., Kuzin A.A., et al. Assessment of post-vaccination collective immunity against new coronavirus infection (COVID-19) among servicemen of the Armed Forces of the Russian Federation. *Bull. of the Russian Military Medical Academy*. 2022;24(2).
3. WHO Population-based age-stratified seroepidemiological investigation protocol for coronavirus 2019 (COVID-19) infection. November 2020. 40 p.
4. On studying the population immunity of the population of the Republic of Belarus to COVID-19 of 19.02.2021. Order of the Ministry of Health of the Republic of Belarus No. 167.
5. On conducting the second stage of studying population immunity to COVID-19 (joint study with the World Health Organization) of 31.05.2021. Order of the Ministry of Health of the Republic of Belarus No. 627.
6. On conducting the third stage of studying population immunity to COVID-19 (joint study with the World Health Organization) of 14.09.2021. Order of the Ministry of Health of the Republic of Belarus No. 1110.
7. Confidence intervals calculator. Available at: <https://measuringu.com/calculators/wald/> (accessed 30.09.2024).
8. Calculator of statistical significance of differences. Available at: <https://www.aatc.top/raschet-oshibki-vyborki> (accessed 30.09.2024).
9. Dashkevich A.M., Kolomiets N.D., Hlinskaya I.N. The COVID-19 pandemic. Measures to prevent the spread in the Republic of Belarus. *Issues of organization and information health*. 2022;2:4–11. (in Russian)
10. Iversen K., Bundgaard H., Hasselbalch R.B., et al. Risk of COVID-19 in health-care workers in Denmark: An observational cohort study. *Lancet Infect. Dis*. 2020;20(12):1401–1408. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30589-2



<https://doi.org/10.34883/PI.2025.14.3.041>



Самков А.А.¹, Бургасова О.А.^{2,3}, Генералова Л.В.³✉, Тетова В.Б.³, Тюрин И.Н.^{1,4}

¹ Инфекционная клиническая больница № 1 Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия

² Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы, Москва, Россия

³ Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени Н.Ф. Гамалеи, Москва, Россия

⁴ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Россия

Клинико-лабораторный профиль пациента с тяжелым течением COVID-19

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: все авторы внесли существенный вклад в написание статьи.

Подана: 27.05.2025

Принята: 08/09/2025

Контакты: generals1100@mail.ru

Резюме

Цель. Оценить клинико-гематологические параметры у стационарных пациентов с COVID-19 в ассоциации с тяжелым течением.

Материалы и методы. Проведено проспективное исследование, включающее наблюдение за 583 пациентами с COVID-19, получавшими лечение в условиях стационара в начальный период развития пандемии в Москве. Критериями включения в исследование являлись: возраст лиц старше 18 лет, детекция РНК SARS-CoV-2 в биоматериале методом ОТ-ПЦР. Для анализа клинических и лабораторных данных использовались современные методы статистики, в том числе программы SPSS Statistics ver. 26 (IBM, USA), Python.

Результаты. Было определено, что для косвенного подтверждения сохраняющейся вирусемии (SARS-CoV-2) и активности инфекционного процесса целесообразно осуществлять динамический контроль ряда острофазовых лабораторных показателей, а именно наличия десятикратного и более повышения СРБ, повышения ферритина более 250 мкг/л и показателя СОЭ более 30 мм рт. ст. Тяжелое течение новой коронавирусной инфекции достоверно ассоциировано с возрастным критерием пациентов (лица старше 70 лет) и наличием у пациентов 4 и более сопутствующих заболеваний (критерий Манна – Уитни = 0,001, $p \leq 0,05$). Анализ гематологических показателей пациентов с тяжелым течением COVID-19 продемонстрировал, что достоверно чаще (критерий $\chi^2 < 0,001$, $p \leq 0,05$) у них имел место умеренный лейкоцитоз (в 29,5% случаев), относительная/абсолютная лимфопения (65,4% случаев), невыраженный тромбоцитоз (58,1% случаев).

Заключение. Комплексная оценка объективного и преморбидного статуса пациента, дифференциальный и динамический анализ результатов лабораторных исследований, наряду с использованием специальных диагностических тестов, позволили своевременно определить нозологическую форму, степень тяжести, наличие

и характер осложнений заболевания, а также выраженность и динамику активности воспалительного процесса у пациентов с COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19, ферритин, тяжелое течение, SARS-CoV-2

Samkov A.¹, Burgasova O.^{2,3}, Generalova L.³ ✉, Tetova V.³, Tyurin I.^{1,4}

¹ Infectious Clinical Hospital № 1, Moscow, Russia

² The Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

³ Gamaleya National Center of Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russia

⁴ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Clinical and Laboratory Profile of a Severe Patient with COVID-19

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: all authors made a significant contribution to writing the article.

Submitted: 27.05.2025

Accepted: 08.09.2025

Contacts: generals1100@mail.ru

Abstract

Purpose. To evaluate clinical and hematological parameters in COVID-19 inpatients associated with the severity of the disease.

Materials and methods. A prospective study was conducted, including observation of 583 patients with COVID-19 treated in a hospital during the initial period of the pandemic in Moscow. The criteria for inclusion in the study were: persons age over 18 years, the presence of SARS-CoV-2 RNA in their biomaterial confirmed by RT-PCR. To analyze clinical and laboratory data, modern statistical methods were used, including the SPSS Statisticsvery program. 26 (IBM, USA), Python.

Results. It was determined that for circumstantial confirmation of persistent viremia (SARS-CoV-2) and the activity of the infectious process, it is expedient to use dynamic monitoring of a set of acute-phase laboratory parameters, namely, the presence of a tenfold or more increase in CRP, an increase in ferritin more than 250 µg/l and an ESR of more than 30 mmHg. It was discovered that the severe course of the new coronavirus infection is significantly associated with the age criterion of patients (over 70 years old) and the presence of 4 or more concomitant diseases in patients (Mann – Whitney test =0.001, p<0.05). Analysis of the hematological parameters of patients with severe COVID-19 demonstrated that significantly more often (χ^2 criterion <0.001, p<0.05) they had moderate leukocytosis (in 29.5% of cases), relative/absolute lymphopenia (65.4 % of cases) unexpressed thrombocytosis (58.1% of cases).

Conclusion. A comprehensive assessment of the patient's objective and premorbid status, differential and dynamic analysis of laboratory test results, along with the use of special diagnostic tests made it possible to opportunely determine the disease nosological form, severity, presence and nature of complications, as well as the severity and dynamics of the inflammatory process activity in patients with COVID-19.

Keywords: COVID-19, ferritin, severe course, SARS-CoV-2

■ ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на завершение пандемии COVID-19 (5 мая 2023 г. – ВОЗ), вирус SARS-CoV-2 продолжает являться причиной сезонных респираторных заболеваний с нередким тяжелым течением и развитием различных осложнений [1, 2]. Остается актуальным и нерешенным ряд вопросов, включая многообразие факторов риска осложненного течения новой коронавирусной инфекции [3, 4]. Несколько исследований показали связь риска тяжелого течения заболевания и дальнейшего летального исхода с наличием у пациентов сахарного диабета 2-го типа в 10,1–19,0% случаев [5, 6], сердечно-сосудистых заболеваний – в 8,0–14,5% случаев [7], онкологических заболеваний – в 17,2% случаев [8], хронических заболеваний почек, осложненных почечной недостаточностью, включая пациентов, получавших процедуры гемодиализа и реципиентов донорской почки, – в 11,0% случаев [9]. Для оценки и прогнозирования рисков тяжелого течения болезни комплексно учитывалась динамика изменения воспалительных маркеров (СРБ, ферритин, церулоплазмин, прокальцитонин, ИЛ-6), коагулопатических маркеров (D-димер, МНО, АЧТВ, тромбопластин, протромбин), ферментов (ЛДГ, КФК, АЛТ, АСТ) и других гематологических показателей, указывающих на фазу и степень выраженности инфекционного процесса, а также свидетельствующих о развитии синдрома полиорганной недостаточности [10–12]. Кроме того, динамическая оценка уровня белков острой фазы воспаления и ряда цитокинов (ФНО-α, СРБ, ИЛ-1, ИЛ-6 и др.) позволяла своевременно применять избирательную этиотропную и патогенетическую стратегию терапии [13–15], тем самым снижая вероятность развития цитокинового шторма [16, 17].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение и определение у пациентов с определенным коморбидным фоном дополнительных факторов риска неблагоприятного течения COVID-19, которые позволят оптимизировать тактику ведения данной категории лиц и оказания им качественной медицинской помощи.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены пациенты с диагнозом «коронавирусная инфекция, COVID-19, вирус идентифицирован» (U07.1 по МКБ-10): 583 пациента стационарной группы (244 мужчины и 342 женщины), госпитализированных в инфекционную клиническую больницу № 1 Департамента здравоохранения города Москвы. Комплексные исследования и наблюдения за пациентами указанных групп были проведены в период с 17.11.2020 по 03.02.2021. Возраст стационарных пациентов существенно варьировал от 18 до 97 лет, медиана возраста составила 67 (58,0–78,5) лет. Подавляющее большинство пациентов были госпитализированы на 5–8-й день болезни. Медиана продолжительности госпитализации составила 9 (7–13) дней. Пациенты, получавшие лечение в условиях стационара, были распределены по степени тяжести заболевания на подгруппы, согласно существующим критериям ВОЗ (2021 г.). Большинство пациентов составили группу среднетяжелого течения – 349 пациентов (59,56%); подгруппа пациентов с тяжелым течением включала 234 пациента (39,93%). В связи с небольшой выборкой пациентов с легким течением (3 человека) эта подгруппа не подвергалась аналитическому исследованию.

Критериями включения пациентов в исследование являлись: возраст старше 18 лет, наличие РНК SARS-CoV-2 в биоматериале (назофарингеальные мазки, копро-фильтрат), подтвержденное методом ОТ-ПЦР. Использовались наборы: COVID-19 Amp (ФБУН «НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера Роспотребнадзора», Санкт-Петербург) и SARS-CoV-2 FRT (ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, Москва). Критерии исключения: возраст младше 18 лет, беременность, наличие аутоиммунных и онкологических заболеваний, отрицательный ПЦР-тест на выявление РНК SARS-CoV-2 в биоматериале. Обследование пациентов включало: выяснение полноценных анамнестических (включая эпидемиологические) данных, клинический осмотр с оценкой объективного статуса в динамике заболевания. В комплекс лабораторных методов исследований входили: клинический анализ крови, биохимический анализ крови, коагулограмма и др. Лечение и обследование проводились согласно Временным методическим рекомендациям по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19), версия 6 от 24.04.2020, Временным методическим рекомендациям по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19), версия 7 от 03.06.2020, при оказании медицинской помощи пациентам с COVID-19.

Лабораторные исследования осуществлялись на базе клинической лаборатории ГБУЗ «ИКБ № 1 ДЗМ» по принятым стандартам и зарегистрированным методикам. Исследование крови проводилось в клинической лаборатории ИКБ на аппарате Pentra XL 80. Показатели свертываемости крови: МНО, протромбин, D-димер – определяли на аппарате ACL Elite Pro. Оценку гематологических показателей устанавливали с учетом референсных значений, предписанных в инструкции к аппаратам Pentra XL 80, Beckman Coulter AU680, ACL Elite Pro, и по общепринятым стандартам. Качественное определение РНК SARS-CoV-2 осуществляли методом ОТ-ПЦР SARS-CoV-2 FRT производства ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи». Количество копий РНК SARS-CoV-2 определяли с помощью калибровочной прямой. Для ее построения при каждой постановке анализа тестировали калибровочные стандарты, которые представляли собой рекомбинантные конструкции, содержащие амплифицируемый фрагмент генома SARS-CoV-2 с известной концентрацией. В связи с тем, что сравнение количества фрагментов было относительным, РНК-фрагменты не использовались. Стадия обратной транскрипции контролировалась прохождением ПЦР по внутреннему РНК-контролю, предусмотренному системой. Пример определения относительной концентрации РНК SARS-CoV-2 в исследуемых образцах представлен в табл. 1.

Статистический анализ проводился с использованием программного обеспечения SPSS Statistics ver. 26 (IBM, USA). Для построения графиков применялась среда программирования Python. Для сравнения групп между собой использовались: критерии Шапиро – Уилка, Манна – Уитни, Фридмана, Макнемара, Стьюдента, хи-квадрат, точный тест Фишера. Вне зависимости от применяемого статистического метода, различия между группами считались достоверными при $p \leq 0,05$.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

У пациентов стационарной группы (583 человека) РНК SARS-CoV-2 методом ОТ-ПЦР была обнаружена в 56,4% случаев на 8-й [6–9] день болезни.

Сравнение 2 групп пациентов среднетяжелого и тяжелого течения заболевания не выявило значимых гендерных отличий ($\chi^2=1,0$, $p \geq 0,05$). Анализ наших данных



Таблица 1
Результаты определения относительной концентрации SARS-CoV-2 в исследуемых образцах
Table 1
Results of determining the relative concentration of SARS-CoV-2 in the studied samples

Номер образца	Пороговый цикл Ct	Концентрация
1	36,62	$2,64 \times 10^3$
2	36,13	$3,61 \times 10^3$
3	34,64	$9,42 \times 10^3$
4	34,79	$8,60 \times 10^3$
5	36,75	$2,42 \times 10^3$
6	36,15	$3,57 \times 10^3$
7	33,66	$1,78 \times 10^4$
8	36,46	$2,94 \times 10^3$
Стандарт 10^5	31,18	$1,0 \times 10^5$
Стандарт 10^5	30,72	$1,0 \times 10^5$
Стандарт 10^5	31,04	$1,0 \times 10^5$
Стандарт 10^7	23,46	$1,0 \times 10^7$
Стандарт 10^7	23,92	$1,0 \times 10^7$
Стандарт 10^7	24,16	$1,0 \times 10^7$
Отрицательный контроль	Отрицательная	0

показал, что тяжелое течение новой коронавирусной инфекции было ассоциировано с возрастным критерием (коррелировало с возрастным критерием «старше 70 лет», критерий Манна – Уитни =0,001, $p \leq 0,05$). Распределение по возрастному критерию представлено на рис. 1.

