

Клиническая инфектология и паразитология

МЕЖДУНАРОДНЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
ЖУРНАЛ

2025, том 14, № 4

Clinical Infectology and Parasitology

International Scientific Journal

2025 Volume 14 Number 4



ISSN 2306-8787 (print)

ISSN 2414-360X (online)



ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ
ИЗДАНИЯ

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 приходятся на основные шесть: **A, C, Y, W, X и B**²

0т 5
до 70%

составляют **бессимптомные**
носители менингококка³



Инфекция непредсказуема.
Часто начальные симптомы МИ
невозможно отличить
от симптомов ОРВИ:⁴

- высокая температура
- тошнота, рвота
- недомогание
- головная боль



На более поздних этапах развития
болезни появляются **характерные**
для МИ симптомы:⁴

- спутанность сознания,
- геморрагическая сыпь
- ригидность затылочных мышц



Менингококковая инфекция
развивается быстро и может
за сутки унести жизнь человека⁴



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**⁵
в любой точке мира⁵



1 из 5 случаев перенесенной
менингококковой инфекции заканчивается
инвалидизацией и необратимыми
последствиями¹

1. Mbaeyi S. et all, 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: 06.09.2024]; 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: 06.09.2024).

Информация носит рекламный характер. Материал для специалистов здравоохранения.

Амоклав Фармлэнд

Amoxicillin + clavulanic acid

ФАРМЛЭНД
Это работает!



Властелин
бета-лактамных қолеу



ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ

Перед назначением ознакомьтесь с инструкцией. Имеются противопоказания и нежелательные эффекты. Особые условия при беременности. Производитель: Белорусско-голландское СП ООО «ФАРМЛЭНД». Реклама.

Мегасеф

Цефуроксим

СТАРТ терапии – СТОП инфекции!

- Единственный цефалоспорин 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

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



Сефпотек

Цефпидоксим прокселин 200 мг

№10 (2 блистера по 5 таблеток)

ПЕРОДЛЬНЫЙ 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 уrogenитального тракта
- ✓ Эффективен в лечении хронической рецидивирующей инфекции*
- ✓ Взрослым и детям >12 лет

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



ПРОЛЕКАРСТВО



ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ.

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

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

www.nobel.by

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

Цефпидоксим прокселин 200 мг

10 таблеток

Эффективное лечение
инфекций
без инъекций!



ПРОЛЕКАРСТВО

В упаковке 2 блистера
по 5 таблеток

HEALTH IS
WORTH IT
Здоровье
этого стоит
SAĞLIK İÇİN
DEĞER

N
NOBEL

Клиническая инфектология и паразитология

МЕЖДУНАРОДНЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
ЖУРНАЛ

International Scientific Journal
Clinical infectology and parasitology
KLINICHESKAJA INFETKOLOGIJA I PARASITOLOGIJA
infecto.recipe.by

2025, том 14, № 4

2025 Volume 14 Number 4

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 «Кризитив 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: 05.12.2025
Формат 70x100 1/16 (165x240 мм)
Печать офсетная
Тираж 800 экз.
Заказ №

Отпечатано в типографии
Производственное дочернее унитарное предприятие
«Типография Федерации профсоюзов Беларусь».
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 Druzov 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 "Belposha":
individual index – 00084; departmental index – 000842
In the electronic catalogs on web-sites of agencies: LLC "Pressinform",
LLC "Krieativ 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 05.12.2025
Format 70x100 1/16 (165x240 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

Беларусь

Главный редактор

Карпов Игорь Александрович, член-корреспондент Национальной академии наук Беларусь, 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 Беларусь (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)
Утебергенова 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 INFЕKTOLOGIJA I PARASITOLOGIJA
infecto.recipe-russia.ru

2025, том 14, № 4

2025 Volume 14 Number 4

Основан в 2012 г.

Founded in 2012

Россия

Журнал зарегистрирован

Федеральной службой по надзору в сфере связи,
информационных технологий и массовых коммуникаций
(Роскомнадзор)
Реестровая 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. Катынское, п. Автремзавод, д. 1А, пом. 413
Тел.: +7 4812 51-59-23
e-mail: infecto@recipe.by

Подпись

В электронных каталогах на сайтах агентств: ООО «Прессинформ»,
ООО «Кризитив 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: 05.12.2025

Дата выхода в свет: 15.12.2025

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 №3820000006490 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 "Kreitiv 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 05.12.2025

Release date: 15.12.2025

Format 70x100 1/16 (165x240 mm)

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

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. Matsiyeuvskaya, 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. Tsyrkunov, 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 Phthisiopulmonology 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. Martsinovsky 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.

ФАКТЫ О КОКЛЮШЕ



САНОФИ предлагает полный набор комбинированных вакцин с бесклеточным коклюшным компонентом, адаптированных для каждого этапа жизни⁷⁻⁹



Гексаксим®
Бактериальная вакцина для профилактики дифтерии и столбняка, тулетинии, коклюша, кори, краснухи и паротита. 6-в-1 ГОТОВА К ИСПОЛЬЗОВАНИЮ ВАКЦИНА

Тетраксим®
Вакцина для профилактики дифтерии и столбняка, тулетинии, кори, краснухи и паротита. 4-в-1 ДЛЯ РЕВАКЦИИ В 18 МЕС. И ПЕРЕД ШКОЛОЙ

Адасель®
Бактериальная вакцина для профилактики дифтерии и столбняка, тулетинии, кори, краснухи и паротита. 3-в-1 ДЛЯ БУСТРНОЙ ВАКЦИНАЦИИ

АБКДС-ИПВ-ВГВ-ХИБ

АБКДС-ИПВ

АбкдС (АБКДС-М)

Полные дозы антигенов

Уменьшенные дозы антигенов



Начало вакцинации
Гексаксим®

Первичная вакцинация в 2,3,4 мес.
Ревакцинация в 18 мес.



Продолжение вакцинации
Тетраксим®

Ревакцинация детей в 18 месяцев
и в 6 лет
Первичная серия вакцинации



Усиление вакцинации
Адасель®

Ревакцинация детей в 6 лет,
подростков в 16 лет и взрослых

* Адасель® показан для пассивной защиты детей от коклюша в период младенчества за счет иммунизации беременных женщин. Адасель® назначается во втором или третьем триместре беременности.¹

ЗАЩИТА НА ПРОТЯЖЕНИИ ЖИЗНИ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ.

Имеются противопоказания и нежелательные реакции. На правах рекламы.
Материал для специалистов здравоохранения.

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

sanofi

ГЕКСАКСИМ®/HEXAXIM®

краткая общая характеристика лекарственного препарата

Торговое название препарата: ГЕКСАКСИМ/НЕХАМХИК. **Международное непатентованное название:** Вакцина для профилактики дифтерии, столбняка, коклюша (иммуноглобулинный компонент), гепатита в рекомбинантной форме и инактивированной и заболеваниями, вызываемыми Насморком *influenzae* типа в конъюгированной адсорбированной форме. **Состав:** Активные вещества: одна доза (0,5 мл) содержит дифтериальный антисывороток ≥ 20 МЕ/мл, инактивированную вирусную форму вируса *influenzae* типа 2, 7D-вирусную форму вируса *influenzae* типа 4, инактивированную вирусную форму вируса *influenzae* типа 3, 2B-вирусную форму вируса *influenzae* типа 10, мукополисахариды Насморка *influenzae* типов 1 и 2, 12-мкг конъюгированной вакцины против дифтерии, столбняка, коклюша, гепатита В, полипротеин и инактивированных вирусных инфекций, вызываемых Насморком *influenzae* типа в 20 МЕ. **Показания:** Противопоказания к применению: противопоказания со стороны иммунной системы в противотуберкулезном лечении. **Возраст:** Вакцина не применяется у детей в возрасте от 6-ти лет, поскольку иммунная система у детей в возрасте от 6-ти лет не способна реагировать на столь большое количество антигенов. **Способ применения и дозы:** Вакцину вводят внутримышечно, рекомендуемое место введения переднейлатеральная поверхность бедра у младенцев и детей до 2 лет, deltавертальная мышца — для детей старшего возраста (возможны 15-18 месяцевного возраста). Первая серия иммунизации и ревакцинация проводится согласно официальным рекомендациям. **Противопоказания:** Туберкулез, аллергия на компоненты вакцины.

Полную информацию вы можете найти в утвержденнойющей общей характеристики лекарственного препарата ГЕКСАКСИМ-НЕХАХИМ - 01 15.07.2024 г. Регистрационное удостоверение: 10253/14/17/19/21/23/24 от 15.07.2024 г. действительное беспрерывно.

Контакты: Предоставление более подробной информации по запросу:

ООО «Свикс Биофарма», Республика Беларусь, 220004 Минск, ул. Димитрова 5, офис 5/40, тел.: +375-17-329-0770, адрес электронной почты: belarus.info@swixxbiopharma.com

ТЕТРАКСИМ®

краткая общая характеристика лекарственного препарата

Торговое название препарата: Тетрагам 5. **Межнациональное неупакованное название:** Вакцина для профилактики дифтерии и столбняка десорбированная, коллоидная ацеллюлярная, полиполиомицета инактивированная. **Состав:** Активные вещества: одна доза (5,05 мг) содержит: Анатоксин дифтерийный \geq 30 МЕ, анатоксин столбнячный \geq 40 МЕ, анатоксин колиококциальный 25 мкг, гемагглютинин фимилантоксийный 25 мкг; вирус полиполиомицета инактивированный типа 1: 40 единиц D антигена; типа 2: 8 единиц D антигена; типа 3: 32 единицы D антигена. **Показания к применению:** Первая вакцинация и ревакцинация детей против дифтерии, столбняка, колиококка, полиполиомицета.

Режим дозирования и способ применения

Нормальная схема вакцинации:

Начиная с 2 или 3х-месячного возраста курс вакцинации составляет 3 последовательных дозы по 0,5 мл с интервалом в один или два месяца, например, в 2, 3, 4 месяца или 2, 4, 6 месяцев, или 3, 4, 5 месяцев или 3, 5, 12 месяцев.

Ревакцинация: Четвертая доза должна быть введена в течение этого года, коньюнктива Тетраприм (или вакцина), содержащая компоненты против дифтерии, стольняка, колицеса с циклонуклеотидами или бескапсульных колицесов, полиомиелита, с или без флюоризированного коньюнктива Тетраприм инъекции типа **b** в виде трех доз перинatalной серии иммунизации. Тетраприм также можно вводить для ревакцинации детей в возрасте от 4 до 13 лет, которые ранее были иммунизированы четырьмя или четырьмя дозами вакцины, содержащими бескапсульный или циклонуклеотидный колицесовый компонент.

В государствах-членах Евразийского экономического союза вакцина при ревакцинации вводится в соответствии с официальными рекомендациями каждой страны и одобренной ею характеристикой лекарственного

Противопоказания: Противопоказания к введению вакцины: гиперчувствительность к компонентам вакцины (противопоказание к введению вакцины для профилактики дифтерии, столицы, коклюша, полиомиелита, гиперчувствительность к любому действующему или вспомогательному компоненту вакцины).

вакцины, а также гипотирадеоз, неонатит, стрептолитин и полимиксин В, коклюшному компоненту (цельнокостячному или ацилпептапептидному). Вакцинацию следует отложить в случае развития остroго заболевания или заболеваний с лихорадкой. Особую указаны. При наличии в анамнезе фебрильных судорог, не связанных с предыдущей вакцинацией, следует спустить на температуру тела привитого в течение 48 ч после вакцинации и, при ее повышении, регулярно применять жаропонижающие препараты в течение всего этого периода. При тромбозитопении и других нарушениях свертываемости крови введение вакцины проводится с осторожностью из-за риска развития кровотечения вследствие инвазии. Иммунотерапия Тетраским может быть снижена у пациентов с иммунодефицитом или получающих иммунодисперсирующую терапию. В этих случаях рекомендуется отложить вакцинацию до окончания терапии или достижения ремиссии заболевания. Лицам с хроническим иммунодефицитом вакцинация рекомендована, даже если иммунный ответ может быть ослабленным. При развитии в анамнезе синдрома Гиена-Барре или плечевого нервита в ответ на какую-либо вакцину, содержащую столовичный язвотокин, решение о вакцинации Тетраским должно быть тщательно обосновано. Следует учитывать потенциальный риск развития антитоксина и необходимости мониторинга дыхания на протяжении 48–72 ч у недоношенных детей, родившихся на сроке \leq 28 недель, у таких детей вакцинацию не следует откладывать. Если после введения вакцины в течение 48 часов возникла температура \geq 40°C, колапс или шоковое состояние с гипотонически-гипореактивным синдромом, постоянный беззубый плач в течение \geq 3 часов, в течение 3 дней после вакцинации судороги с лихорадкой или без, рецидивы or введение других доз вакцины, содержащих конъюгированный компонент, должно быть тщательно оценено. **Лекарственные взаимодействия.** Тетраским можно вводить в одновременно с конъюгированной вакциной против инфекции, вызываемой *Neisseria gonorrhoeae* тип I в акт (Х-ЛБ), либо одновременно с этой вакциной (в разные участки тела). Можно вводить одновременно с другими вакцинами против кори-паротита-красноты, ветряной оспы, гепатита B, во вразные участки тела. **Применение при беременности и в период лактации.** не применяется. **Побочные действия.** Очень часто: отсутствие аппетита, раздражительность, нервозность, необычный плач, сонливость, головная боль, рвота, миалгия, покраснение, болезненность и отек в месте инъекции, повышение температуры \geq 38 °C, недомогание. Часто: нарушения сна, бессонница, диарея, уплотнение в месте инъекции. **Форма выпуска:** По 0,5 мл (1 доза) супензии в шприце с закрепленной иглой или (и с 1 либо 2 отдельными иглами), по 1 шприцу в упаковке с инструкцией по применению. **Условия отпуска** по Рецепту. **Держатель РУ:** Санфарм Пастер С.А., Франция.

• Полную информацию Вы можете найти в утвержденной общей характеристики лекарственного препарата Тетраксим® от 23.03.2023 г. Регистрационное удостоверение: ДП_№0000942_РГ_Рут_22_02_2023_Б, действительна до бессрочно.