Сравнительный анализ особенностей клинической картины, проведенный в 2 группах пациентов (среднетяжелого и тяжелого течения), показал, что все пациенты имели типичный симптомокомплекс. В 2 группах наблюдения доминировал интоксикационный синдром. В 100% случаев у стационарных пациентов отмечались: общая слабость, чувство разбитости, повышение температуры тела до фебрильных

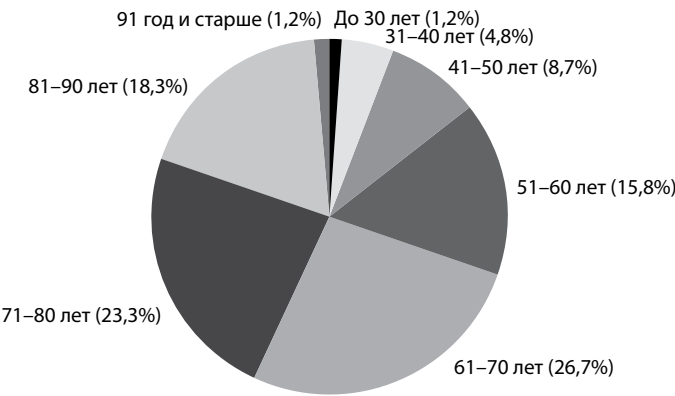


Рис. 1. Возрастная структура стационарных пациентов с COVID-19
Fig. 1. Age structure of inpatients with COVID-19

значений. При этом катарально-респираторный синдром был неярко выражен, симптомы поражения органов дыхания в виде сухого непродуктивного кашля отмечали в обеих группах наблюдения в 93,8–90,9% случаев. Симптомы со стороны сердечно-сосудистой системы чаще проявлялись развитием глухости тонов сердца, нарушениями сердечного ритма, тахикардией, выявляемых при аускультации. Среди неврологических проявлений доминировали головокружение, нарушение сна (до 20%) в обеих группах наблюдения. Кроме того, у пациентов обеих групп присутствовали различные симптомы поражения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), такие как тошнота, послабление стула без патологических примесей, дискомфорт и болезненность в абдоминальной области и другие. Варианты сочетанной патологии в группах стационарных пациентов с различным клиническим течением принципиально отличались. Нами был проведен анализ частоты встречаемости коморбидной патологии и сочетаний различных сопутствующих заболеваний в группах с различной степенью тяжести основного заболевания (COVID-19), результаты данного анализа представлены в табл. 2.

Анализ показал, что достоверно чаще ($\chi^2=0,016$, $p\leq 0,05$) артериальная гипертензия (АГ) встречалась в группе пациентов с тяжелым течением по сравнению с группой пациентов, имеющих среднетяжелое течение, составив 85,7% и 70,3% случаев соответственно.

Второй по значимости коморбидной проблемой, которая коррелировала с тяжестью течения основного инфекционного заболевания, являлась метаболическая дисфункция в виде ожирения 2-й степени и значительного увеличения индекса

Таблица 2
Варианты и частота встречаемости сочетанной патологии у пациентов сравниваемых групп с COVID-19
Table 2
Options and incidence of comorbidities in patients of the compared groups with COVID-19

Нозологическая форма	Группа среднетяжелого течения, n=349	Группа тяжелого течения, n=234	Достоверность, р
Артериальная гипертензия	70,3%	85,7%	0,016* (критерий хи-квадрат)
Сердечно-сосудистые заболевания	36,0%	50,0%	0,058 (критерий хи-квадрат)
Сахарный диабет	24,3%	32,1%	0,259 (критерий хи-квадрат)
Хронические неспецифические заболевания легких	9,0%	14,3%	0,262 (критерий хи-квадрат)
Заболевания ЖКТ	23,4%	25,0%	0,866 (критерий хи-квадрат)
Заболевания почек	6,3%	15,5%	0,055 (критерий хи-квадрат)
Бронхиальная астма	2,7%	9,5%	0,058 (точный тест Фишера)
Злокачественные новообразования (активная форма)	11,7%	6,0%	0,215 (критерий хи-квадрат)
Ожирение 2-й степени	54,9%	72,0%	0,022* (критерий хи-квадрат)
Другие нозологические формы	45,9%	48,8%	0,772 (критерий хи-квадрат)



массы тела (ИМТ ≥ 35). По результатам анализа частота наблюдаемого сопутствующего ожирения у пациентов с тяжелым течением COVID-19 составила 72,0% случаев, в то время как в группе среднетяжелого течения она достоверно отличалась ($\chi^2=0,022$, $p \leq 0,05$) и составила 54,9% случаев в данной когорте лиц.

Сравнительный анализ показал, что имеются достоверные различия ($\chi^2=0,011$, $p \leq 0,05$) взаимосвязи количества имеющихся у пациента коморбидных заболеваний и риска тяжелого течения новой коронавирусной инфекции. Достоверно чаще тяжелое течение заболевания развивалось у пациентов, имеющих 4 и более сопутствующие патологии, что в нашем наблюдении было зарегистрировано в 47,6% случаев. Самыми частыми сочетанными патологиями оказались АГ, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) и ожирение. При этом частота встречаемости ССЗ в когортах с большим количеством сочетанных патологий была закономерно выше. Количество сочетанных заболеваний при экстраполировании на отдельного пациента в сравниваемых группах представлено в табл. 3.

Число летальных исходов в группе пациентов тяжелого течения составило 10,6%, в среднетяжелой группе – 4,0%. При анализе показателей летальности отмечено, что в группе пациентов с тяжелым течением COVID-19 она коррелировала с наличием сопутствующей АГ у 18,1% умерших пациентов, в 26,2% случаев – с наличием других ССЗ. Показатель летальности был достоверно выше (точный тест Фишера = 0,041, $p \leq 0,05$) в группе пациентов с тяжелым течением COVID-19, при наличии у них 3 коморбидных заболеваний летальный исход имел место в 18,2% случаев, а при наличии у пациентов 4 и более сопутствующих заболеваний неблагоприятный исход в этой группе был зарегистрирован в 22,5% случаев.

Анализ ряда лабораторных маркеров острой фазы, таких как СРБ, ИЛ-6 и ферритин, осуществлялся в динамике заболевания с целью оценки степени активности инфекционного процесса у пациентов с COVID-19 в сравниваемых группах. Наряду с мониторингом указанных показателей, проводился динамический контроль лабораторных показателей гемограммы, биохимической панели, коагулограммы у пациентов обеих групп. Оценка результатов исследования показателей периферической крови в острый период позволила выявить, что в группе пациентов с тяжелым течением заболевания достоверно чаще отмечались следующие изменения ($\chi^2 < 0,001$, $p \leq 0,05$): умеренный лейкоцитоз – в 29,5% случаев, относительная/абсолютная лимфопения – у 65,4% наблюдаемых пациентов, в 58,1% случаев у пациентов имел место

Таблица 3
Количество сочетанных заболеваний при экстраполировании на каждого пациента в сравниваемых группах

Table 3
Number of concomitant diseases when extrapolated to each patient in the compared groups

Количество коморбидных состояний	Группа среднетяжелого течения, n=349	Группа тяжелого течения, n=234	Достоверность, p*
1 заболевание	23,4%	9,5%	0,011
2 заболевания	14,4%	16,7%	0,666
3 заболевания	22,5%	26,2%	0,553
4 и более заболеваний	33,3%	47,6%	0,043*

Примечание: * по критерию хи-квадрат с поправкой на множественность Бенджамини – Хохберга.

Таблица 4
Корреляционный анализ избирательных лабораторных показателей и уровней вирусной нагрузки (ВН) SARS-CoV-2 в острый период болезни
Table 4
Correlation analysis of selective laboratory parameters and viral load levels of SARS-CoV-2 during the disease acute phase

Лабораторные показатели	Высокая ВН (уровень ВН по Ct от 16 до 25)	Низкая ВН (уровень ВН по Ct от 25 и выше)	Достоверность, р*
СРБ >10 мг/л	81,3%	86,9%	0,460
СОЭ >30 мм рт. ст.	80,0%	49,2%	0,357
D-димер >2000 нг/мл	14,3%	4,0%	0,294
Тромбоцитопения <150 тыс.	37,5%	37,5%	1,000
Лейкопения 4 тыс. и ниже	12,5%	15,9%	1,000
Лимфопения <19%	43,8%	48,9%	0,797

Примечание: * по точному тесту Фишера.

Таблица 5
Корреляционный анализ между показателями уровня вирусной нагрузки и ферритина у пациентов стационарной группы
Table 5
Correlation analysis between viral load and ferritin levels in inpatient patients

Острофазовый гематологический показатель: ферритин, мкг/л	Вирусологический показатель: уровень вирусной нагрузки (ВН), n=97		Достоверность, р
	Высокий (по Ct ≤25) (n=31)	Низкий (по Ct >2) (n=66)	
M±SD (95% CI)	759±547 (558–959)	354±264 (289–419)	<0,001* (критерий Манна – Уитни)
Me [IQR]	642 [273–1177,5]	265 [150–496]	
Ферритин >250 мкг/л	24 (77,4%)	35 (53,0%)	

невыраженный тромбоцитоз, в 83,9% – повышение ЛДГ, в 78,9% – повышение уровня D-димера, в 84,9% – повышение ИЛ-6.

Результаты проведенного корреляционного анализа избирательных острофазовых показателей и уровней вирусной нагрузки SARS-CoV-2 в острый период болезни представлены в табл. 4, 5.

Результаты проведенного сравнительного анализа не выявили достоверной корреляции между показателями уровней вирусной нагрузки и выбранных лабораторных маркеров у пациентов с COVID-19. Достаточно чувствительным лабораторным показателем, динамика которого коррелировала с сохраняющейся персистенцией SARS-CoV-2, оказался рутинный маркер воспаления – СРБ, десятикратное и более повышение которого было зарегистрировано у пациентов как в группе с низкой вирусной нагрузкой, так и в группе с высокой нагрузкой в 86,9% и 81,3% случаев соответственно. Не менее чувствительным маркером активности инфекционного процесса и воспаления при COVID-19 проявил себя доступный общеклинический показатель гемограммы – СОЭ, не всегда оценочно используемый в случаях вирусной инфекции. В значительном проценте случаев у пациентов, имеющих высокую вирусную нагрузку, отмечено повышение показателя СОЭ, которое наблюдалось у 80% пациентов. Учитывая, что полученные суждения были сделаны на небольшом количестве наблюдений, сложно сделать окончательные выводы по данной закономерности,

которая требует исследования на большей выборке пациентов. В качестве надежного показателя активности инфекционного процесса зарекомендовал себя показатель ферритина, повышение которого свыше 250 мкг/л было зарегистрировано в группе пациентов с высокой вирусной нагрузкой у 24 пациентов (77,4%), несколько реже повышение этого показателя наблюдалось в группе пациентов с низкой вирусной нагрузкой – в 53,0% случаев. Результаты проведенного исследования показали, что медиана показателя ферритина в группе с высокой вирусной нагрузкой достоверно превышала аналогичные показатели ферритина в группе с низкой вирусной нагрузкой и составила 642 [273–1177,5] мкг/л.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенный совокупный анализ клинико-лабораторных параметров показал, что ведущей сочетанной патологией, ассоциированной с тяжестью течения COVID-19, была артериальная гипертензия, что может быть объяснено тропностью S-белка к АПФ2-рецептору [18]. Результаты нашего наблюдения, касающиеся данной ассоциации, согласуются с данными, полученными другими исследователями, подтверждающими повышенный риск тяжелого и осложненного течения данного инфекционного заболевания у пациентов с гипертензией и различными ССЗ [19]. Наличие у пациентов ожирения 2-й степени также влияло на тяжесть течения заболевания COVID-19, что может быть обусловлено следующими механизмами [20]: ангиотензинпревращающий фермент 2 (ACE2) облегчает клеточное проникновение SARS-CoV-2 в клетки-мишени макроорганизма. Большое количество ACE2 экспрессируется в жировой ткани, эти рецепторы действуют как порт входа SARS-CoV-2 в клетки организма. Кроме того, исследования авторов [21] также подтверждают, что метаболические нарушения являются факторами риска тяжелого течения COVID-19, поскольку большее количество адипоцитов при ожирении способствует большей вирусной нагрузке и длительной виремии SARS-CoV-2 [22], что может приводить к развитию ацидоза [23]. В других наблюдениях наиболее весомыми предикторами тяжелого течения COVID-19 считаются артериальная гипертензия с высоким риском развития сердечно-сосудистых нарушений, патология почек, сахарный диабет 2-го типа, ожирение, печеночная и сердечная недостаточность [24], что согласуется с полученными нами данными. В качестве адъювантного гематологического маркера сохраняющейся персистенции вируса необходимо использовать показатель ферритина. В других исследованиях (Чжоу и др.) показали, что уровень ферритина был выше у пациентов с тяжелым течением [25, 26]. Лабораторные маркеры, соотносящиеся с тяжестью течения заболевания, могут играть существенную роль в ранней дифференциации тяжелой и осложненной формы COVID-19, модификации терапевтических и профилактических стратегий. Данное исследование имеет ряд ограничений, и не все выявленные нами факторы риска можно расценивать как независимые, поскольку они могут потенцировать и обуславливать друг друга. Например, пожилой возраст пациента и ожирение зачастую сопровождаются многими сопутствующими заболеваниями, которые сами по себе приводят к тяжелому течению COVID-19. Также анализ был проведен нами на данных ограниченного количества пациентов с COVID-19, не отказавшихся от госпитализации в инфекционный стационар. Тогда как большая доля пациентов с тяжелыми хроническими заболеваниями не всегда подвергалась тестированию или

соглашалась на госпитализацию и стационарное лечение, что обуславливает недооценку распространенности коморбидной патологии при COVID-19 и затрудняет определение влияния хронических заболеваний на тяжесть течения основного инфекционного заболевания [27]. Полученные данные дают основание постулировать, что наличие 4 и более коморбидных заболеваний у пациентов с новой коронавирусной инфекцией, преимущественно артериальной гипертензии, ожирения, сердечно-сосудистых заболеваний, является достоверным фактором риска тяжелого течения COVID-19. Риск летального исхода в нашем наблюдении был выше у пациентов с сердечно-сосудистой патологией.