Регистрационное удостоверение: ЛП-№000843-РГ-ВУ от 23.03.2023 г., действительно бессрочно
Контакты: Проставление более подробной информации по запросу:

контакты: представление любой подборной информации по запросу.
ООО "Свийс Биофарма" Республика Беларусь, 220004 Минск, ул. Лимитровая 5, офис 5/40, тел: +375-17-329-0770, адрес электронной почты: helarus.info@swixxbiopharma.com

АДАСЕЛЬ®

краткая общая характеристика лекарственного препарата

Торговое название препарата: Адрасел®. **Межнациональное непатентованное название:** Вакцина для профилактики стоматита (с уменьшенным содержанием антигена), бескокциновая, адсорбированная **Состав:** Активные вещества: одна доза (0,5 мл) содержит стоматический антиген, адсорбированный 5 лф (более 20 МЕ), стоматический антиген, адсорбированный 2 лф (более 2 МЕ), бескокциновая вакцина, содержащая кокциночный антиген, адсорбированный 2,5 мкг, фагмантозный гемагглютинин, адсорбированный 5 мкг; антиглиогенный фиморий типов 2 и 3 (ФИМ), адсорбированные 5 мкг; пертактан с адсорбированным 3 мкг. **Показания к применению:** Активная иммунизация путем ревакцинации лиц в возрасте от 4-х лет и старше для профилактики стоматита, дифтерии, кокциоза. Пасивная защита детей от кокциоза в период инфекции. **Способ применения и доза:** Видимо-иммуногенное введение в дозе 0,5 мл вводят внутримышечно в дифтерийную дыщечку плачущим

Ревакцинация проводится путем однократного введения дозы (0,5 мл) для детей возрастных групп: «Введение вакцины в Адасель» не противопоказано детям с независимой первичной иммунной или иммунотолерантной системой, а также для взрослых, включая беременных женщин, вакцинированных против гриппа и иммунотолерантных пациентов с диагнозом иммунодефицита, с осложнениями назначением противостоличного иммуноглобулина или без него; беременным женщинам на втором или третьем триместре беременности для обеспечения пассивной защиты детей от коликопса. Противопоказания: Реакция гиперчувствительности в анамнезе, развивающаяся на введение вакцины против дифтерии, столбняка, коклюша, на либидо другой компонент вакцины, на любое вещество, которое может присутствовать в неопределяемых следовых количествах в результате процесса производства. Не следует назначать лицам, у которых разразилась энцефалопатия из неврологической этиологии в течение 7 дней после иммунизации вакциной, содержащей коликопсийный компонент. Как и в случае с другими вакцинами, применение Адасель[®] следует отложить у лиц с острым заражением, неизвестной этиологии, высокой температурой. Наличие инфекционного заболевания, протекающего

в легкой форме, не является противопоказанием к введению вакцины. Особые указания: требуется доказательность к вакцине или к вакцине с аналогичными компонентами, наличие предыдущей аллергии на иммунотерапии, наличие противопоказаний к иммунотерапии, нежелательной реакции после предыдущей дозы вакцины. Гиперчувствительность к вакцине или к вакцине с аналогичными компонентами, наименованием, аналогами, вакцины в том числе Адасел®. Как и любая вакцина, вакцина Адасел® может не защищать 100% вакцинированных. При острой заболевании или лихорадке вакцинация следует отложить. Заболевания с субфернейальной температурой тела обычно не являются причиной откладывания вакцинации. У лиц с нарушением свертываемости крови (например, с гемофилией или тромбоцитопатией), находящихся на антикоагулянтной терапии, внутримышечные

инициатором выступил, скромно сказав, когда попытался выразить благодарность Адасову, «правильный» рисунок. Решение гиперчувствительности к промыслу науки было вынуждено, поскольку возникла опасность, что Адасов, несмотря на то что не имел к тому никакого отношения, может быть обвинен в подрыве науки, а также в том, что он, будучи членом Академии наук, «внушает» своим ученикам, имущим доступ к научной информации, «правильный» вариант с «всеми правдами».

с инактивированным противогриппозной вакциной, вакциной для профилактики гепатита В, напипломавируса, четырехвалентной полисахаридной коньюнктиваальной вакциной (А, С, У и В-135), вакциной для профилактики полиомиелита и инактивированной вакциной для профилактики полипомиелита пероральной. Иммунодепрессивной терапии, включая пульчуеву терапию, применение антиметаболитов, аплицирующих препаратов.

Применение при беременности и в период лактации. А побочными явлениями не сопровождается.

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,

оэнод, недогономия. Часто, тошнота, рвота, кожаная сыпь, увеличение подмышечных лимфатическихузлов, оэнод, лихорадка. **Форма выпуска:** По 0.5 мг/доза во флааконе №1 или 5 в упаковке вместе с инструкцией по применению. **Условия отпуска в аптек:** по рецепту. **Держатель РУ:** Асонаф Пастер Лимитед, Канада.

«Полную информацию Вы можете найти в утвержденной общей характеристики лекарственного препарата Адасель® от 19.04.2024 Г.

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

ДЕНКА ПОДДЕРЖАВАТЬ! www.minsport.gov.by | Официальный сайт Министерства спорта Республики Беларусь

THE KAPCABEEH

СЕМЕЙСТВО
ИМЕНИЕ
СОБСТВЕННОСТЬ

Материал для специалистов здравоохранения

Тверская, 22; Телефон/Факс

Оригинальные исследования	
<i>Руцкая И.А., Пиманов С.И.</i>	
Ультразвуковая диагностика отрицательной динамики тяжелого течения энтероколита, вызванного <i>Clostridioides difficile</i> : не пропустить период «мнимого благополучия»	423
<i>Данилина Г.А., Данилова Т.А., Минко А.Г., Аджиева А.А., Колобухина Л.В., Бургасова О.А., Хлопова И.Н., Поляков Н.Б., Кружкова И.С., Антипят Н.А., Жуховицкий В.Г.</i>	
Особенности микрофлоры ротоглотки у пациентов с осложненным течением тонзиллита	434
<i>Сафана Б. Шархан, Бассад Аль-Абуди</i>	
Микроскопическое и молекулярное выявление <i>Cystoisospora</i> spp. у пациентов с желудочно-кишечными заболеваниями в Ти-Каре, Ирак	445
<i>Снопкова М.С., Романова О.Н., Коломиец Н.Д., Ханенко О.Н.</i>	
Респираторно-синцитиальная вирусная инфекция у госпитализированных детей: характеристика за 2015–2024 годы	455
<i>Сергиенко Е.Н., Красько О.В., Романова О.Н.</i>	
Факторы, ассоциированные с развитием сепсиса у детей	466
<i>Салах Ф.Ш., Роаа Дж.Э., Мухаммед Х. аль-Ясири</i>	
Оценка антимикробной активности этианольных и гексановых экстрактов водорослей кладофоры против уропатогенных бактерий	475
<i>Бонда Н.А., Марковский В.О., Степаненко Н.П.</i>	
Динамика антибиотикорезистентности возбудителей инфекций у детей в условиях отделения реанимации	483
<i>Осипкина О.В., Воропаев Е.В., Воропаева А.В., Ковалев А.А., Рымко А.Н., Акалович С.Т., Валентович Л.Н., Никифорова О.Л., Гопоняко С.В.</i>	
Выявление и количественное определение ДНК вирусов рода <i>Alphatorquevirus</i> в биологическом материале здоровых добровольцев и пациентов с инфекционными заболеваниями и вторичным иммунодефицитным состоянием	494
<i>Кременецкий Е.И., Прокопик Т.И., Барцевич И.Г., Ходосовский М.Н., Нагорнов И.В.</i>	
Спектр антимикотической активности в отношении грибов рода <i>Candida</i> в различных локусах у военнослужащих	505
Лекции и обзоры	
<i>Строгая Н.В., Романова О.Н., Батяян Г.М., Строгий В.В.</i>	
Современные аспекты острого миокардита у детей: обзор литературы	511
Коронавирусная инфекция COVID-19	
<i>Карпова И.С., Ванкович Е.А., Козлов И.Д., Русских И.И.</i>	
Отдаленные последствия после перенесенной коронавирусной инфекции COVID-19 у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом	527
Пострелиз	
<i>Чуланов В.П., Абдурахманов Д.Т., Адоньева В.С., Бахтина В.А., Бессонова Е.Н., Богомолов П.О., Дмитриев А.С., Зуева А.Г., Маевская М.В., Сагалова О.И., Симакова А.И., Хабудаев В.А.</i>	
Резолюция Совета экспертов «Лечение пациентов с хроническим вирусным гепатитом С – новые возможности и перспективы»	536

Original Research	
<i>Rutskaya I., Pimanov S.</i>	
Ultrasound Diagnosis of Negative Dynamics of Severe Clostridiooides Difficile Colitis: do not Miss the Period of "Imaginary Well-Being"	424
<i>Danilina G., Danilova T., Minko A., Adzhieva A., Kolobukhina L.</i>	
Burgasova O., Khlopova I., Polyakov N., Kruzhkova I., Antipiat N., Zhukhovitsky V. Features of Oropharyngeal Microflora in Patients with Complicated Tonsillitis	436
<i>Safana Bashar Sharhan, Bassad Al-Aboody</i>	
Microscopic and Molecular Detection of Cystoisospora spp. Among Patients with Gastro-Intestinal Disorders in Thi-Qar, Iraq	444
<i>Snopkova M., Romanova O., Kolomiets N., Hanenko O.</i>	
Respiratory Syncytial Virus Infection in Hospitalized Children: Characteristics for 2015–2024	456
<i>Serhiyenko E., Krasko O., Romanova O.</i>	
Factors Associated with the Development of Sepsis in Children	467
<i>Salah Faiz Shnaa, Roaa J. Elkheralla, Mohammed Hashim AL-Yasiri</i>	
Evaluation Antimicrobial Activity of Cladophora Algae Ethanolic and Hexane Extracts Against Uropathogenic Bacteria	474
<i>Bonda N., Markovsky V., Stepanenko N.</i>	
Dynamics of Antibiotic Resistance of Infectious Agents in Children in Intensive Care Units	484
<i>Olga V. Osipkina, Evgenii V. Voropaev, Alla V. Voropaeva, Alexey A. Kovalev, Aliaksandr M. Rymko, Sviatlana T. Akalovich, Leonid N. Valentovich, Olga L. Nikiforova, Svetlana V. Goponiako</i>	
Detection and Quantification of DNA of Viruses of the Genus Alphatorquevirus in Biological Material of Healthy Volunteers and Patients with Infectious Diseases and Secondary Immunodeficiency	495
<i>Kremenetsky E., Prokopik T., Bartsevich I., Khodosovsky M., Nagornov I.</i>	
Spectrum of Antimycotic Activity Against Candida Spp. in Different Loci Among Military Personnel	506
Lectures and Reviews	
<i>Strogaya N., Romanova O., Batyan G., Strogiy V.</i>	
Modern Aspects of Acute Myocarditis in Children: a Review	512
Coronavirus Infection COVID-19	
<i>Karpova I., Vankovich E., Kozlov I., Russkikh I.</i>	
Long-Term Effects after Coronavirus Infection COVID-19 in Patients with Posy-Infarction Cardiosclerosis	528



Руцкая И.А.¹ , Пиманов С.И.²

¹ Витебская областная клиническая инфекционная больница, Витебск, Беларусь

² Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, Витебск, Беларусь

Ультразвуковая диагностика отрицательной динамики тяжелого течения энтероколита, вызванного *Clostridiooides difficile*: не пропустить период «мнимого благополучия»

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования, редактирование, сбор материала, обработка, написание текста – Руцкая И.А.; концепция и дизайн исследования, редактирование, написание текста – Пиманов С.И.

Подана: 09.07.2025

Принята: 01.12.2025

Контакты: iporu@yandex.ru

Резюме

Введение. Клостродиальная инфекция (КДИ) остается важной проблемой клинической медицины. Наибольший практический интерес представляет ее сверхтяжелая, или осложненная, форма, так как предшествует фатальному исходу заболевания.

Цель. Сравнить динамику эхографической картины кишечника при положительной и отрицательной динамике тяжелой КДИ и установить ультразвуковые признаки ее осложненного течения.

Материалы и методы. Обследовано 54 пациента с КДИ, из них 33 на фоне COVID-19. Оцениваемые в динамике ультразвуковые показатели включали толщину стенки толстой кишки, потерю ее стратификации, толщину стенки тонкой кишки, наличие свободной жидкости в брюшной полости, реактивные изменения паракольной клетчатки, диаметр и перистальтику толстой кишки.

Результаты. Наиболее значимым ультразвуковым признаком отрицательной динамики и развития осложненного течения КДИ явилось наличие пареза и расширения толстой кишки как на фоне COVID-19 ($p<0,0001$), так и без такового ($p<0,0001$). При регистрации данного эхографического показателя вероятность наличия осложненной формы КДИ в 135 раз выше (ОШ 135,00, ДИ 4,87–3744,64, $p=0,0038$), а при сочетании с COVID-19 – в 100 раз выше (ОШ 100,00, ДИ 8,06–1240,00, $p=0,0003$). Клинически такие изменения сопровождались уменьшением частоты стула, что создавало ложное впечатление об улучшении состояния пациента.

Заключение. При тяжелом течении клостродиальной инфекции необходимо проводить динамическое ультразвуковое исследование кишечника, позволяющее распознать период «мнимого благополучия».

Ключевые слова: ультразвуковая диагностика, *Clostridiooides difficile*, ободочная кишка, энтероколит, COVID-19

Rutskaya I.¹ , Pimanov S.²

¹ Vitebsk Regional Clinical Infectious Diseases Hospital, Vitebsk, Belarus

² Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Belarus

Ultrasound Diagnosis of Negative Dynamics of Severe *Clostridioides difficile* Colitis: do not Miss the Period of "Imaginary Well-Being"

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: concept and design of the study, editing, collection of material, processing, writing the text – Rutskaya I.; concept and design of the study, editing, writing the text – Pimanov S.

Submitted: 09.07.2025

Accepted: 01.12.2025

Contacts: iporu@yandex.ru

Abstract

Introduction. Clostridial infection (CDI) remains an important problem of clinical medicine. Its extremely severe or fulminant form is of the greatest practical interest, since it precedes the fatal outcome of the disease.