По нашим данным установлено, что для косвенного подтверждения сохраняющейся виремии (SARS-CoV-2) и активности инфекционного процесса целесообразно оценочно использовать следующие острофазовые маркеры и их уровни: СРБ при его десятикратном повышении и более, показатель СОЭ при его повышении от 30 мм рт. ст. и более, уровень ферритина свыше 250 мкг/л и более; динамический контроль этих показателей также может быть использован для оценки эффективности противовирусной терапии. В то же время ряд исследователей уделили внимание изучению вопроса взаимосвязи тяжести течения с оценкой лабораторных маркеров: повышение ферритина достоверно коррелировало с летальным исходом [28].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выявлены дополнительные клинические факторы и маркеры, соотносящиеся с риском тяжелого течения COVID-19. Динамический контроль и правильная интерпретация этих показателей при персонифицированном подходе позволят выбрать адекватную стратегию ведения пациентов, своевременно начать противовирусную и патогенетическую терапию с целью предотвращения прогрессирования заболевания, развития известных осложнений (включая острый респираторный дистресс-синдром и др.), непосредственно определяющих неблагоприятный прогноз заболевания.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Zhuravleva MV, Chulanov VP, Gagarina JV, et al. Pharmacoeconomic evaluation of the tixagevimab and cilgavimab combination using for pre-exposure prophylaxis of COVID-19. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2023;95(1):66–77. DOI: 10.26442/00403660.2023.01.202065
2. Karpova LS, Stolyarov KA, Popovtseva NM, et al. Comparison of the First Three Waves of the COVID-19 Pandemic in Russia in 2020–21. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2022;21(2):4–16. (in Russian) DOI:10.31631/2073-3046-2022-21-2-4-16
3. Lebedkina MS, Fomina DS, Mutovina ZYu, et al. Use of a combination of the virus-neutralizing monoclonal antibodies casirivimab and imdevimab for mild to moderate COVID-19 in patients at high risk of progression: Results of a non-interventional observational study. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2023;95(6):494–499. DOI: 10.26442/00403660.2023.06.202297
4. Shen Y, Zheng F, Sun D, et al. Epidemiology and clinical course of COVID-19 in Shanghai, China. *Emerg Microbes Infect.* 2020;9(1):1537–45. DOI:10.1080/22221751.2020.1787103
5. Karaseva EA, Martynov VA, Filatova TE, et al. Features of the course of COVID-19 in patients with type 2 diabetes mellitus. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2023;95(11):913–918. DOI: 10.26442/00403660.2023.11.202478
6. Dedov II, Mokrysheva NG, Shestakova MV, et al. Glycemia control and choice of antihyperglycemic therapy in patients with type 2 diabetes mellitus and COVID-19: A consensus decision of the board of experts of the Russian association of endocrinologists. *Diabetes Mellitus*. 2022;25(1):27–49. (in Russian) DOI:10.14341/DM12873
7. Ciotti M, Benedetti F, Zella D, et al. SARS-CoV-2 Infection and the COVID-19 Pandemic Emergency: The Importance of Diagnostic Methods. *Chemotherapy*. 2021;66(1–2):17–23. DOI:10.1159/000515343
8. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;17:323(11):1061–1069. DOI:10.1001/jama.2020.1585
9. Strongin LG, Korneva KG, Petrov AV, et al. Features of COVID-19 course in patients with obesity and dysglycemia. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(3):32–38. (In Russian) DOI:10.15829/1560-4071-2022-4835

10. Liang T. (2020) *Handbook of COVID-19 prevention and treatment*. Hangzhou: Zhejiang University Press.
11. Arutyunov GP, Tarlovskaya EI, Arutyunov AG, et al. ACTIV SARS-CoV-2 registry (Analysis of Chronic Non-infectious Diseases Dynamics after COVID-19 Infection in Adult Patients). Assessment of impact of combined original comorbid diseases in patients with COVID-19 on the prognosis. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2022;94(1):32–47. DOI: 10.26442/00403660.2022.01.201320
12. Karchevskaya NA, Skorobogach IM, Cherniak AV, et al. Long-term follow-up study of post-COVID-19 patients. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2022;94(3):378–388. DOI:10.26442/00403660.2022.03.201399
13. Davidson M, Menon S, Chaimani A, et al. Interleukin-1 blocking agents for treating COVID-19. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022;26;1(1):CD015308. DOI: 10.1002/14651858.CD015308
14. Generalov EA. Water-soluble polysaccharide from *Helianthus tuberosus* L.: radioprotective, colony-stimulation and immunomodulation activities. *Biofizika*. 2015 Jan-Feb;60(1):73–9. (In Russian)
15. Generalov EA, Simonenko EY, Kulchenko NG, et al. Molecular basis of biological activity of polysaccharides in COVID-19 associated conditions. *Biomed Khim*. 2022 Dec;68(6):403–418. (In Russian) DOI:10.18097/PBMC20226806403
16. Talko AV, Nevzorova VA, Dubov VS, et al. Features of the course and adverse events risk of coronavirus infection COVID-19 in hematological diseases (data from the CHRONOS19 register for the Primorsky Territory, intermediate stage). *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2023;95(7):537–542. DOI:10.26442/00403660.2023.07.202279
17. Borah P, Mirgh S, Sharma SK, et al. Effect of age, comorbidity and remission status on outcome of COVID-19 in patients with hematological malignancies. *Blood Cells Mol Dis*. 2021;87:102525. DOI:10.1016/j.bcmd.2020.102525
18. Beyerstedt S, Casaro EB, Rangel EB. COVID-19: angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) expression and tissue susceptibility to SARS-CoV-2 infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2021;40(5):905–919. DOI:10.1007/s10096-020-04138-6
19. Kamyshnyi A, Krynytska I, Matskevych V, et al. Arterial Hypertension as a Risk Comorbidity Associated with COVID-19 Pathology. *Int J Hypertens*. 2020;4:8019360. DOI: 10.1155/2020/8019360
20. Iannelli A, Favre G, Frey S, et al. Obesity and COVID-19: ACE 2, the Missing Tile. *Obes Surg*. 2020;30(11):4615–4617. DOI:10.1007/s11695-020-04734-7
21. Flint SW, Tahrani AA. COVID-19 and obesity-lack of clarity, guidance, and implications for care. *Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2020;8(6):474–475. DOI: 10.1016/S2213-8587(20)30156-X
22. Kuligin A, Zeulina EE, Panchenko EI, et al. COVID-19 and lung damage in obese patients. *Modern problems of science and education*. 2021;(3). (In Russian). DOI 10.17513/spno.30702
23. Nechipurenko YD, Semyonov DA, Lavrinenko IA, et al. The Role of Acidosis in the Pathogenesis of Severe Forms of COVID-19. *Biology (Basel)*. 2021;31:10(9):852. DOI: 10.3390/biology10090852
24. Amirov NB, Davletshina EI, Vasilieva AG, et al. Postcovid syndrome: multisystem "deficits". *The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine*. 2021;14(6):94–104. (In Russian). DOI:10.20969/VSKM.2021.14(6).94-104
25. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;28;395(10229):1054–1062. DOI:10.1016/S0140-6736(20)30566-3
26. Altintop SE, Unalan-Altintop T, Cihangiroglu M, et al. COVID-19 in elderly: Correlations of viral load, clinical course, laboratory parameters, among patients vaccinated with CoronaVac. *Acta Microbiol Immunol Hung*. 2022;11;69(4):277–282. DOI: 10.1556/030.2022.01849
27. Gao YD, Ding M, Dong X, et al. Risk factors for severe and critically ill COVID-19 patients: A review. *Allergy*. 2021;76(2):428–455. DOI: 10.1111/all.14657
28. Polushin YuS, Shlyk IV, Gavrilova EG, et al. The role of ferritin in assessing COVID-19 severity. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*. 2021;18(4):20–28. (In Russian) DOI:10.21292/2078-5658-2021-18-4-20-28



Козорез Е.И.¹ ✉, Мицура В.М.^{1,2}, Веялкин И.В.², Демчило А.П.¹, Стома И.О.¹

¹ Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Беларусь

² Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека, Гомель, Беларусь

Нозологическая структура злокачественных новообразований у пациентов, инфицированных ВИЧ

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: все авторы внесли равный вклад в создание статьи.

Подана: 11.08.2025

Принята: 08.09.2025

Контакты: elena_kozorez@mail.ru

Резюме

Цель. Изучить нозологическую структуру злокачественных новообразований, сопоставить экстенсивные показатели заболеваемости в когортах ВИЧ-инфицированных и ВИЧ-неинфицированных жителей Светлогорского района, всего населения Республики Беларусь.

Материалы и методы. Проведено сопоставление структуры злокачественных опухолей у ВИЧ-позитивных пациентов (ВИЧ+) (n случаев / n пациентов = 107/99) и ВИЧ-негативных (ВИЧ-) жителей Светлогорского района (n случаев / n пациентов = 3840/3483) Гомельской области и всего населения Республики Беларусь (n случаев / n пациентов = 399 306/364 307), зарегистрированных в Белорусском канцер-регистре с 2015 по 2022 г.

Результаты. Структура заболеваемости злокачественными новообразованиями у ВИЧ-позитивных пациентов в период 2015–2022 гг. по ряду локализаций значительно отличалась от таковой у ВИЧ-негативных пациентов. Показатель стандартизованного соотношения заболеваемости был достоверно выше у ВИЧ-инфицированных пациентов для таких вирус-ассоциированных опухолей, как саркома Капоши – 42,2 (11,5–108,2), рак вульвы – 12,0 (1,5–43,5), рак придаточных пазух – 8,9 (1,1–31,9), неходжкинская лимфома – 8,5 (5,2–13,3), рак ротоглотки – 4,1 (1,1–10,4).

Заключение. Высокая заболеваемость злокачественными новообразованиями отдельных локализаций у ВИЧ-инфицированных пациентов определяет необходимость разработки и внедрения подходов к их раннему выявлению, особенно с учетом того факта, что популяция пациентов, живущих с ВИЧ, стареет и вступает в возраст с повышенным риском канцерогенеза.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, злокачественные новообразования, рак, заболеваемость, Белорусский канцер-регистр

Kozorez E.¹ ✉, Mitsura V.^{1,2}, Veyalkin I.², Demchilo A.¹, Stoma I.¹

¹ Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

² The Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel, Belarus

Nosological Structure of Malignant Neoplasms in HIV-Infected Patients

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: all authors contributed equally to the creation of the article.

Submitted: 11.08.2025

Accepted: 08.09.2025

Contacts: elena_kozorez@mail.ru

Abstract

Purpose. To study the nosological structure of malignant neoplasms, to compare extensive incidence rates in cohorts of HIV-infected and HIV-uninfected residents of Svetlogorsk district, the population of the Republic of Belarus.

Materials and methods. A comparison was made of the structure of malignant tumors in HIV-positive patients (HIV+) (n cases / n patients = 107/99) and HIV-negative (HIV-) residents of the Svetlogorsk region n cases / n patients = 3840/3483) of the Gomel region, and of the population of the Republic of Belarus (n cases / n patients = 3993 06/364 307), registered in the Belarusian Cancer Registry from 2015 to 2022.

Results. The incidence rate of malignant neoplasms in HIV-positive patients in the period 2015–2022 for a number of localizations significantly differed from that in HIV-negative patients. The proportionate incidence ratio was significantly higher in HIV-infected patients for such virus-associated tumors as Kaposi's sarcoma – 42.2 (11.5–108.2), vulvar cancer – 12.0 (1.5–43.5), paranasal sinus cancer – 8.9 (1.1–31.9), non-Hodgkin's lymphoma – 8.5 (5.2–13.3), oropharyngeal cancer – 4.1 (1.1–10.4).

Conclusions. The high incidence of cancer of certain localizations in HIV-infected patients determines the need to develop and implement approaches to their early detection, especially given the fact that the population of patients living with HIV is aging and entering an age with an increased risk of carcinogenesis.

Keywords: HIV infection, malignant neoplasms, cancer, incidence, Belarusian Cancer Registry

■ ВВЕДЕНИЕ

Злокачественные новообразования (ЗНО) у ВИЧ-инфицированных пациентов возникают в более молодом возрасте, диагностируются на более поздних стадиях опухолевого процесса, для них характерно агрессивное, быстро прогрессирующее течение [1, 2].

До 1996 г. в популяции людей, живущих с ВИЧ (ЛЖВ), преобладали так называемые СПИД-ассоциированные злокачественные опухоли (САО): саркома Капоши, рак шейки матки и агрессивные лимфомы (лимфома Беркитта, диффузная В-крупноклеточная лимфома, плазмобластная лимфома), развитие которых напрямую связано

с глубокими нарушениями функций иммунной системы человека. Начиная с конца 90-х гг. XX в. наблюдается постепенное перераспределение ЗНО с увеличением количества СПИД-неассоциированных опухолей (СНАО) [3].

Причины возникновения не вирус-опосредованных СНАО связаны со старением популяции ЛЖВ, повышенным уровнем употребления табака, алкоголя, наркотических веществ, иммунной дисфункцией и хроническим воспалением [4, 5]. Заболеваемость некоторыми видами рака у них выше, чем в общей популяции, и появляется в более молодом возрасте [2].

Противоречивы данные по связи антиретровирусной терапии (АРТ) и риску развития ЗНО. Использование в схемах АРТ ингибиторов протеазы первого поколения может повышать риск развития анального рака [6, 7]. Ингибиторы интегразы, входящие в предпочтительные схемы АРТ, не связаны с повышением риска канцерогенеза, однако продолжительность их использования относительно невысока [8].

Виремия также влияет на структуру ЗНО – у пациентов с определяемой вирусной нагрузкой выше риск не только саркомы Капоши, неходжкинской лимфомы (НХЛ), но и таких СНАО, как лейкоз, рак конъюнктивы и колоректальный рак [9].

При сравнении смертности от CAO и СНАО более высокие показатели свойственны СНАО. Основными факторами риска, выявленными для любого рака и связанной с ним смертности, являются пожилой возраст и более длительная продолжительность ВИЧ-инфекции, в то время как более низкое количество клеток CD4 (менее 200 клеток/мкл) было связано с возникновением как CAO, так и СНАО [10]. При сравнении смертности у пациентов с раком кишечника, предстательной железы, легких и молочной железы наблюдалось значительное повышение общей смертности по сравнению с ВИЧ-неинфицированными пациентами для рака прямой и толстой кишки (отношение рисков (ОР) 1,73 (1,11–2,68), $p=0,02$), предстательной железы (ОР 1,58 (1,23–2,03), $p<0,01$) и молочной железы (ОР 1,50 (1,01–2,24), $p=0,05$). У пациентов с ВИЧ наблюдаются высокие показатели рецидива или смерти после первоначальной терапии рака (ОР 1,3–1,6) по сравнению с общей популяцией онкологических пациентов [11]. Кроме того, с увеличением продолжительности жизни ЛЖВ отмечается устойчивый рост числа случаев вторичного первичного рака [12].

Одновременное лечение ВИЧ и ЗНО осложняется лекарственными взаимодействиями, которые могут вызывать потенциально опасные для жизни токсические явления. Выполнение оперативного лечения ЗНО у ВИЧ-инфицированного пациента в ряде случаев также оказывается проблемным, что связано как с медицинскими (недостаточно знаний по подготовке к операции и ведению послеоперационного периода), так и с немедицинскими причинами (страх заражения ВИЧ) [13].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить нозологическую структуру ЗНО, сопоставить экстенсивные (%) показатели заболеваемости ЗНО в когортах ВИЧ-инфицированных и ВИЧ-неинфицированных жителей Светлогорского района, всего населения Республики Беларусь.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Ретроспективно изучены пациенты Светлогорского района Гомельской области, зарегистрированные в Белорусском канцер-регистре с 2015 по 2022 г. Проведено сопоставление структуры ЗНО у ВИЧ-позитивных пациентов (ВИЧ+)



(n случаев / n пациентов = 107/99), ВИЧ-негативных (ВИЧ-) жителей Светлогорского района (n случаев / n пациентов = 3840/3483) и всего населения Республики Беларусь (n случаев / n пациентов = 399 306/364 307).

Для анализа нами был выбран Светлогорский район, так как, с одной стороны, это один из районов Гомельской области в 2022 г. с наибольшими показателями заболеваемости ЗНО на 100 тыс. населения (640,1) [14], с другой – это район с наибольшей распространенностью ВИЧ-инфекции (3176,2 на 100 тыс. населения) [15].

ЗНО у ВИЧ-инфицированных пациентов по сравнению с популяцией пациентов Светлогорского района значительно чаще регистрировались в возрасте младше 50 лет ($p=0,01$) и у мужчин ($p=0,01$). В возрастной группе младше 50 лет ЛЖВ составили 16,7% от общего числа пациентов канцер-регистра.

Нами было проведено сопоставление экстенсивных показателей заболеваемости ЗНО в когортах ВИЧ-инфицированных жителей Светлогорска (ВИЧ+) и всего населения Республики Беларусь. Порядка 9% случаев было представлено первично-множественными ЗНО во всех группах. Сопоставление структуры заболеваемости проводилось с использованием сопоставления 95% доверительного интервала (CI), рассчитанного на основании биномиального распределения. Поскольку структура заболеваемости зависит от времени, пола, возраста и места жительства, то нами была проведена стандартизация данных у ВИЧ-позитивных и ВИЧ-негативных онкологических пациентов Светлогорского района с пациентами Республики Беларусь. Был рассчитан показатель стандартизованного долевого соотношения заболеваемости (PIR – Proportionate Incidence Ratio) [16]:

$$PIR = \frac{Obs.}{Exp.} = \frac{Obs.}{\sum_i \sum_j \left(t_{cij} \times \frac{a_{cij}^*}{t_{cij}^*} \right)},$$

где Obs. – общее наблюдаемое в исследуемой когорте количество случаев злокачественных новообразований определенной локализации;

Exp. – ожидаемое количество случаев ЗНО определенной локализации;

t_{cij} – количество случаев ЗНО всех локализаций в исследуемой когорте в j-м возрастном и i-м временном интервале;

a_{cij}^*/t_{cij}^* – удельный вес определенного ЗНО в референтной популяции в j-м возрастном и i-м временном интервале.