Purpose. To compare the intestine echographic images dynamics with positive and negative severe CDI dynamics and to establish CDI complicated course ultrasound signs.

Materials and methods. We examined 54 patients with CDI, 33 of them suffered from COVID-19. Ultrasound signs studied in dynamics included thickness of the colon wall, broken colon wall stratification, small intestine wall thickness, presence of free fluid in the abdominal cavity, reactive changes of the paracolic fat, colon diameter and peristalsis.

Results. The most significant negative dynamics and the development of complicated CDI ultrasound sign was the presence of colon paresis and dilation, both in the case of COVID-19 ($p<0.0001$) and without it ($p<0.0001$). When this echographic sign was detected the probability of having CDI complicated form was 135 times higher (OR 135.00, CI 4.87–3744.64, $p=0.0038$) and when CDI was combined with COVID-19 – 100 times higher (OR 100.00, CI 8.06–1240.00, $p=0.0003$). Clinical manifestation of such changes was a stool frequency decrease, which created a false impression of improvement in the patient's condition.

Conclusion. In severe cases of clostridial infection it is necessary to perform dynamic ultrasound examination of the intestine, which allows to detect the "imaginary well-being" period.

Keywords: ultrasonography, *Clostridioides difficile*, colon, enterocolitis, COVID-19

■ ВВЕДЕНИЕ

Энтероколит, вызванный *Clostridioides difficile* (Cl. difficile), остается важной проблемой клинической медицины [1]. Пандемия COVID-19 привела ко вполне объяснимому росту заболеваемости клострдиальной инфекцией (КДИ) из-за широкого, часто необоснованного применения антибиотиков [2]. Нередко наблюдается резистентность Cl. difficile к традиционной терапии, что вызывает ухудшение состояния пациента, иногда с фатальным исходом. Летальность при КДИ достаточно высокая,

ежегодно в США это заболевание уносит жизни 14 000 человек [3], в Японии смертность составляет 22,1% среди госпитализированных с КДИ [4].

Как правило, пациенты с энтероколитом, вызванным *Cl. difficile*, имеют тяжелое фоновое хирургическое или терапевтическое заболевание. Клинико-лабораторные критерии осложненной формы КДИ известны [5]. Одним из основных клинических симптомов для такой оценки становится частота стула, однако было замечено, что этот показатель не всегда коррелирует с прогрессированием заболевания при его крайне тяжелом течении [6]. Поэтому существует потребность в объективных характеристиках кишки для оценки динамики тяжелого энтероколита.

Около 40 лет назад при эхографии у пациентов с ПМК было установлено утолщение стенки ободочной кишки [7]. Весьма детально разработаны ультразвуковые (УЗ) критерии тяжелого течения КДИ [8] и прогнозирования ее рецидива [9]. Логично предполагать, что при отрицательной динамике этого заболевания эхографические признаки его тяжелого течения должны усугубляться, однако доказательная база такого предположения отсутствует. Не разработаны УЗ-критерии отрицательной динамики состояния кишки при тяжелой КДИ, когда развивается осложненный вариант заболевания, его сверхтяжелая, или фульминантная, форма [10], представляющая наибольший практический интерес, т. к. предшествует фатальному исходу заболевания.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

У пациентов с тяжелым течением энтероколита, вызванного *Cl. difficile*, сравнить изменения эхографической картины кишечника при положительной и отрицательной динамике заболевания, а также установить ультразвуковые признаки его осложненного течения.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования соответствовал краткосрочному проспективному варианту со сплошной случайной выборкой обследуемых при учете критериев включения и исключения. Программа исследования одобрена независимым локальным этическим комитетом при учреждении образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет». Все обследованные подписали информированное согласие на участие в нем.

Характеристика пациентов. Исходная сплошная случайная выборка включала 67 пациентов с тяжелым течением энтероколита, вызванного *Cl. difficile*, в том числе на фоне COVID-19 (37 человек), проходивших лечение в учреждении здравоохранения «Витебская областная клиническая инфекционная больница» с 01.01.2021 по 01.01.2025. Исходно всем пациентам был назначен курс этиотропной терапии ванкомицином (250 мг или 500 мг 4 раза в сутки внутрь) или тейкопланином (200 мг или 400 мг 2 раза в сутки внутрь) согласно действующим рекомендациям. Выборка включала пациентов с первичным эпизодом КДИ, рецидивом 1, рецидивом 2. Дальнейшее наблюдение и динамическое ультразвуковое исследование (УЗИ) было осуществлено у 54 пациентов (18 мужчин и 36 женщин) в возрасте от 38 до 92 лет – исследуемая выборка, у 33 из них КДИ протекала на фоне COVID-19. Исключенные из исходной выборки 13 человек были по разным причинам недоступны динамическому наблюдению и анализу.

Включенные в исследование пациенты (исследуемая выборка), в соответствии с клинико-лабораторными данными, отражающими динамику течения КДИ, были распределены на две группы: группа I – с положительной динамикой или отсутствием ухудшения состояния на протяжении стандартного курса этиотропной терапии, группа II – с отрицательной динамикой по клостридиальному энтероколиту, потребовавшей в дальнейшем эскалационной коррекции терапии. В зависимости от наличия сопутствующего COVID-19 пациенты группы I были разделены на 1-ю и 1-COVID подгруппы; и группы II – на 2-ю и 2-COVID подгруппы (рис. 1). В 1-ю подгруппу вошли 13 пациентов, из них 3 мужчин и 10 женщин в возрасте от 66 до 88 лет, средний возраст ($M \pm \sigma$) $75,9 \pm 7,0$ года, в 1-COVID подгруппу – 11 человек, 5 мужчин и 6 женщин в возрасте от 50 до 92 лет, средний возраст $76,0 \pm 14,3$ года. Вторая подгруппа включала 8 пациентов, 2 мужчин и 6 женщин в возрасте от 64 до 91 года, средний возраст $75,8 \pm 11,7$ года; 2-COVID подгруппа – 22 человека, 8 мужчин и 14 женщин в возрасте от 38 до 88 лет, средний возраст $73,3 \pm 13,5$ года.

Критерии включения в исследуемую выборку: возраст 18 лет и старше, наличие тяжелой формы КДИ по характерной клинико-лабораторной картине и положительному иммунохимическому тесту (ИХТ), проходимость магистральных мезентериальных сосудов по данным УЗИ. Критерии исключения: наличие хронических воспалительных или опухолевых заболеваний кишечника, мезентериального тромбоза и прочих состояний, которые могли бы существенно повлиять на эхографическую картину толстой кишки [11], положительный результат посевов кала или ИХТ на патогенные энтеробактерии, ротавирус, норовирус и энтеровирусы.

Клинико-лабораторные методы. Верификация диагноза COVID-19 проводилась с использованием наборов «ALSENSE-SARS-CoV-2-RT-qPCR» производства «Альгимед Трейд», Республика Беларусь, «SARS-CoV-2 ANTIGEN RAPID TEST» производства ACON Biotech (Hangzhou) Co., Ltd., КНР, «Panbio COVID-19 Ag Rapid Test Device» производства Abbott Rapid Diagnostics, Германия.

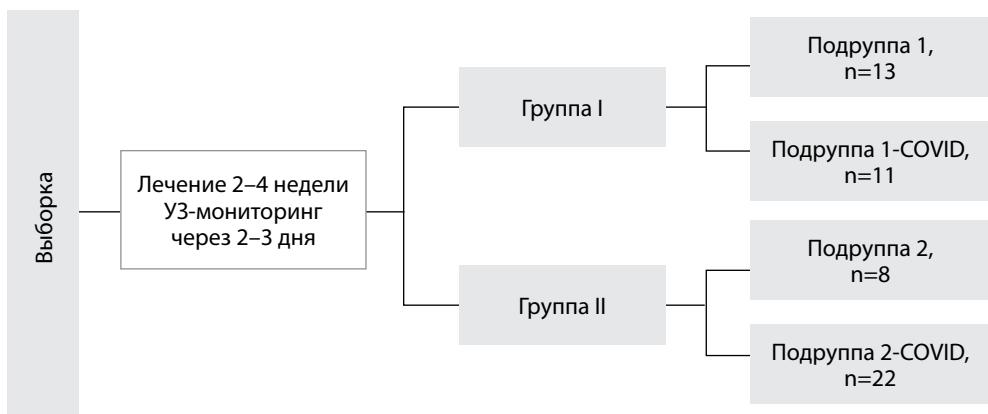


Рис. 1. Распределение пациентов на группы в соответствии с динамикой клостридиальной инфекции и наличием COVID-19

Fig. 1. Distribution of patients into groups according to the clostridial infection dynamics and the presence of COVID-19

Инфекцию *Cl. difficile* выявляли ИХТ с определением в кале пациентов токсичнов А и В наборами производства ООО «МультиЛаб», Республика Беларусь, а также BioMaxima S.A., Польша.

Оценка тяжести КДИ определялась согласно общепринятым нормам по приказу МЗ Республики Беларусь № 1301 от 29.12.2015, а также исходя из рекомендаций Российской гастроэнтерологической ассоциации 2016 и 2023 гг. [5].

При формировании 1-й, 1-COVID, 2-й и 2-COVID подгрупп количественные значения частоты стула, отмеченные за текущие и предшествующие сутки, фиксировались в протоколе, проводился их сравнительный анализ.

Ультразвуковое исследование. УЗИ выполняли на аппарате Mindray M7 (фирма Shenzhen Mindray BioMedical Electronics Co., Ltd, КНР) с конвексным 4,0 МГц и линейным 10,0 МГц датчиками без специальной подготовки пациентов к исследованию.

Эхографическая динамика КДИ оценивалась с использованием установленных УЗ-маркеров тяжелого течения этой инфекции [8]. Параметры стенки толстой (ободочной и слепой) кишки изучались по общепринятым правилам в соответствии с описанной ранее методикой [11–13]. Парезом толстой кишки считали визуальное отсутствие либо маятникообразное, в основном пассивное, движение ее содержимого, в том числе синхронизированное с актом дыхания или с дозированной компрессией датчиком, а также расширение кишки – увеличение ее диаметра более чем на 50% от исходного значения при повторном измерении [11].

Каждому пациенту при включении в исследуемую выборку проводилось УЗ-обследование, служившее отправной точкой оценки эхографических показателей тяжелого течения КДИ. На фоне лечения осуществлялся УЗ-мониторинг с интервалом 2–3 дня на протяжении 2–4 недель. Фиксировались увеличение или сохранение/уменьшение выраженности УЗ-признака. Для дальнейшего анализа отбирались те эхографические изменения, которые наблюдались у пациентов 2-й и 2-COVID подгрупп на этапе клинико-лабораторного ухудшения, у пациентов 1-й и 1-COVID – максимально выраженные, предшествовавшие стойкому клиническому улучшению и выздоровлению.

Статистический анализ. Изучение возможности УЗ-диагностики отрицательной динамики и развития осложненного варианта КДИ проводилось с использованием общепринятых для решения подобных задач протоколов и руководств: транспарентной многопараметрической модели прогнозирования индивидуального прогноза или диагноза TRIPOD, модели оценки риска систематической ошибки и применимости прогноза PROBAST [14], а также библиотеки отчетов EQUATOR [15].

Учитывая бинарный характер изменений эхографических характеристик в динамике течения КДИ, а также малый размер исследуемых подгрупп, для определения наиболее значимых УЗ-признаков ухудшения этого заболевания использовался точный критерий Фишера. Данные представлялись в виде значения уровня статистической значимости *p*. Для установления силы такого воздействия применялся метод бинарной логистической регрессии. Для построения регрессионной модели использовались установленные УЗ-маркеры тяжелого течения этой инфекции [8], применялись способы «пошагового включения» и «исключения» признаков. Оценка качества регрессионной модели осуществлялась с использованием функции правдоподобия (–2 Log правдоподобия), показателей R^2 Кокса – Снелла и критерия R^2 Нэйделкерке [16]. Оценка эффективности проводилась по общепринятым критериям с

определенением показателя площади под кривой (ППК). Статистический анализ полученной модели осуществляли на основе коэффициентов регрессии, рассчитанных для каждого фактора и константы. Проверку значимости различия коэффициентов от нуля проводили при помощи статистики Вальда, показатели считались значимыми при значении уровня $p \leq 0,05$. Внутренняя валидация разработанной регрессионной модели проводилась методом перекрестной проверки (k -fold cross-validation, $k=10$) [17]. Для каждого признака оценивали отношение шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (95% ДИ) посредством построения таблиц сопряженности, учитывая результаты регрессионного анализа [18].

Сравнительная оценка частоты стула пациентов до и после их распределения на подгруппы проводилась с использованием непараметрических методов статистического анализа (U-критерий Манна – Уитни), учитывая отличный от нормального тип распределения количественных значений показателя по критерию Шапиро – Уилка. Данные представлялись в виде среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm \sigma$). Аналогичным образом проводилась оценка сопоставимости исследуемых групп по номинальному признаку пола, по возрасту, а также по варианту этиотропной терапии на момент распределения пациентов на группы и текущего эпизода КДИ.

Статистическая обработка полученных данных выполнялась на персональном компьютере с применением стандартного пакета программ Microsoft Office Excel 2019, MedCalc Statistical Software 18.9.1, IBM SPSS Statistics 26.0.0.1 и статистического пакета RV 4.5.1. При всех расчетах результаты считались значимыми при $p < 0,05$ [16].

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Подгруппы 1 и 2 не имели статистически значимых отличий по полу ($p=1,000$) и возрасту ($p=0,7445$), а также по варианту проводимой этиотропной терапии ($p=0,2377$) и текущего эпизода КДИ ($p=0,8201$). Подгруппы 1-COVID и 2-COVID также были сопоставимы по полу ($p=0,7136$) и возрасту ($p=0,3794$), а также по варианту проводимой этиотропной терапии ($p=0,5926$) и текущего эпизода КДИ ($p=0,3997$).

Результаты анализа изменений УЗ-показателей в зависимости от динамики течения КДИ без COVID-19 с использованием точного критерия Фишера представлены в табл. 1.