При $PIR > 1$ риск заболеть в группе экспонированного населения выше, чем у неэкспонированного.

Точность показателя PIR характеризовалась величиной CI. 95% CI рассчитан по формуле [17]:

$$CI^- = \left(\frac{1}{2} \times \text{ChiInv} \left(\frac{1-P}{2}; 2 \times Obs. \right) \right) / (2 \times Exp.) \quad \text{при } Obs.=0 \quad CI^-=0,$$

$$CI^+ = \left(\text{ChiInv} \left(\frac{P}{2}; 2 \times Obs.+1 \right) \right) / (2 \times Exp.) \quad \text{при } Obs.>0,$$

$$CI^\pm = \left(\text{ChiInv} \left(\frac{P}{2}; 2 \right) \right) / (2 \times Exp.) \quad \text{при } Obs.=0,$$

где CI^- и CI^+ – значения нижней и верхней границ 95% доверительного интервала соответственно;
 p – заданный уровень значимости (0,05 для 95% CI);
 $Chilnv(p; df)$ – обратное значение функции распределения χ^2 при уровне значимости p и степени свободы df .

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Структура заболеваемости ЗНО у ВИЧ-позитивных пациентов по ряду локализаций значимо отличалась от таковой у ВИЧ-негативных пациентов. Наиболее значимые различия отмечались для саркомы Капоши (ранговое место 8,5 у ВИЧ+ против 64 у ВИЧ– и 69 в целом по Республике Беларусь), диффузной НХЛ (ранговое место 2 у ВИЧ+ против 24 у ВИЧ– и 22 в целом по Республике Беларусь), других и неуточненных типов НХЛ (ранговое место 4,5 у ВИЧ+ против 33,5 у ВИЧ– и 28 в целом по Республике Беларусь), рака шейки матки (ранговое место 6 у ВИЧ+ против 20 у ВИЧ– и 15 в целом по Республике Беларусь), рака ротоглотки (ранговое место 8,5 у ВИЧ+ против 22 у ВИЧ– и 26 в целом по Республике Беларусь), вульвы (ранговое место 19 у ВИЧ+ против 36 у ВИЧ– и 37 в целом по Республике Беларусь). Рак предстательной железы, наоборот, занимал большее ранговое место у ВИЧ+ (13) по сравнению с ВИЧ– (2) и по Республике Беларусь (3). Структура заболеваемости ЗНО в зависимости от инфицирования ВИЧ в период 2015–2022 гг. представлена в табл. 1.

Таблица 1
Структура заболеваемости ЗНО в зависимости от инфицирования ВИЧ жителей Светлогорского района и населения Республики Беларусь в период 2015–2022 гг.
Table 1
The structure of malignant neoplasms incidence depending on HIV infection among residents of the Svetlogorsk district and the population of the Republic of Belarus in the period 2015–2022

Локализация	ВИЧ+		ВИЧ–		Республика Беларусь	
	% (95% CI)	R	% (95% CI)	R	% (95% CI)	R
C44 кожа	10,3 (5,3–17,6)	1	18,5 (17,3–19,7)	1	17,6 (17,5–17,7)	1
C83 диффузная НХЛ	9,3 (4,6–16,5)*	2	0,7 (0,5–0,9)	24	0,9 (0,9–1)	22
C50 молочная железа	7,5 (3,3–14,2)	3	8,5 (7,6–9,5)	4	9,3 (9,3–9,4)	2
C85 другие и неуточненные типы НХЛ	6,5 (2,7–13,1)*	4,5	0,3 (0,2–0,6)	34	0,4 (0,4–0,5)	28
C34 бронхи и легкие	6,5 (2,7–13,1)	4,5	8,8 (7,8–9,7)	3	8,6 (8,5–8,7)	4
C53 шейка матки	4,7 (1,5–10,6)	6	1,0 (0,7–1,4)	20	1,7 (1,7–1,8)	15
C10 ротоглотка	3,7 (1,1–9,3)*	8,5	0,7 (0,5–1,1)	22	0,5 (0,4–0,5)	26
C22 печень и внутрипеченочные желчные протоки	3,7 (1,1–9,3)	8,5	1,5 (1,1–1,9)	16	1,0 (0,9–1,1)	21
C25 поджелудочная железа	3,7 (1,1–9,3)	8,5	2,7 (2,2–3,3)	10	2,3 (2,3–2,4)	12
C46 саркома Капоши	3,7 (1,1–9,3)*	8,5	0,1 (0,1–0,2)	64	0,1 (0,1–0,1)	69
C02 другие и неуточненные части языка	2,8 (0,6–7,9)*	13	0,3 (0,2–0,6)	36	0,4 (0,4–0,5)	29
C16 желудок	2,8 (0,6–7,9)	13	6,1 (5,4–6,8)	5	5,2 (5,2–5,3)	6
C61 предстательная железа	2,8 (0,6–7,9)*	13	10,2 (9,3–11,2)	2	8,8 (8,7–8,9)	3



Окончание таблицы 1

С64 почка	2,8 (0,6–7,9)	13	4,1 (3,5–4,7)	8	4,5 (4,5–4,6)	7
С90 множественная миелома и плазмноклеточные ЗНО	2,8 (0,6–7,9)	13	0,5 (0,3–0,8)	28	0,6 (0,6–0,6)	23
С15 пищевод	1,9 (0,3–6,6)	19	1,2 (0,9–1,6)	17	1,2 (1,2–1,2)	19
С31 придаточные пазухи	1,9 (0,3–6,6)	19	0,2 (0,1–0,4)	45	0,1 (0,1–0,2)	56
С51 вульва	1,9 (0,3–6,6)	19	0,3 (0,2–0,6)	36	0,3 (0,3–0,4)	37
С67 мочевого пузыря	1,9 (0,3–6,6)	19	2,1 (1,7–2,6)	12	2,4 (2,4–2,5)	11
С80 неуточненная первичная локализация	1,9 (0,3–6,6)	19	0,7 (0,5–1,1)	23	0,5 (0,4–0,5)	27
С82 фолликулярная НХЛ	1,9 (0,23–6,6)	19	0,1 (0,1–0,3)	52	0,2 (0,2–0,2)	50
С84 периферические и кожные Т-клеточные лимфомы	1,9 (0,3–6,6)*	19	0,2 (0,1–0,4)	49	0,1 (0,1–0,2)	54
С00 губа	0,9 (0,1–5,1)	29,5	0,3 (0,2–0,6)	36	0,3 (0,3–0,3)	40
С01 основание языка	0,9 (0,1–5,1)	29,5	0,1 (0,1–0,2)	64	0,2 (0,2–0,2)	47
С04 дно полости рта	0,9 (0,1–5,1)	29,5	0,4 (0,2–0,6)	32	0,4 (0,4–0,5)	30
С06 другие и неуточненные отделы рта	0,9 (0,1–5,1)	29,5	0,1 (0,1–0,2)	64	0,1 (0,1–0,1)	58
С09 миндалина	0,9 (0,1–5,1)	29,5	0,2 (0,1–0,4)	45	0,4 (0,4–0,4)	32
С18 ободочная кишка	0,9 (0,1–5,1)	29,5	5,5 (4,8–6,3)	6	6 (5,9–6,1)	5
С32 гортань	0,9(0,1–5,1)	29,5	1 (0,7–1,4)	19	1,3 (1,3–1,3)	17
С40 кости и суставные хрящи конечностей	0,9 (0,1–5,1)	29,5	0,1 (0,1–0,2)	75	0,1 (0,1–0,1)	61
С54 тело матки	0,9 (0,1–5,1)	29,5	4,4 (3,8–5,2)	7	4,4 (4,4–4,5)	8
С60 половой член	0,9 (0,1–5,1)	29,5	0,2 (0,1–0,4)	49	0,2 (0,2–0,2)	51
С62 яичко	0,9 (0,1–5,1)	29,5	0,2 (0,2–0,5)	39	0,3 (0,2–0,3)	42
С71 головной мозг	0,9 (0,1–5,1)	29,5	0,9 (0,6–1,2)	21	1,2 (1,2–1,3)	18
С73 щитовидная железа	0,9 (0,1–5,1)	29,5	2 (1,6–2,5)	13	2,5 (2,5–2,6)	10
С81 болезнь Ходжкина	0,9 (0,1–5,1)	29,5	0,4 (0,3–0,7)	30	0,5 (0,5–0,5)	25

Примечание: * $p < 0,05$ по сравнению с ВИЧ–.

В связи с тем, что исследуемая когорта ВИЧ-позитивных по возрасту и половому составу сильно отличается от населения Светлогорска и Республики Беларусь, нами был рассчитан показатель стандартизованного долевого соотношения заболеваемости (PIR), который нивелирует возрастно-половые различия между сравниваемыми группами. Показатель PIR был достоверно выше у ВИЧ-инфицированных пациентов для вирус-ассоциированных ЗНО, таких как саркома Капоши – 42,2 (11,5–108,2), НХЛ – 8,5 (5,2–13,3), рак ротоглотки – 4,1 (1,1–10,4), рак придаточных пазух – 8,9 (1,1–31,9), рак вульвы – 12,0 (1,5–43,5). У ВИЧ-отрицательных пациентов Светлогорского района он был выше для рака ротоглотки – 1,7 (1,1–2,4), печени – 1,4 (1,01–1,8), предстательной железы – 1,1 (1,1–1,3) и нижней части глотки – 2,0 (1,3–2,9). Риск рака шейки матки в Светлогорском районе у ВИЧ-пациентов был значимо ниже, чем в Республике Беларусь, – 0,6 (0,5–0,8). Риск рака щитовидной железы был значимо ниже независимо от статуса ВИЧ (0,2 (0,1–0,9) и 0,8 (0,6–1,1) соответственно) по сравнению с Республикой Беларусь (табл. 2).

Таблица 2
Показатели стандартизованного долевого соотношения заболеваемости (PIR) у ВИЧ+ и ВИЧ–
пациентов Светлогорска
Table 2
Proportionate Incidence Ratio (PIR) indicators in HIV+ and HIV– patients in Svetlogorsk

Локализации	ВИЧ+			ВИЧ–		
	Наблюда- емые	Ожида- емые	PIR (95% CI)	Наблюда- емые	Ожида- емые	PIR (95% CI)
C00 губа	1	0,2	4,1 (0,1–23,1)	12	11,1	1,1 (0,6–1,9)
C01 основание языка	1	0,5	2,2 (0,1–12,4)	2	6,9	0,3 (0,1–1,1)
C02 другие и неуточнен- ные части языка	3	0,9	3,1 (0,6–9,1)	12	15,4	0,8 (0,4–1,4)
C04 дно полости рта	1	1,1	0,9 (0,1–5,1)	14	14,5	1 (0,5–1,6)
C06 другие и неуточнен- ные отделы рта	1	0,2	6,7 (0,2–37,3)	2	3,3	0,6 (0,1–2,2)
C09 миндалина	1	1,3	0,8 (0,1–4,5)	7	14,3	0,5 (0,2–1,1)
C10 ротоглотка	4	0,9	4,1 (1,1–10,4)*	28	16,6	1,7 (1,1–2,4)
C13 нижняя часть глотки	0	0,7	0,1 (0,1–5,6)	25	12,4	2,0 (1,3–2,9)*
C16 желудок	3	5,3	0,6 (0,1–1,7)	233	208,8	1,1 (0,9–1,3)
C18 ободочная кишка	1	4,4	0,2 (0,1–1,3)	210	247,8	0,8 (0,7–0,9)
C20 прямая кишка	0	2,8	0,1 (0–1,3)	131	117,3	1,1 (0,9–1,3)
C21 анус и анальный канал	0	0,3	0,1 (0–13,7)	2	8,1	0,2 (0,1–0,9)
C22 печень и внутривече- рные желчные протоки	4	1,3	3,1 (0,8–8,1)	56	39,5	1,4 (1,1–1,8)*
C25 поджелудочная железа	4	2,2	1,8 (0,5–4,7)	103	92,9	1,1 (0,9–1,4)
C31 придаточные пазухи	2	0,3	8,9 (1,1–31,9)*	7	4,04	1,7 (0,7–3,6)
C34 бронхи и легкие	7	9,3	0,8 (0,3–1,6)	336	325,9	1 (0,9–1,2)
C44 кожа	11	11	1,0 (0,5–1,8)	709	751,6	0,9 (0,8–1,1)
C46 саркома Капоши	4	0,1	42,2 (11,5– 108,2)*	2	1,8	1,1 (0,2–3,9)
C53 шейка матки	5	3,4	1,5 (0,5–3,4)	38	61,6	0,6 (0,5–0,8)*
C50 молочная железа	8	9,5	0,8 (0,4–1,7)	327	361,5	0,9 (0,8–1,1)
C51 вульва	2	0,2	12,0 (1,5–43,5)*	12	13,6	0,9 (0,5–1,5)
C60 половой член	1	0,3	4,4 (0,2–24,6)	6	5,3	1,1 (0,4–2,5)
C61 предстательная железа	3	4,5	0,7 (0,2–1,9)	390	343,2	1,1 (1,1–1,3)*
C73 щитовидная железа	1	5,8	0,2 (0,1–0,9)*	76	94,1	0,8 (0,6–1,1)*
C83 диффузная НХЛ	10	1,4	7,3 (3,5–13,5)*	26	36,9	0,7 (0,5–1,1)
C85 другие и неуточнен- ные типы НХЛ	7	0,6	12 (4,8–24,8)*	13	17,4	0,7 (0,4–1,3)
C82–C85 НХЛ	19	2,3	8,5 (5,2–13,3)*	46	59,9	0,7 (0,6–1,1)

Примечание: * p<0,05 по сравнению с Республикой Беларусь.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

С 2015 по 2022 г. САО были зарегистрированы у 26,1% пациентов, СЧАО – у 73,9%. В структуре САО лимфомы (C82, C83, C85) составили 67,8%, рак шейки матки – 18,1%, саркома Капоши – 14,1%.

Преобладание СНАО на фоне широкого использования АРТ наблюдается в большинстве стран мира. А вот структура СНАО ВИЧ-инфицированных пациентов отличается в различных регионах, но преобладает более высокая частота таких СНАО, как рак мезотелиальных и мягких тканей, легких, головного мозга, тонкого кишечника, яичников, костей и суставов, яичек и поджелудочной железы, множественной миеломы, лейкоза [18]. При этом наибольший рост в период 2018–2021 гг. получили ЗНО, связанные с курением и повышенным индексом массы тела [4].

В нашем исследовании у пациентов важное значение имели СНАО, обусловленные вирусной природой. Семь известных онковирусов: вирусы гепатита В (ВГВ) и С (ВГС), вирус Эпштейна – Барр (ЭБВ), папилломавирус человека (ВПЧ), ВИЧ, вирус герпеса 8-го типа (ВГ8), Т-лимфотропный вирус человека первого типа (ТЛВЧ-1) – вызывают 20% всех случаев рака у человека во всем мире [19]. Эти вирусы в первую очередь связаны с гепатоцеллюлярной карциномой (ВГВ, ВГС), раком желудка (ЭБВ, ЭБВ ассоциирован с 10% всех раков желудка), раком шейки матки (ВПЧ), карциномой носоглотки (ВПЧ), саркомой Капоши (ВГ8), лимфомой (ЭБВ) и Т-клеточным лейкозом/лимфомой взрослых (ТЛВЧ-1). ВПЧ также ассоциирован с развитием рака влагалища, вульвы, полового члена, ануса, некоторыми типами рака головы и шеи [20]. ВПЧ-ассоциированные раки, включающие рак шейки матки, рак ротоглотки, гортани, вульвы и полового члена, в исследовании составили 12,1%. ВПЧ оказывает влияние и на развитие рака придаточных пазух [21, 22].

Рак головы и шеи был зарегистрирован у 14,7%, из них у 10,1% был рак полости рта. Рак полости рта – многофакторное заболевание, поражающее полость рта. Уровень смертности составляет около 50%, и значительная доля пациентов диагностируется на поздних стадиях. Доказано, что ранняя диагностика улучшает общую выживаемость, особенно при выявлении на локализованной стадии [23].

Несмотря на растущее бремя злокачественных новообразований у ЛЖВ, особенно СНАО, остается неясным, подходят ли рекомендации по скринингу, предназначенные для населения в целом, для пациентов с ВИЧ-инфекцией или для этой уникальной группы пациентов требуется альтернативный подход, такой как ранний или расширенный скрининг [24]. Определение наиболее значимых ЗНО в популяции ЛЖВ даст возможность эффективно реализовывать программы раннего выявления предопухолевых и опухолевых заболеваний.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Структура заболеваемости ЗНО у ВИЧ-позитивных пациентов в период 2015–2022 гг. по ряду локализаций значимо отличалась от таковой у ВИЧ-негативных пациентов. Сопоставление экстенсивных показателей заболеваемости ЗНО выявило значимо более высокие риски саркомы Капоши, НХЛ, рака ротоглотки, придаточных пазух и вульвы в когорте ВИЧ-инфицированных пациентов.

Более высокая заболеваемость ЗНО у ЛЖВ характерна не для всех локализаций, однако более молодой, трудоспособный возраст пациентов по сравнению с общей популяцией определяет необходимость поиска целевых, экономически эффективных подходов к раннему выявлению онкопатологии у лиц, живущих с ВИЧ.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Klimova NV, Gaus AA, Ramzina AO, et al. HIV-associated non-Hodgkin's lymphomas. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2024;16(3):60–71. doi: 10.22328/2077-9828-2024-16-3-60-71. (in Russian)
- Souza TF, Sym YV, Chehter EZ. HIV and neoplasms: What do we know so far? *Einstein (Sao Paulo)*. 2023;21:eRW0231. doi: 10.31744/einstein_journal/2023RW0231
- Rassokhin V.V., Nekrasova A.V. Pathogenetic parallels and clinical relationships of HIV infection and Hodgkin's lymphoma. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2024;16(1):7–22. doi: 10.22328/2077-9828-2024-16-1-7-22. (in Russian)
- Greenberg L, Ryom L, Bakowska E, et al. Trends in Cancer Incidence in Different Antiretroviral Treatment-Eras amongst People with HIV. *Cancers (Basel)*. 2023;15(14):3640. doi: 10.3390/cancers15143640
- The RESPOND Study Group. The interrelationship of smoking, CD4+ cell count, viral load and cancer in persons living with HIV. *AIDS*. 2021;35(5):747–757. doi: 10.1097/QAD.0000000000002791
- Bruyand M, Ryom L, Shepherd L, et al. Cancer risk and use of protease inhibitor or nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-based combination antiretroviral therapy: the D:A:D study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2015;68(5):568–77. doi: 10.1097/QAI.0000000000000523
- Van der Zee RP, Wit FWNM, Richel O, et al. Effect of the introduction of screening for cancer precursor lesions on anal cancer incidence over time in people living with HIV: a nationwide cohort study. *Lancet HIV*. 2023;10(2):e97–e106. doi: 10.1016/S2352-3018(22)00368-X
- Greenberg L, Ryom L, Neesgaard B, et al. Integrase Strand Transfer Inhibitor Use and Cancer Incidence in a Large Cohort Setting. *Open Forum Infect Dis*. 2022;9(3):ofac029. doi: 10.1093/ofid/ofac029
- Ruffieux Y, Mwansa-Kambafwile J, Metekoua C, et al. HIV-1 Viremia and Cancer Risk in 2.8 Million People: the South African HIV Cancer Match Study. *Clin Infect Dis*. 2024;30(12):ciae652. doi: 10.1093/cid/ciae652
- Mathoma A, Sartorius B, Mahomed S. The Trends and Risk Factors of AIDS-Defining Cancers and Non-AIDS-Defining Cancers in Adults Living with and without HIV: A Narrative Review. *J Cancer Epidemiol*. 2024;21(3):7588928. doi: 10.1155/2024/7588928
- Coghill AE, Suneja G, Rositch AF, et al. HIV Infection, Cancer Treatment Regimens, and Cancer Outcomes Among Elderly Adults in the United States. *JAMA Oncol*. 2019;5(9):e191742. doi: 10.1001/jamaoncol.2019.1742
- Poizot-Martin I, Lions C, Delpierre C, et al. Prevalence and Spectrum of Second Primary Malignancies among People Living with HIV in the French Dat'AIDS Cohort. *Cancers*. 2022;14(2):401. doi: 10.3390/cancers14020401
- Kaprin AD, Voronin EE, Rassokhin VV, et al. Malignant neoplasms associated with HIV infection. Problems and solutions (problem outline). *Journal of Modern Oncology*. 2021;23(3):502–507. doi: 10.26442/18151434.2021.3.201041. (in Russian)
- Volchek VS. Improving the cancer screening and early detection program: mechanisms to improve quality and efficiency of implementation. *Health and Ecology Issues*. 2024;21(2):117–127. doi: 10.51523/2708-6011.2024-21-2-14. (in Russian)
- Kozorez EI, Mitsura VM, Veyalkin IV, et al. Structure of malignant neoplasms in HIV-infected patients in Svetlogorsk district of Gomel region. *Health and Ecology Issues*. 2025;22(2):26–34. doi: 10.51523/2708-6011.2025-22-2-03. (in Russian)
- Moiseev PI, Veialkin IV, Demidchik IE. *Epidemiology of malignant neoplasms: principles and methods*. Manual on oncology. Sukonko OG, editor. Minsk; 2015. (in Russian)
- Ulm K. A simple method to calculate the confidence interval of a standardized mortality ratio (SMR). *Am J Epidemiol*. 1990;131(2):373–5. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a115507
- Yuan T, Hu Y, Zhou X, et al. Incidence and mortality of non-AIDS-defining cancers among people living with HIV: A systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine*. 2022;52:101613. doi: 10.1016/j.eclinm.2022.101613
- Contreras A, Sánchez SA, Rodríguez-Medina C, et al. The role and impact of viruses on cancer development. *Periodontol 2000*. 2024;96(1):170–184. doi: 10.1111/prd.12566
- Qing X, Yi L, Tingting L, et al. Viral oncogenesis in cancer: from mechanisms to therapeutics. *Signal Transduct Target Ther*. 2025;10:151. doi: 10.1038/s41392-025-02197-9
- Liu SS, Zhang H, Ma DL, et al. Combined detection of p16 and Rb with high-risk human papilloma virus infection in non-oro-pharyngeal squamous cell carcinoma of the head and neck. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi*. 2025;54(6):612–617. doi: 10.3760/cma.j.cn112151-20250121-00043. (in Chinese)
- De Paiva JPG, Roldán DG, de Oliveira, et al. Clinicopathological Profile of HPV-related Multiphenotypic Sinonasal Carcinoma: A Systematic Review. *Head Neck Pathol*. 2025;19(1):94. doi: 10.1007/s12105-025-01830-x
- Escoto-Vasquez LS, Delgadillo-Valero LF, Ternovoy SK, et al. Top 100 most cited papers on diagnostic aids for oral cancer: A bibliometric analysis. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg*. 2024;125(6):101793. doi: 10.1016/j.jormas.2024.101793
- Gutiérrez F, López L, Galera C, et al. Early Detection of Cancer and Precancerous Lesions in Persons With HIV Through a Comprehensive Cancer Screening Protocol. *Clin Infect Dis*. 2025;80(2):371–380. doi: 10.1093/cid/ciae359

<https://doi.org/10.34883/PI.2025.14.3.043>
УДК 616.98-022.7-06-085-084



Матиевская Н.В.¹ ✉, Якубцевич Р.Э.¹, Ракашевич Д.Н.¹, Данилевич Н.А.¹,
Валютнюкевич В.В.², Малышко Н.Г.², Красько Ю.П.²

¹ Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

² Гродненская областная инфекционная клиническая больница, Гродно, Беларусь

Последствия тяжелой менингококцемии у выживших пациентов: современные подходы к лечению и профилактике

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования, редактирование, обработка, написание текста – Матиевская Н.В., Якубцевич Р.Э., Ракашевич Д.Н.; сбор материала, написание текста – Данилевич Н.А., Валютнюкевич В.В., Малышко Н.Г., Красько Ю.П.

Подана: 02.06.2025

Принята: 08.09.2025

Контакты: natamati@mail.ru

Резюме

Введение. Менингококковая инфекция (МКИ) – острое инфекционное заболевание, вызываемое менингококком, протекающее с разнообразными клиническими проявлениями: от бессимптомного носительства и назофарингита до генерализованных (инвазивных) форм (гнойного менингита (ГМ), менингоэнцефалита (МГЭ) и менингококцемии (МКЦ) с поражением различных органов и систем. Проблема распространения менингококковой инфекции остается актуальной во всем мире в связи с осложнениями и длительными резидуальными расстройствами при генерализованных формах заболевания.

Цель. Представить современное состояние проблемы в вопросах этиопатогенеза, клиники, лечения, неблагоприятных последствий у выживших пациентов при тяжелых формах менингококцемии.

Материалы и методы. Выполнен обзор современной научной литературы по этиопатогенезу, клинике, лечению, неблагоприятным последствиям у выживших пациентов при тяжелых генерализованных формах менингококковой инфекции. Представлен клинический случай тяжелой МКИ у молодого пациента 27 лет, потребовавшей ампутации фаланг обеих кистей, стоп, что привело к инвалидности, необходимости протезирования и длительной реабилитации пациента.

Результаты. В приведенном клиническом случае представлен опыт диагностики и успешного лечения находившегося на стационарном лечении в УЗ «Гродненская областная клиническая больница» 27-летнего пациента с менингококцемией, осложнившейся полиорганной дисфункцией, септическим шоком.

Ключевые слова: менингококк, менингококцемия, сепсис, гемосорбция

Matievskaya N.¹ ✉, Yakubtsevich R.¹, Rakashevich D.¹, Danilevich N.², Valyuntuykevich V.², Malyshko N.², Krasko Yu.²

¹ Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

² Grodno Regional Infectious Diseases Clinical Hospital, Grodno, Belarus

Consequences of Severe Meningococemia in Surviving Patients: Modern Approaches to Treatment and Prevention

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: concept and design of the study, editing, processing, writing – Matievskaya N., Yakubtsevich R., Rakashevich D.; collection of material, writing – Danilevich N., Valyuntuykevich V., Malyshko N., Krasko Yu.

Submitted: 02.06.2025

Accepted: 08.09.2025

Contacts: natamati@mail.ru

Abstract

Introduction. Meningococcal infection (MCI) is an acute infectious disease caused by meningococcus, occurring with various manifestations – from an asymptomatic carrier and nasopharyngitis to generalized (invasive) forms (purulent meningitis, meningococcal meningitis and meningococemia with damage to various organs and systems). The problem of the spread of meningococcal infection remains relevant throughout the world due to the identified and long-term residual disorders in generalized forms of the disease.

Purpose. The current state of problems on issues of etiopathogenesis, clinics, treatment, adverse effects in surviving patients with justified forms of meningococemia.

Materials and methods. A review of modern scientific literature on pathogenesis, clinics, private, economic consequences in surviving patients with proven generalized forms of these meningococcal infections was performed. In this case, a case of MCI in a young patient of 27 years old is considered, which required amputation of phalanges in relation to hands, feet, which led to disability, the need for prosthetics and long-term rehabilitation of the patient.

Results. This clinical case presents the experience of diagnosis and treatment of a 27-year-old patient with meningococemia complicated by multiple organ dysfunction, septic shock, who was on inpatient duty at the Health Institution "Grodno Regional Clinical Hospital".

Keywords: meningococcus, meningococemia, sepsis, hemosorption

■ ВВЕДЕНИЕ

Возбудителем МКИ является диплококк *Neisseria meningitidis* (NM). Неподвижный, жгутиков не имеет, спор не образует, аэроб. Присутствует капсула, защищающая менингококки от различных воздействий, в первую очередь от фагоцитоза. В зависимости от группоспецифического капсульного полисахаридного антигена, выделяют 13 серогрупп менингококков: A, B, C, D, X, Y, Z, E, W-135, H, I, K и L. 98% МКИ вызваны инкапсулированными серогруппами A, B, C, Y и W-135, при этом серогруппы A, B

и *S* считаются наиболее распространенными. Клеточная стенка патогенных менингококков содержит токсичный липополисахарид или эндотоксин, который химически идентичен эндотоксину кишечных бацилл [1].

Менингококки имеют 3 важных фактора вирулентности:

- полисахаридная капсула – у людей с иммунитетом против менингококковых инфекций есть бактерицидные антитела против антигенов клеточной стенки и капсульного полисахарида;
- липоолигосахаридный эндотоксин (ЛОС);
- иммуноглобулин A1 (IgA1).

Полисахаридная капсула (которая также определяет серогруппу) позволяет организму противостоять фагоцитозу [2].

ЛОС может выделяться в больших количествах в процессе, называемом блеббингом, вызывая лихорадку, шок и другие патофизиологические нарушения. Менингококковый ЛОС взаимодействует с клетками человека, вырабатывая провоспалительные цитокины и хемокины, включая интерлейкин-1 (ИЛ-1), ИЛ-6 и фактор некроза опухоли (TNF). ЛОС является одной из важных структур, которые опосредуют прикрепление менингококка к эпителиальным клеткам и их инвазию [3].

ЛОС запускает активацию врожденного иммунитета посредством взаимодействия с комплексом рецепторов клеточной поверхности – Toll-подобного рецептора 4MD2. Степень активации комплемента, а далее системы коагуляции напрямую связана с бактериальной нагрузкой [4].

Протеаза IgA1 расщепляет лизосомальный мембранный гликопротеин-1, помогая микроорганизму выживать внутриклеточно.