Таблица 1
Сопоставление частоты отрицательной динамики ультразвуковых показателей у пациентов в подгруппах 1 и 2

Table 1
Comparison of the frequency of ultrasound signs negative dynamics in patients of the 1 and 2 subgroups

Ультразвуковые признаки	1-я подгруппа, n=13	2-я подгруппа, n=8	p
Увеличение толщины стенки толстой кишки	2 (15,4%)	5 (62,5%)	0,5552
Потеря стратификации стенки толстой кишки	2 (15,4%)	2 (25%)	0,6177
Расширение и парез толстой кишки	0 (0%)	7 (87,5%)	<0,0001
Наличие жидкости в брюшной полости	3 (23,1%)	5 (62,5%)	0,1637
Изменения параколенной клетчатки	1 (7,7%)	3 (37,5%)	0,2528
Увеличение толщины стенки тонкой кишки	0 (0%)	3 (37,5%)	0,0421

Примечания: n – количество пациентов в подгруппе; p – уровень статистической значимости; в скобках представлена относительная частота признака.

Полученные данные свидетельствуют о наибольшей значимости как признака осложненного (крайне тяжелого) течения КДИ УЗ-показателя «расширение и парез толстой кишки» ($p<0,0001$) (рис. 2A). Клинически такие изменения сопровождались уменьшением частоты стула с $3,50\pm1,20$ до $1,13\pm0,99$ ($p<0,001$) во 2-й подгруппе и наблюдались у 7 из 8 пациентов.

При построении модели бинарной логистической регрессии путем пошагового исключения УЗ-показателей отрицательной динамики КДИ ни один из них не был включен в итоговую модель. В результате применения способа пошагового включения был отобран УЗ-показатель «толщина стенки толстой кишки», чувствительность (Ч) составила 84,62%, специфичность (С) – 62,5%, ППК=0,736, ДИ=0,500–0,901, $p=0,0256$. Полученная статистическая модель обладала невысокой эффективностью и описывала 28,7% дисперсии (исходя из полученного коэффициента детерминации R^2 Найджелкерке). При валидации модели логистической регрессии получены результаты, указывающие на ее хорошую обобщающую способность (Ч=100,0%, С=75,0%, ППК=0,938). Вместе с тем все использованные для ее построения УЗ-признаки оказались статистически незначимы.

Рассчитанные показатели ОШ всех указанных выше УЗ-признаков представлены в табл. 2.

При оценке изменений УЗ-показателей в зависимости от динамики течения КДИ на фоне COVID-19 с использованием точного критерия Фишера получены результаты, представленные в табл. 3.

Статистически значимым признаком осложненного течения КДИ на фоне COVID-19 также явился признак «парез и расширение толстой кишки» ($p<0,0001$) (рис. 2B). Как и во 2-й подгруппе, во 2-COVID подгруппе эхографически регистрируемые парез и расширение толстой кишки сопровождались уменьшением частоты стула с $3,86\pm1,67$ до $1,14\pm1,52$ раза в сутки ($p<0,001$) и наблюдались в 19 из 22 случаев. Было отмечено, что увеличение толщины стенки прекращалось при появлении пареза и расширения кишки как в случае сочетания КДИ с COVID-19, так и без такового. При нарастании проявлений нарушения пассажа толстокишечного содержимого развивался парез и тонкой кишки у 3 из 8 пациентов 2-й группы, у 8 из 22 пациентов 2-COVID подгруппы (рис. 3).

Таблица 2
Показатели отношения шансов отрицательной динамики энтероколита, вызванного *Cl. difficile*, для ультразвуковых показателей у пациентов с КДИ без COVID-19
Table 2
Odds ratios of *Cl. difficile* colitis negative dynamics for ultrasound parameters in CDI patients without COVID-19

Ультразвуковые признаки	ОШ	95% ДИ	р
Увеличение толщины стенки толстой кишки	9,17	1,15–73,24	0,0367
Потеря стратификации стенки толстой кишки	1,83	0,20–16,51	0,5888
Расширение и парез толстой кишки	135,00	4,87–3744,64	0,0038
Наличие жидкости в брюшной полости	5,56	0,81–38,16	0,0811
Изменения параколпальной клетчатки	7,20	0,60–87,02	0,1205
Увеличение толщины стенки тонкой кишки	17,18	0,76–390,95	0,0745

Примечания: ОШ – отношение шансов, 95% ДИ – 95% доверительный интервал для отношения шансов, р – уровень статистической значимости.

Таблица 3

Сопоставление частоты отрицательной динамики ультразвуковых показателей у пациентов в 1-COVID и 2-COVID подгруппах

Table 3

Comparison of the frequency of ultrasound signs negative dynamics in patients of the 1-COVID and 2-COVID subgroups

Ультразвуковые признаки	1-COVID, n=11	2-COVID, n=22	p
Увеличение толщины стенки толстой кишки	4 (36,4%)	15 (68,2%)	0,1361
Потеря стратификации стенки толстой кишки	1 (9,1%)	4 (18,2%)	0,6431
Расширение и парез толстой кишки	1 (9,1%)	20 (90,9%)	<0,0001
Наличие жидкости в брюшной полости	5 (45,5%)	9 (40,9%)	1,000
Изменения параколальной клетчатки	3 (27,3%)	4 (18,2%)	0,6610
Увеличение толщины стенки тонкой кишки	0 (0%)	4 (18,2%)	0,2755

Примечания: n – количество пациентов в подгруппе; p – уровень статистической значимости; в скобках представлена относительная частота признака.

При построении модели бинарной логистической регрессии путем пошагового исключения УЗ-показателей отрицательной динамики КДИ на фоне COVID-19 на последнем шаге итераций был отобран УЗ-показатель «расширение и парез толстой кишки» ($\chi=90,9\%$, $C=90,9\%$, ППК=0,909, ДИ=0,757–0,981, $p<0,0001$). Полученная статистическая модель обладала высокой эффективностью и описывала 70,0% дисперсии,