Восприимчивость к менингококку связывают с рядом генетических факторов. Так, было показано, что МКЦ наиболее часто встречается среди людей с дефицитом терминальных компонентов комплемента C5–C9 или пропердина. Эти поздние компоненты комплемента необходимы для бактериолиза менингококков. У 50–60% людей с дефицитом поздних компонентов комплемента развивается по крайней мере 1 эпизод менингококковой инфекции в течение жизни. Многие из этих пациентов переносят несколько эпизодов инфекции. Приобретенные дефициты комплемента, возникающие в связи с системной красной волчанкой, множественной миеломой, тяжелым заболеванием печени, энтеропатиями и нефротическим синдромом, также предрасполагают к менингококковой инфекции [2, 3].

Специфические генетические полиморфизмы цитокинов, вероятно, предрасполагают людей к смертности при тяжелом сепсисе. Была описана связь между повышенным риском смертности у детей с менингококковой инфекцией и полиморфизмами гена ИЛ-1. Врожденный профиль противовоспалительных цитокинов (низкий уровень ФНО и высокий уровень ИЛ-10) также связан с фатальным исходом МКИ [4].

В ряде работ была установлена связь тяжести течения менингококковой инфекции с наличием полиморфизмов в генах, которые контролируют механизмы коагуляции. Было показано, что пациенты с мутацией протромботического фактора V Лейдена подвержены более высокому риску тромботических осложнений, таких как ампутации и пересадка кожи, но не имеют повышенной смертности при МКЦ [2, 5].

Возбудитель заболевания *N. meningitidis* (NM) широко распространен в человеческой популяции. Приблизительно 2% детей младше 2 лет, 5% детей до 17 лет и 20–40% молодых людей являются носителями *N. meningitidis*. Скученность (например,

школы, военные лагеря) могут значительно увеличить частоту носительства NM. Скрининг призывников, проведенный во время эпидподъема МКИ, показал, что до 95% призывников были носителями NM в носоглотке, при этом лишь у 1% из них развилось системное заболевание. Поскольку очень немногие из инфицированных когда-либо контактировали с другим пациентом с похожей историей болезни, бессимптомные носители NM считаются основными источниками инфицирования патогенными штаммами возбудителей. Считается, то иммунитет к NM приобретается через прерывистое назальное носительство менингококков и путем перекрестной антигенной реакции с кишечной флорой в течение первых 2 десятилетий жизни [4].

В Республике Беларусь эпидемиологическая ситуация сохраняется на стабильном уровне с многолетней тенденцией к снижению показателя заболеваемости. В последнее десятилетие менингококковая инфекция относится к редко встречающимся инфекциям (показатель заболеваемости – менее 1 случая на 100 тыс. населения). Вместе с тем отмечаются периодические подъемы уровня заболеваемости в среднем через каждые 10–15 лет. Анализ многолетней динамики заболеваемости демонстрирует, что в 2000 г. регистрировалось наибольшее количество случаев – 3,7 на 100 тысяч населения, наименьшее – в 2021 г.: 0,3 случая на 100 тысяч населения. На территории Гродненской области за десятилетний период 2015–2024 гг. зарегистрировано 32 случая генерализованной формы менингококковой инфекции. Наименьшая заболеваемость регистрировалась в 2015, 2022 г. – 0,1 случая на 100 тысяч населения, наибольшая – в 2023 г.: 0,5 случая на 100 тысяч населения. Инфекция протекала в виде менингита в 7 случаях (21,9%), в виде менингоэнцефалита – в 3 (9,4%) случаях, в виде менингококцемии – в 10 (31,25%), в виде менингоэнцефалита + менингококцемии – в 10 (31,25%), как неуточненная – в 2 (6,25%) случаях. Зарегистрировано 6 летальных исходов, летальность составила 18,75% (табл. 1).

Характерной особенностью течения менингококковой инфекции является высокий риск развития критических состояний в первые часы ее манифестации [5]. При этом состояние большинства (86%) пациентов с генерализованными формами

Таблица 1
Заболеваемость менингококковой инфекцией в Гродненской области за 2015–2024 гг.
Table 1
Meningococcal infection incidence in Grodno region for 2015–2024

Годы	Кол-во случаев		Из них по клиническим формам					Летальные случаи (n)
	абс. ч.	на 100 тыс. населения	МГТ	МГЭТ	МКЦМ	смешанная	неуточненная	
2015	1	0,1	–	–	–	1	–	–
2016	5	0,48	–	–	2	3	–	2
2017	4	0,38	–	–	3	1	–	1
2018	3	0,29	1	–	–	2	–	–
2019	5	0,49	1	1	1	1	1	1
2020	2	0,19	–	1	1	–	–	–
2021	2	0,2	1	–	1	–	–	–
2022	1	0,1	1	–	–	–	–	1
2023	5	0,5	1	1	2	–	1	–
2024	4	0,4	2	–	–	2	–	1

менингококковой инфекции требует интенсивной терапии в условиях отделений реанимации [6, 7]. У 10–20% пациентов, перенесших менингококковый менингит, формируются необратимые нарушения зрения, слуха, психического развития, эпилептический синдром и другие расстройства нервной системы, приводящие к стойкому снижению качества их жизни [7, 8]. Обширные геморрагические высыпания при менингококцемии могут осложниться развитием некрозов, требующих в некоторых случаях ампутации пальцев или конечностей [8].

МКЦ приводит к обширному поражению сосудов, характеризующемуся эндотелиальным некрозом, внутрисосудистым тромбозом и периваскулярным кровоизлиянием. Эндотоксин, цитокины и свободные радикалы повреждают эндотелий сосудов, вызывая отложение тромбоцитов и васкулит. Цитокины играют важную роль в патогенезе МКЦ, вызывая тяжелую гипотензию, снижение сердечного выброса и повышенную проницаемость эндотелия [2].

Клиническая картина МКЦ является результатом внутрисосудистой инфекции и внутричерепного бактериального роста и воспаления. Менингококк прочно связывается с эндотелиальными клетками сосудов с помощью пилей IV типа. Это приводит к возникновению микроколоний возбудителя на апикальной части эндотелиальной клетки [9]. Бактерии проникают в субарахноидальное пространство, что в 50–70% случаев приводит к менингиту. В исследовании, включавшем 862 пациента с МКЦ, у 37–49% развился менингит без шока, у 10–18% развилась менингококцемия с шоком без менингита, у 7–12% развилась смешанная форма (менингит + менингококцемия), у 10–18% пациентов с менингококцемией не развилось ни менингита, ни шока [9]. Неблагоприятные исходы заболевания: полиорганная недостаточность, шок и смерть – возникают в результате аноксии жизненно важных органов и массивного диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС). У пациентов с молниеносной менингококцемией развиваются тромбоз сосудов, кровоизлияние в кожу, слизистые оболочки, серозные поверхности, синусоидные оболочки надпочечников и почечные клубочки. Кровоизлияние в надпочечники в тяжелых случаях может быть достаточно обширным, что приводит к некрозу надпочечников и острой надпочечниковой недостаточности (синдром Уотерхауса – Фридериксена).

Входными воротами инфекции служат слизистые оболочки носоглотки. Однако лишь в 10–15% случаев попадание менингококка на слизистую оболочку носа и глотки приводит к развитию воспаления (назофарингита, катарального тонзиллита). Еще реже менингококк оказывается способным преодолеть местные защитные барьеры. Основной путь распространения возбудителя в организме – гематогенный. Бактериемия может быть транзиторной или длительной (менингококцемия). Клинический спектр менингококковой септицемии обусловлен 4 основными патогенетическими механизмами (капиллярной «утечкой», коагулопатией, метаболическим расстройством и миокардиальной недостаточностью). В совокупности эти процессы вызывают полиорганную недостаточность, которая обычно вызывает кардиореспираторную депрессию, а также почечную, неврологическую и желудочно-кишечную недостаточность [10]. Сосудистая проницаемость значительно увеличивается от момента появления первых симптомов заболевания и на протяжении 2–4 дней. Альбумин и другие белки плазмы просачиваются во внутрисосудистое пространство и мочу, вызывая тяжелую гиповолемию. Первоначально это компенсируется гомеостатическими механизмами, включая вазоконстрикцию. Однако прогрессирование «утечки»

приводит к снижению венозного возврата к сердцу и значительному снижению сердечного выброса. Гиповолемия, устойчивая к замещению объема, ассоциируется с риском повышенной смертности при менингококковом сепсисе. Отек легких встречается часто и возникает после введения 40–60 мл/кг жидкости, что требует перевода пациента на искусственную вентиляцию легких.

При тяжелой МКИ нарушаются основные механизмы коагуляции. Так, при менингококцемии часто одновременно присутствует склонность как к кровотечениям, так и к тяжелому тромбозу в микрососудах кожи, часто в перчаточно-чулочной зоне конечностей, что может привести к ампутации пальцев или конечностей в последующем. Клиницисты сталкиваются с дилеммой, поскольку введение тромбоцитов, факторов свертывания и фибриногена может ухудшить ситуацию.

Повреждение эндотелия приводит к реакциям высвобождения тромбоцитов. Наряду с застойной циркуляцией, из-за локальной вазоконстрикции образуются тромбоцитарные пробки, запускающие процесс внутрисосудистого тромбоза. В плазме потребляются растворимые факторы свертывания, а естественные ингибиторы свертывания (например, ингибитор пути тканевого фактора антитромбин III) подавляются, что способствует тромбозу.

Предполагается, что белок С играет ключевую роль в патогенезе молниеносной пурпуры. Многие пациенты с менингококковой инфекцией не способны активировать протеин С в микрососудах из-за эндотелиальной дисрегуляции тромбомодулина [10]. Было показано, что уровни протеинов С и S низкие у детей с менингококковой инфекцией.

Фибринолитическая система при менингококковой инфекции также подвергается дисрегуляции, что приводит к снижению выработки плазмина и устраняет аспект эндогенной отрицательной обратной связи для образования сгустка. Кроме того, уровни ингибиторов активатора плазминогена резко повышаются, что еще больше снижает эффективность эндогенного тканевого активатора плазминогена.

В условиях тяжелого ацидоза могут возникнуть серьезные метаболические нарушения электролитного баланса, включая гипокалиемию, гипокальциемию, гипомagneмию и гипофосфатемию.

Функция миокарда остается нарушенной даже после восстановления объема циркулирующей крови и коррекции метаболических нарушений. Снижение фракции выброса и повышение уровня тропонина I в плазме указывают на повреждение миокарда. Часто прослушивается ритм галопа с повышенным центральным венозным давлением и гепатомегалией. Гемодинамические исследования у пациентов с менингококковым сепсисом показали, что тяжесть заболевания связана со степенью дисфункции миокарда.

Миокардиальная недостаточность при менингококковом сепсисе является многофакторной. Так, различные провоспалительные медиаторы (например, оксид азота, ФНО-альфа, ИЛ-1В), высвобождаемые при сепсисе, оказывают прямое отрицательное инотропное действие на сердце, угнетая функцию миокарда. При этом установлено, что ИЛ-6 является ключевым фактором, вызывающим депрессию миокарда при менингококцемии. Также было показано, что менингококковая инфекция приводит к микрососудистому тромбозу коронарных артерий, васкулиту [11].

При проникновении менингококка в мозговые оболочки развивается клиническая и патоморфологическая картина менингита. Воспалительный процесс

начинается в мягкой и паутинной оболочках (обуславливая синдром менингита), а затем может периваскулярно распространяться в вещество мозга, чаще ограничиваясь наружным слоем коры, достигая белого вещества (синдром энцефалита). Характер воспаления в первые часы серозный, затем – гнойный. Образование гноя в плотные фибриновые массы происходит к 5–8-му дню. Повышение внутричерепного давления может приводить к смещению мозга вдоль церебральной оси и вклиниванию миндалин мозжечка в большое затылочное отверстие со сдавливанием продолговатого мозга (смерть от паралича дыхания).

Согласно клинической классификации менингококковой инфекции В.И. Покровского, выделяют: локализованные формы (менингококконосительство и острый назофарингит); генерализованные (инвазивные) формы (менингококцемия, менингит, менингоэнцефалит и смешанная); редкие формы (эндокардит, полиартрит, пневмония, иридоциклит). В большинстве зарубежных стран детальные клинические классификации МКИ не используются; выделяют неинвазивные формы, соответствующие, по классификации В.И. Покровского, локализованным, и инвазивные, соответствующие генерализованным формам. Острый назофарингит может быть продромальной стадией гнойного менингита или самостоятельным клиническим проявлением менингококковой инфекции. При несостоятельности местного иммунитета слизистой ротоглотки происходит прорыв менингококков в кровь и ЦНС с развитием генерализованных форм заболевания. Менингит начинается, как правило, остро, с резкого озноба и повышения температуры тела до 38–40 °С. Лишь у части пациентов за 1–5 дней появляются продромальные симптомы в виде назофарингита. Заболевание характеризуется выраженной общей слабостью, болями в глазных яблоках, особенно при движении, затем возникает головная боль в лобно-височных, реже – затылочных областях. Головная боль быстро нарастает, становится разлитой, мучительной, давящего или распирающего характера. Исчезает аппетит, возникает тошнота, не приносящая человеку облегчения. Наблюдаются повышенная чувствительность (гиперестезия) ко всем видам внешних раздражителей (светобоязнь, гиперacusия), вялость, заторможенность, нарушения сна. При тяжелых формах характерны нарушения сознания (сомноленция, сопор, кома). Менингококковый менингоэнцефалит характеризуется тяжелым течением, выраженными энцефалитическими проявлениями в сочетании с резким менингеальным и общеинтоксикационным синдромами. Общемозговая симптоматика нарастает быстро. К концу первых – началу вторых суток болезни развиваются нарушения сознания в виде глубокого сопора, сопровождающегося психомоторным возбуждением, судорогами, нередко зрительными или слуховыми галлюцинациями. Параллельно нарастают менингеальные знаки.

МКЦ регистрируется в основном у пациентов, госпитализированных в первые часы болезни. Заболевание начинается остро с повышения температуры тела до 39–40 °С, которая сопровождается ознобом, слабостью, головной болью, болями и похолоданием конечностей, рвотой. В течении 12–24–48 часов появляются элементы геморрагической сыпи, которые стремительно увеличиваются в размере. Одновременно присоединяются клинические проявления инфекционно-токсического шока в виде низкого артериального давления, снижения диуреза, расстройства периферического кровоснабжения, ДВС и СПОН. Генерализация процесса сопровождается, наряду с бактериемией, выраженной эндотоксинемией. Ведущую роль в патогенезе тяжелых форм менингококковой инфекции играет системная воспалительная

реакция (СВР) организма, развивающаяся в ответ на бактериемию и токсемиию. В результате возникают гемодинамические нарушения, вплоть до развития септического шока, диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови и глубоких метаболических расстройств, приводящих к тяжелому, нередко необратимому поражению жизненно важных органов.

■ КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Приводим клинический случай тяжелой генерализованной МКИ у молодого мужчины. Пациент В., 27 лет, 22.10.24 в 18:30 поступил в отделение анестезиологии и реаниматологии (ОАИР) инфекционной больницы с жалобами на повышение температуры тела до 39–40 °С, головокружение, выраженную общую слабость, болезненность стоп, кистей, онемение пальцев рук и ног. Заболевание началось остро 21.10.24, около 22:00 появился озноб, головная боль, повысилась температура тела до 39,5 °С, после приема ибупрофена самочувствие улучшилось, температура тела снизилась до субфебрильных цифр, пациент провел ночь спокойно. 22.10.24 состояние ухудшилось, пациент отмечает повышение температура до 40 °С, выраженный озноб, головокружение, ломоту в теле; прием ибупрофена оказывал слабый выраженный кратковременный эффект, к вечеру присоединилась выраженная слабость, цианоз конечностей, пошатывание при ходьбе. Осмотрен терапевтом, зафиксирована выраженная гипотония (АД до 80/50 мм рт. ст.), вызвана бригада СМП, установлен периферический венозный катетер, налажена инфузионная терапия в объеме 1250 мл, введен преднизолон 60 мг, анальгин 50% 2,0 мл, димедрол 1% 2,0 мл; с диагнозом «ОРВИ, тяжелое течение, гипертермический синдром» доставлен в приемное отделение инфекционной больницы, госпитализирован. На момент поступления состояние пациента тяжелое. Уровень сознания по ШКГ 15 баллов (Е4 V5 M6). Продуктивному контакту доступен. Во времени, пространстве, месте, собственной личности ориентирован правильно. Речь внятная. На вопросы отвечает по существу, связно, по смыслу. ЧН: без патологических знаков. Менингеальные симптомы отрицательные. Кожные покровы бледные, цианоз носогубного треугольника. Кожа носа, ушных раковин, стоп, коленных суставов, кистей цианотичная, прохладная на ощупь с медленным распространением цианоза на голени и бедра. На коже спины, левого предплечья, правого плеча имеются мелкие петехиальные высыпания правильной, округлой формы, диаметром 1–2 мм до 5–6 мм, гематомы на ушных раковинах. Конечности холодные на ощупь (рис. 1, 2).

Тургор тканей удовлетворительный. СБП более 4 сек. Отечность кистей и стоп. Температура тела 38,2 °С.

Тоны сердца приглушены, ритмичные. Шумы: не выслушиваются. ЧСС 135 ударов в минуту, АД=80/40 мм рт. ст., пульс слабого наполнения. Границы сердца в относительных пределах возрастной нормы. Налажена подача увлажненного и подогретого кислорода через лицевую маску со скоростью потока 5 л/мин, через 5 минут SpO_2 – 96%. Пациент уложен на согревательную систему «Рамонак». Диурез 250 мл за 4 часа. СКФ по СКД-ЕРІ = 19 мл/мин/1,73м², по Кокрофту – Голту = 31,1 мл/мин/1,73м². Выполнена катетеризация центральной вены: продолжена инфузионная терапия раствором Рингер-лактата 20 мл/кг за 1 час через систему с подогревом «Ампир», налажена вазопрессорная поддержка норадреналином в начальной дозе 0,2 мкг/кг/мин; учитывая отсутствие положительного эффекта, увеличена доза норадреналина



Рис. 1. Стопа пациента на момент поступления
Fig. 1. Patient's foot upon admission



Рис. 2. Кисть пациента на момент поступления
Fig. 2. Patient's hand upon admission

до 0,33 мкг/кг/мин, начата кардиотоническая поддержка добутамином в дозе 5,2 мкг/кг/мин. Вследствие явления рефрактерного шока в/в капельно введен гидрокортизон 200 мг. С антибактериальной целью введен цефтриаксон 2,0 в/в.

В ОАК при поступлении отмечалось снижение уровня тромбоцитов $108 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилез (табл. 2).

В БАК повышение уровня креатинина – 354,8 мкмоль/л, СРБ – 153 мг/л, АЛАТ – 50,3 ЕД/л, АСАТ – 63,2 ЕД/л, ЛДГ – 592 ЕД/л, прокальцитонин – 51,33 нг/мл, тропонины – 158 нг/л, BNP – 6999 нг/мл (табл. 3).

По данным коагулограммы выраженная коагулопатия (АЧТВ – 70,4 с, ПВ – 23 с, МНО – 2,146, фибриноген – 1,32 г/л, D-димеры – 13,24 нг/мл) (табл. 4).

В ОАМ протеинурия – белок 0,56 г/л.

Поданным КОС артериального (рН 7,345, BEb – 6,4, BEecf – 7,3, HCO_3^- – 18,6 ммоль/л) – метаболический ацидоз, лактат – 3,66 ммоль/л.

В толстой капле крови, взятой до введения антибиотиков, обнаружены внутри- и внеклеточно расположенные кокки.

Синдром полиорганной дисфункции по шкале SOFA – 9 баллов: система дыхания – 0 баллов + система коагуляции – 1 балл (тромбоциты $108 \times 10^9/\text{л}$) + печень – 1 балл (билирубин 20 ммоль/л) + ССС – 4 балла + ЦНС – 0 баллов (ШКГ 15 баллов) + почки – 3 балла (креатинин 144 мкмоль/л).

Выставлен диагноз: А39 Менингококковая инфекция: менингококцемия. Осложнения: СПОД. А41.9 Септический шок. J18 Внегоспитальная двусторонняя пневмония. J80 ОРДС умеренный. J94.8 Двусторонний гидроторакс. J96.0 ДН III. N17.91 ОПП

KDIGO II. I40.9 Миокардиопатия. Синусовая тахикардия. D65 ДВС-синдром в стадии гипокоагуляции. D69.3 Тромбоцитопения. Реактивный гепатит. E87.2 Метаболический ацидоз. E83.5 Синдром электролитных нарушений (гипокальциемия). Анемия средней степени тяжести.

Учитывая тяжесть состояния, данные лабораторных методов обследования, пациент переведен на неинвазивную ИВЛ, с антибактериальной целью к лечению добавлен линезолид.

23.10, несмотря на проводимую терапию, отмечена отрицательная динамика по объективному статусу и лабораторно. Дистальные отделы конечностей оставались холодными, появились геморрагии на коже носа, ушных раковин, стоп, коленных суставах, кистях, спине, левой ягодице с распространением на голени и бедра диаметром до 5–6 мм. Кончики фаланг пальцев на руках и ногах синюшного цвета, прохладные на ощупь. Отечность кистей и стоп. Наросли дыхательная недостаточность и геморрагический синдром. В связи с этим произведена коррекция антибактериальной терапии (цефтриаксон отменен, назначен меропенем по 2,0 в/в ч/з 12 часов), с заместительной целью назначен криопреципитат, тромбоциты O(I).

24.10, вследствие возрастания кислородозависимости, NIVL 55%, данных КОС артериального (рН 7,33, рO₂ – 37,6, рCO₂ – 68, РИ=124), пациент переведен на ИВЛ, и начата продленная почечно-заместительная терапия (гемодиализ + гемосорбция на гемосорбенте CytoSorb) аппаратом MultiFiltrate с использованием фильтрующей колонки P1.

Как видно из табл. 2, на момент поступления пациента в общий анализ крови отмечалась тромбоцитопения, достигшая наибольшей выраженности на 3-и сутки заболевания. С 3-х суток госпитализации отмечен лейкоцитоз с нейтрофилезом.

Изменения в биохимическом анализе крови пациента С. представлены в табл. 3.

Как видно из представленной табл. 3, у пациента на момент госпитализации имели место выраженные воспалительные изменения (высокий уровень прокальцитонина, СРБ), увеличенные показатели маркеров повреждения миокарда, почек, печени, которые достигли максимума к 4-му дню нахождения в стационаре и свидетельствовали о наличии полиорганной недостаточности.

Данные коагулограммы представлены в табл. 4.

Как видно из табл. 4, у пациента имела место выраженная коагулопатия.

Исследование ликвора от 22.10: св/ж, прозрачный, белок – 0,87 г/л, глюкоза – 3,71 ммоль/л, цитоз – 22 мкл, нейтрофилы – 35, лимфоциты – 31.

Таблица 2
Показатели общего анализа крови пациента в динамике заболевания
Table 2
Patient's general blood test parameters over the course of the disease

Дата	Лейкоциты ×10 ⁹	Тромбоциты ×10 ¹²	П/ядерные нейтрофилы (%)	С/ядерные нейтрофилы (%)
22.10	6,4	108	1	89
24.10	24,5	64	30	59
25.10	36,5	99	8	75
29.10	22,8	177	6	84
11.11	10,6	807	0	47

Таблица 3
Биохимический анализ крови пациента С. в динамике заболевания
Table 3
Patient S.'s blood biochemistry over the course of the disease

Дата	Прокаль- цитонин, нг/мл	СРБ	Тропо- нин, нг/л	BNP, мг/мл	Лак- тат	Моче- вина	Креа- тинин	АСТ, Ед/л	АЛТ, Ед/л	ЛДГ, Ед/л	КФК, Ед/л	Белок/ альбу- мин, г/л
22.10	51,33	153	158,5	6999	3,71	8,5	354,8	86	98	848	337	65,0/30,3
23.10		122	219,7	11373		12,7	357,1	1351	830	3518	4612,9	59/39,9
25.10	82,07	200		12969	1,45	22,4	339,8	782	900	2317	4900	56,1/34,1
28.10	26,87	146	1237	19152		37	243	129	272	989	580	53,1/28,8
11.11	0,61	93,5			1,39	7,2	93,5	44,1	57,4	674	174	68,4/36,1

Таблица 4
Коагулограмма пациента С. в динамике заболевания
Table 4
Patient S.'s coagulogram over the course of the disease

Дата	АЧТВ	Протромбиновое время, с	МНО	Фибриноген, г/л	D-димеры, мкг/мл
22.10	70,4	23	1,32	1,32	13,24
24.10	52,7	17,9	1,492	3,08	10,01
25.10	28,4	14,1	1,18	3,08	23,6
11.11	35,4	14,4	1,242	2,64	6,03

29.10.2024 офтальмологом установлено кровоизлияние в макулу правого глаза, субконъюнктивальное кровоизлияние.

27.11 ФГДС. Закл.: эритематозная гастропатия.

24.10 бронхоскопия. Закл.: двусторонний диффузный эндобронхит 2 ст.

29.10 УЗИ плевральных полостей. Закл.: двусторонний выпот свободной жидкости в плевральные полости справа толщиной до 20 мм, слева – около 25–30 мм. НПВ – 23 мм.

24.10 УЗИ зрительного канала. Закл.: диаметр канала зрительного нерва: справа – 0,69 см, справа – 0,68 см.

25.10 рентгенография органов грудной клетки. Закл.: Р-признаки дистресс-синдрома, двусторонней пневмонии (предусмотреть септическую), двустороннего малого гидроторакса.

29.10 КТ головного мозга. Закл.: КТ-признаки нарушения дифференцировки серого и белого вещества головного мозга, дополнительные очаги и образования, гематомы не выявлены.

Утолщение стенки слизистой оболочки придаточных пазух носа. Содержимое в ячейках сосцевидного отростка пирамиды правой височной, судить о свежести которой затруднительно, более вероятно, поствоспалительные изменения. Диагноз менингококковой инфекции был подтвержден выделением культуры *N. meningitidis* из крови.

Получал лечение: цефтриаксон, линезолид, меропенем, свежемороженая одноклеточная плазма, киовиг 5 гр / 50 мл № 6 в/в, креатинфосфат 1,0 № 4, продленная почечно-заместительная терапия (гемодиализация + гемосорбция на гемосорбенте CytoSorb) № 5.

Продленная вено-венозная гемодиализация была выполнена пациенту на аппарате Multifiltrate («Фрезениус», Германия). Перед началом проведения гемоперфузии пунктировали и катетеризировали центральную вену двухпросветным катетером для гемодиализа. До начала процедуры внутривенно вводили 5000 Ед гепарина. Подключение экстракорпорального контура осуществлялось с соблюдением правил асептики и антисептики. Гемосорбция проводилась пациенту одновременно с продленной вено-венозной гемодиализацией путем включения в экстракорпоральный контур гемосорбента CytoSorb до прохождения крови пациента через гемофильтр AV600 («Фрезениус», Германия). Скорость кровотока через двухпросветный венозный катетер составляла 150–180 мл/мин. Для замещения в качестве субституата и диализата использовались стандартные бикарбонатные растворы MiltiBic 2–3 mmol/l potassium («Фрезениус», Германия). Объем замещаемого раствора субституата составлял 30–35 мл/кг/ч, скорость потока диализата – 1500–2000 мл/ч. В качестве антикоагулянта использовалась постоянная инфузия гепарина в дозе, достигающей повышения АЧТВ в 2 раза. Длительность процедуры составляла 48 часов.

На фоне проводимой интенсивной терапии состояние пациента с медленной положительной динамикой, отмечается стабилизация тромботического процесса с формированием зон ограничения некротических очагов. 28.10 (на 8-й день заболевания) появились признаки сухих некрозов всех пальцев верхних конечностей и дистальных фаланг всех пальцев обеих стоп. 04.11 (на 13-е сутки заболевания) наметилась четкая зона демаркации нежизнеспособных тканей рук и ног на уровне средних фаланг пальцев с вовлечением межфаланговых суставов. Деэпителизация на эпидермальном уровне обеих пяток. На тыльной поверхности стоп имеются участки деэпителизации и локальные зоны синюшности (пограничная зона). Чувствительность тыльных поверхностей кистей и стоп сохранена. На пальцах стоп и кистей в пределах некроза отсутствует, в пограничных зонах резко ослаблена. Отмечается уменьшение отека кистей. Движения в лучезапястных, пястно-фаланговых и голеностопных суставах не ограничены. В межфаланговых суставах движения нет. Отеков в нижней трети предплечья и кисти нет. Отечность стоп в динамике меньше.

11.11 после стабилизации состояния, формирования зоны демаркации некротизированных тканей и сухого некроза пациент переведен в ОАиР УЗ «ГКБ СМП г. Гродно» для хирургического лечения – ампутации некротизированных участков конечностей (рис. 3, 4).

Диагноз: основной: A39 Менингококковая инфекция: менингококцемия (N. meningitidis из крови). Менингоэнцефалит со стволовым синдромом.

Осложнения: СПОД: A41.9 Септический шок. J18 Внегоспитальная двусторонняя бактериальная уточненная пневмония. J80 ОРДС тяжелый. J94.8 Двусторонний гидроторакс. J96.0 ДН III. Трахеостомия от 01.11.2024. N17.91 ОПП KDIGO III. I40.9 Миокардиопатия. Синусовая тахикардия. Преходящий СПВЖ. МР 1 ст. ТР 1–2 ст. H0. D65 ДВС-синдром в стадии гипокоагуляции от 22.10.24. D69.3 Тромбоцитопения. Реактивный гепатит. E87.2 Метаболический ацидоз, состояние после коррекции. E83.5 Синдром электролитных нарушений (гипокальциемия, гипернатриемия), состояние после коррекции. Анемия легкой степени тяжести (гемокоррекция от 03.11.2024). Сухие некрозы всех пальцев верхних и нижних конечностей. Кровоизлияние в макулу правого глаза. Субконъюнктивальное кровоизлияние. J00 Острый назофарингит, катаральный риносинусит. H65.0 Экссудативный отит справа.



Рис. 3. Стопы пациента на момент перевода в ОАиР УЗ «ГКБ СМП г. Гродно»
Fig. 3. Patient's feet upon transfer to the Anaesthesiology and Reanimation Department of the Grodno City Clinical Hospital of Emergency Medical Care



Рис. 4. Кисти пациента на момент перевода в ОАиР УЗ «ГКБ СМП г. Гродно»
Fig. 4. Patient's hands upon transfer to the Anaesthesiology and Reanimation Department of the Grodno City Clinical Hospital of Emergency Medical Care

Как видно из представленного случая, у молодого пациента имело место типичное острейшее начало заболевания, когда пациент может конкретно указать время начала своего заболевания, в данном случае – 22:00 21.10.2024. Заболевание развивалось стремительно, и уже менее чем через сутки после начала болезни пациент был доставлен в инфекционный стационар в крайне тяжелом состоянии с наличием инфекционно-токсического шока. Генерализованная менингококковая инфекция в данном случае протекала в виде смешанной формы – МКЦ и МНЭ, однако тяжесть состояния пациента определялась в первую очередь наличием тяжелой МКЦ, осложненной инфекционно-токсическим шоком. К 8-му дню заболевания у пациента сформировались сухие некрозы всех пальцев верхних конечностей и дистальных фаланг всех пальцев обеих стоп. 04.11 (на 13-е сутки заболевания) наметилась четкая зона демаркации нежизнеспособных тканей рук и ног на уровне средних фаланг пальцев с вовлечением межфаланговых суставов. Это потребовало перевода пациента в хирургический стационар для выполнения ампутации некротизированных участков пальцев рук и ног, а также участков стоп.

В качестве этиотропной терапии предпочтительными антибиотиками для лечения МКИ являются цефалоспорины третьего поколения, такие как цефтриаксон (2 г внутривенно каждые 24 часа) или цефотаксим (2 г внутривенно каждые 4–6 часов). К альтернативным препаратам, по данным зарубежных авторов, относят ампициллин 12 г/д, который назначают либо путем непрерывной инфузии, либо дробным

дозированием каждые 4 часа; пенициллин G в дозе 18–24 миллиона единиц внутривенно непрерывно или дробными дозами каждые 4 часа. Однако при использовании ампициллина или пенициллина необходимо убедиться в чувствительности возбудителя к данным препаратам. У пациентов с аллергией на β -лактамы антибиотики рекомендуются моксифлоксацин, хлорамфеникол. Курс антибактериальной терапии МКИ обычно составляет 7–10 дней.

Огромное значение при МКИ имеет патогенетическая терапия, направленная на коррекцию метаболических нарушений, гипоксии, поддержку функции всех органов и систем, дезинтоксикацию. Согласно концепции «Сепсис-3», сепсис – патологический процесс, в основе которого лежит реакция организма в виде генерализованного (системного) воспаления на инфекцию различной природы (бактериальную, вирусную, грибковую), приводящая к остро возникающей органной дисфункции [12]. Нерегулируемый цитокиновый выброс может вызвать массивный воспалительный каскад, приводящий к обратимой или необратимой дисфункции организма, и обуславливает летальный исход [13].

Инфекционно-токсический шок является одним из самых грозных осложнений менингококцемии и сопровождается высокой летальностью (30–80%). Инфекционный шок при менингококцемии, в отличие от других видов септического шока, к группе которых он относится, имеет особенно злокачественное течение и характеризуется ранним проявлением и бурным развитием. Гибель менингококка ведет к массивной эндотоксемии и выделению большого количества липополисахаридов, что обуславливает развитие у пациента септического шока [14]. На сегодняшний день не существует медикаментозных способов регуляции гипериммунного ответа, снижения эндотоксемии и концентрации липополисахаридов с целью предотвращения связанной с этим органной недостаточности и смерти.

Согласно международным рекомендациям ASFA-2019, EASL-2017, при сепсисе (септическом шоке) пациентам рекомендовано проведение селективной гемосорбции липополисахаридов при подозрении на грамотрицательную инфекцию, селективной гемосорбции цитокинов для купирования цитокинового шторма или гемодиализа, сочетанной с гемосорбцией. Кроме того, согласно международным рекомендациям по терапии острого почечного повреждения KDIGO 2012 года, продолжительные методы (такие как гемофильтрация продолжительная, гемодиализ продолжительный) являются более предпочтительными в терапии пациентов с сепсисом [15].

Эффективность гемосорбции подтверждается в многоцентровом рандомизированном контролируемом исследовании ЛАССО, где применение мультимодального липополисахаридного гемосорбента сопровождалось статистически значимым улучшением показателей гемодинамики и газообмена, снижением тяжести органной дисфункции и маркеров системного воспаления, более быстрым разрешением септического шока, уменьшением потребности в заместительной почечной терапии и длительности нахождения в стационаре [16].

CytoSorb является одним из наиболее широко используемых устройств для экстракорпоральной гемосорбции, которое может удалять гидрофобные молекулы с молекулярной массой до 55 кДа. Таким образом гемосорбент адсорбирует цитокины, желчные кислоты и миоглобин, что обуславливает его применение в клинической практике у пациентов с гипериммунным ответом, в частности при сепсисе.

В метаанализе, включающем 33 статьи и 353 пациентов, где было продемонстрировано значительное снижение потребности в норадреналине после проведения гемосорбции через CytoSorb, медианная доза норадреналина уменьшилась с 0,55 до 0,09 мкг/кг/мин ($p < 0,001$) [17].

Об эффективности экстракорпоральных методов детоксикации позволяет судить факт их включения в российские клинические рекомендации «Сепсис (у взрослых)» 2024 года, где применение экстракорпоральных методов гемокоррекции обосновано не только с почечно-заместительной целью, но и для уменьшения системного воспалительного ответа и интоксикации [18].

Неблагоприятные исходы и последствия МКИ связаны с наличием следующих клинических состояний [1]:

- инфекционно-токсический шок;
- отсутствие менингита у пациента с тяжелой менингококцемией;
- быстро распространяющаяся геморрагическая сыпь;
- лейкопения в общем анализе крови;
- коагулопатия;
- нарушение сознания;
- повышенное внутричерепное давление;
- иммунодефициты.

В представленном случае пациент поступал в стационар с инфекционно-токсическим шоком, быстро распространяющейся геморрагической сыпью, наличием полиорганной дисфункции, включая тяжелую коагулопатию, что свидетельствовало о высоком риске неблагоприятного исхода заболевания. Комплексная интенсивная терапия позволила сохранить жизнь пациенту. Однако ампутация пальцев рук, ног привела к инвалидизации, необходимости протезирования и длительной реабилитации, что, несомненно, привело к существенному снижению качества жизни пациента.

По данным европейского исследования, примерно у 4% выживших после менингококковой инфекции были остаточные явления. В Великобритании примерно у 5% выживших наблюдались неврологические последствия, в основном нейросенсорная глухота. При этом ампутация или пересадка кожи из-за ишемии пальцев либо конечностей и тяжелого некроза кожи имела место у 2–5% выживших при тяжелой МКЦ. В Соединенных Штатах в 2005 году у 11–19% выживших после менингококковой инфекции были серьезные последствия для здоровья, включая нейросенсорную потерю слуха, ампутации и когнитивные нарушения [2].

Во французском исследовании «случай – контроль», включавшем 3532 пациентов, перенесших МКИ в период с 2012 по 2017 год, и 10 590 контрольных случаев (без МКИ), наблюдавшихся в течение 2,8 года (медиана), были оценены исходы и последствия МКИ, их влияние на качество жизни. Во время госпитализации 1577 пациентов (44,6%) лечились в отделении интенсивной терапии, 1238 (35,1%) потребовалась искусственная вентиляция легких, 43 (1,2%) перенесли ампутацию; 293 пациента (8,3%) умерли в больнице, а еще 163 (4,6%) умерли после выписки. В 823 случаях (25,4% выживших) имелось 1 и более последствие МКИ, при этом у 298 (9,2%) человек были множественные последствия. Наиболее часто документируемыми последствиями были эпилепсия ($N=205$; 5,8%), тревожность ($N=196$; 5,5%) и тяжелые неврологические расстройства ($N=193$; 5,5%). Все отдельные последствия были значительно более частыми ($p < 0,0001$) по сравнению с контрольной группой. Нарушения слуха/

зрения и проблемы с коммуникацией были состояниями, которые представляли самый высокий риск для пациентов, перенесших МКИ, по сравнению с контрольной группой (коэффициент риска >20 во всех случаях). Ампутации пальцев и конечностей потребовались 0,5% пациентов в возрасте до 25 лет, 1% – от 26 до 59 лет, 0,9% – старше 60 лет. У выживших после МКИ наблюдается значительно более низкое качество жизни по сравнению с контрольными лицами (не болевшими МКИ), при этом пагубные последствия детской МКИ сохраняются и во взрослой жизни. МКИ несет в себе значительный риск долгосрочных последствий и смертности [11].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Современные методы этиотропной и патогенетической терапии, включая продленную вено-венозную гемодиализацию, позволяют увеличить выживаемость пациентов с тяжелыми формами МКИ. В то же время у выживших пациентов часто формируются неблагоприятные последствия, приводящие к инвалидизации, значительному снижению качества жизни, огромному бремени для семьи, общества, системы здравоохранения, что демонстрирует представленный клинический случай. Важными являются оказание грамотной медицинской помощи пациентам с МКИ на всех этапах обращения, включая догоспитальный, минимизация задержки госпитализации и внедрение эффективной профилактики с помощью комплексных программ вакцинации против менингококковой инфекции.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Rtishchev A.Yu., Koltunov I.E., Petraykina E.E., et al. Modern opportunities and prospects of vaccination against meningococcal disease in children. *Trudnyj pacient*. 2017;15(1–2):53–58. (In Russ.). doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-5-104-111
2. Javid H.J. Meningococemia. *Updated J Leukoc / M. Leukoc Biol*. 2024;89(3):469–480. doi: 10.1189/jlb.0610369
3. Plant L., Sundqvist J., Zughaier S., et al. Lipooligosaccharide structure contributes to multiple steps in the virulence of *Neisseria meningitidis*. *Infect Immun*. 2006;74(2):1360–7. doi: 10.1128/IAI.74.2.1360-1367
4. Sanders M.S., van Well G.T.J., Ouburg S., et al. Toll-like receptor 9 polymorphisms are associated with severity variables in a cohort of meningococcal meningitis survivors. *BMC Infect Dis*. 2012;11(12):112. doi: 10.1186/1471-2334-12-112
5. Skripchenko N.V., Yegorova Ye.S., Shevchenko K.O., et al. Analysis and lessons of the fatal outcomes of meningococcal infection in children. *Jepidemiologija i infekcionnye bolezni*. 2009;5(3):31–34. (In Russ.). doi: 10.15690/vsp.v19i2.2110
6. Fistol E.Ya., Soloshenko V.V., Nosenko V.M., et al. Clinical case of meningococemia in a child complicated by extensive skin necrosis. *Zdorov'e rebenka*. 2014;(1):150–152. (In Russ.).
7. Buyse C., Raat H., Hazelzet J., et al. Long-term health-related quality of life in survivors of meningococcal septic shock in childhood and their parents. *Quality of Life Research*. 2007;16(10):1567–1576. doi: 10.1007/s11136-007-9271-8
8. Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Tatochenko V.K., et al. (2017) *Immunoprofilaktika meningokokkovoy infektsii u detey. Federal'nyye klinicheskiye rekomendatsii*. Moscow. (In Russ.).
9. Brandtzaeg P., van Deuren M. Classification and pathogenesis of meningococcal infections. *Methods Mol Biol*. 2012;799:21–35. doi: 10.1007/978-1-61779-346-2_2
10. Bergounioux J., Coureuil M., Belli E., et al. Experimental Evidence of Bacterial Colonization of Human Coronary Microvasculature and Myocardial Tissue during Meningococemia. *Infect Immun*. 2016;19;84(10):3017–23. doi: 10.1128/IAI.00420-16
11. Vyse A., Anonychuk A., Jäkel A., et al. The burden and impact of severe and long-term sequelae of meningococcal disease. *Anti Infect Ther*. 2013;11(6):597–604. doi: 10.1586/eri.13.42
12. Singer M., Deutschman C.S., Seymour C.W., et al. The Third International Consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):801–810. doi: 10.1001/jama.2016.0287
13. Chakraborty R.K., Burns B. (2025) *Systemic Inflammatory Response Syndrome*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. P. 16.
14. Enaleeva D.S. Clinic and treatment of infectious and toxic shock in meningococcal infection. *Kazan medical journal*. 1984;65(6):454–457. doi: 10.17816/kazmj89555
15. *Clinical practice guidelines for acute kidney injury*. 2012. http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/AKI.php
16. Rey S., Kulabukhov V., Popov A., et al. Hemoperfusion using the LPS- selective mesoporous polymeric adsorbent in septic shock: a multicenter randomized clinical trial. *Shock*. 2023; 59(6): 846–54. DOI: 10.1097/SHK.0000000000002121
17. Hawchar F., Rao C., Akil A., et al. The Potential Role of Extracorporeal Cytokine Removal in Hemodynamic Stabilization in Hyperinflammatory Shock. *Biomedicine*. 2021;9:768. doi: 10.3390/biomedicine9070768
18. Bagnenko S.F., Gorobets E.S., Gusarov V.G., et al. Clinical guidelines «Sepsis (in adults)». *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*. 2025;22(1):80–109. (In Russ.) <https://doi.org/10.24884/2078-5658-2025-22-1-81-109>

МЕНИНГОКОККОВАЯ ИНФЕКЦИЯ (МИ) —

острое инфекционное заболевание, вызываемое бактерией менингококк (*N. meningitidis*), которое может протекать в разных формах: от бессимптомного носительства и назофарингита до менингита и менингококцемии (сепсис с возможным поражением внутренних органов).¹

В мире выделяют 12 капсулярных серогрупп менингококков,

но более 95% случаев заболеваний приходится на основные шесть: **А, С, У, W, В и Х**²

От 5
до 70%

составляют **бессимптомные носители** менингококка³



Инфекция непредсказуема.

Часто начальные симптомы МИ

невозможно отличить от симптомов ОРВИ:⁴

- высокая температура
- недомогание
- тошнота, рвота
- головная боль



На более поздних этапах развития болезни появляются **характерные для МИ симптомы:**⁴

- спутанность сознания,
- геморрагическая сыпь
- ригидность затылочных мышц

24ч

Менингококковая инфекция **развивается быстро** и может за сутки унести жизнь человека⁴

1 из 8

Погибает **10–15%** заболевших менингококковой инфекцией¹



Несмотря на то, что самой уязвимой группой являются **дети до 5 лет**, менингококковая инфекция может внезапно поразить **любого человека** в любой точке мира⁵



1 из 5 случаев перенесенной менингококковой инфекции заканчивается инвалидизацией и необратимыми последствиями¹

1. Mbaeyi S. et al. CDC. Pink Book 1 Chapter 14: Meningococcal disease. <https://www.cdc.gov/pinkbook/hcp/table-of-contents/chapter-14-meningococcal-disease.html> Updated April 25, 2024. (Дата обращения: 22.09.2025); 2. Jafri RZ et al., Popul Health Metr. 2013;11(1):17; 3. Vetter V et al. Expert Rev Vaccines. 2016 May;15(5):641–58; 4. Thompson MJ et al. Lancet 2006; 367(9508):397–403; 5. ВОЗ. Достижение целей в области борьбы с менингитом на период до 2030 г.: глобальная дорожная карта. 2021 г. <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/342010/9789240030145-rus.pdf> (дата обращения: 22.09.2025).

Информация носит рекламный характер. Материал для специалистов здравоохранения.