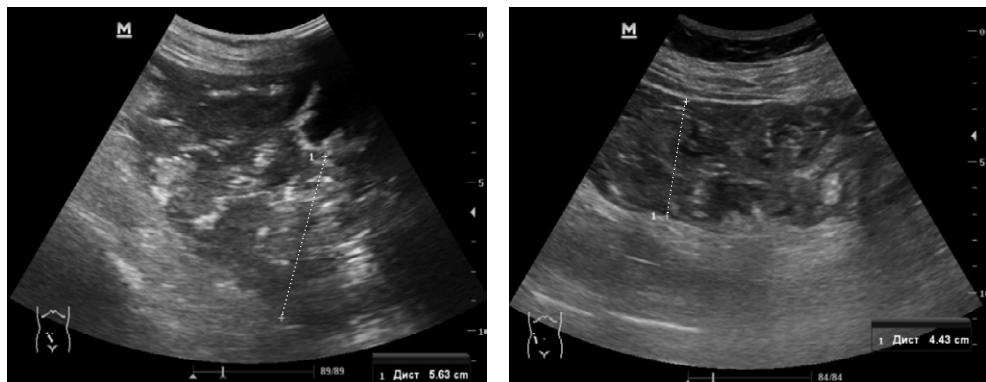
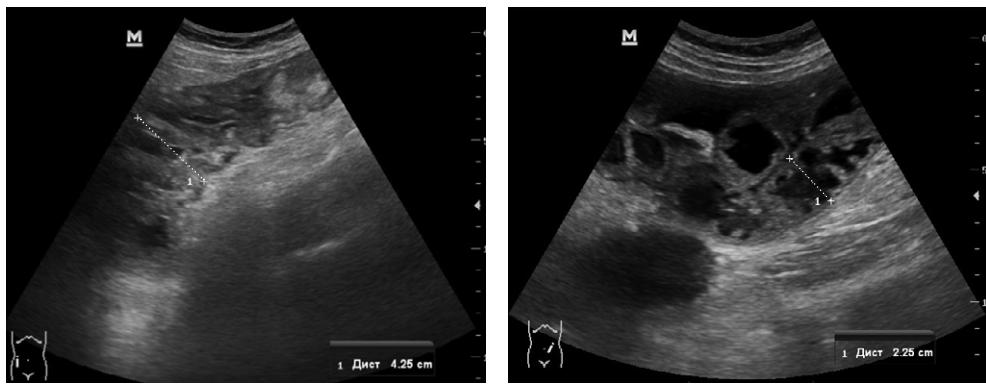


Рис. 2. А – эхограмма ободочной кишки пациентки Ф., 69 лет, с энтероколитом, вызванным *Cl. difficile*. Выполнена на 5-е сутки терапии ванкомицином 500 мг 4 раза в сутки, клинико-лабораторная динамика энтероколита отрицательная. Диаметр кишки увеличен за счет расширения просвета, составляет 56,3 мм (отмечен курсорами). В – эхограмма ободочной кишки пациентки Н., 80 лет, с энтероколитом, вызванным *Cl. difficile*, на фоне COVID-19. Выполнена на 6-е сутки терапии ванкомицином 500 мг 4 раза в сутки, клинико-лабораторная динамика энтероколита отрицательная. Диаметр кишки увеличен за счет расширения просвета, составляет 44,3 мм (отмечен курсорами), движение внутрипросветного содержимого почти отсутствует

Fig. 2. A – Echogram of the colon of patient F., 69 years old, with *Cl. difficile* colitis. It is performed on the 5th day of therapy with vancomycin 500 mg 4 times a day, clinical and laboratory dynamics of enterocolitis are negative. The colon diameter is increased due to the expansion of the lumen, it is 56.3 mm (marked by cursors). B – Echogram of the colon of patient N., 80 years old, with *Cl. difficile* colitis, in case of COVID-19. It is performed on the 6th day of therapy with vancomycin 500 mg 4 times a day, clinical and laboratory dynamics of enterocolitis are negative. The colon diameter is increased due to the expansion of the lumen, it is 44.3 mm (marked by cursors), movement of intraluminal contents is almost absent



A

B

Рис. 3. Эхограмма толстой (А) и тонкой (В) кишки пациентки Р., 64 лет, с энтероколитом, вызванным *C. difficile*. Выполнена на 5-е сутки терапии тейкопланином 200 мг 2 раза в сутки, клинико-лабораторная симптоматика отрицательной динамики энтероколита. Определяются признаки пареза кишечника: расширенные и заполненные жидкостью петли кишечника, перистальтика отсутствует, складки Керкрянга выступают в просвет тонкой кишки, приводя к появлению «симптома клавиатуры»

Fig. 3. Echogram of the colon (A) and small (B) intestine of patient R., 64 years old, with *C. difficile* colitis. It is performed on the 5th day of therapy with teicoplanin 200 mg 2 times a day, clinical and laboratory symptoms of negative enterocolitis dynamics. Signs of intestinal paresis are determined: dilated and fluid-filled bowel loops, peristalsis is absent, valves of Kerckring's folds project into the small bowel lumen, resulting in a "keyboard sign"

а также позволяла достоверно прогнозировать до 90,9% случаев отрицательной динамики и развития осложненного течения КДИ. При использовании способа пошагового включения результаты были аналогичны описанным выше. Исходя из полученных в ходе кросс-валидации данных, следует, что модель имеет хорошую обобщающую способность, наиболее статистически значимым УЗ-признаком крайне тяжелого (осложненного) течения КДИ является «расширение и парез толстой кишки» ($\chi=91,7\%$, $C=80,0\%$, $\text{ППК}=0,792$, $p=0,0019$).

Рассчитанные показатели ОШ всех указанных выше УЗ-признаков представлены в табл. 4.

Таблица 4

Показатели отношения шансов отрицательной динамики энтероколита, вызванного *C. difficile*, для ультразвуковых показателей у пациентов с КДИ на фоне COVID-19

Table 4

Odds ratios of *C. difficile* colitis negative dynamics for ultrasound parameters in CDI patients with COVID-19

Ультразвуковые признаки	ОШ	95% ДИ	р
Увеличение толщины стенки толстой кишки	3,75	0,82–17,17	0,0886
Потеря стратификации стенки толстой кишки	2,22	0,22–22,70	0,5006
Расширение и парез толстой кишки	100,00	8,06–1240,00	0,0003
Наличие жидкости в брюшной полости	0,83	0,19–3,58	0,8034
Изменения паракольпной клетчатки	0,59	0,11–3,29	0,5494
Увеличение толщины стенки тонкой кишки	5,59	0,28–113,85	0,2627

Примечания: ОШ – отношение шансов, 95% ДИ – 95% доверительный интервал для отношения шансов, р – уровень статистической значимости.

Уменьшение частоты стула отмечалось во всех случаях в 1-й подгруппе (с $3,92 \pm 1,66$ до $1,46 \pm 0,97$ эпизода; $p < 0,001$) и в 1-COVID подгруппе (с $4,18 \pm 2,18$ до $1,27 \pm 0,65$ раза в сутки ($p < 0,001$)) и сопровождалось улучшением других клинико-лабораторных показателей, что свидетельствовало о положительной динамике КДИ.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные нами результаты, демонстрирующие снижение частоты стула при клинико-лабораторном ухудшении состояния пациентов с КДИ и развитии эхографически регистрируемого расширения, а также пареза толстой кишки, представляются достаточно логичными. Именно такие изменения должны предшествовать токсической дилатации толстой кишки [19]. Предполагается, что токсический мегаколон развивается из-за воспалительного процесса, вовлекающего мышечный слой, что приводит к нарушению иннервации, изменению моторики кишечника и, как следствие, к его расширению. Кроме того, считается, что этому способствует изменение реакции толстой кишки на различные медиаторы, приводящее к нарушению сокращения гладких мышц и снижению базального давления в просвете [19, 20].

Клиническая ситуация у пациентов с КДИ, когда развивается «мнимое благополучие» по частоте стула при ухудшении общего состояния и усугублении лабораторных отклонений, была описана ранее [20]. В то же время УЗ-детализация такого состояния не известна.

Уменьшение частоты стула при ухудшении соматического статуса у данной категории пациентов является тревожным знаком в отношении развития осложненной формы энтероколита, вызванного *C. difficile*, однако, как правило, вводит в заблуждение лечащего врача, создавая иллюзию положительной динамики КДИ на фоне проводимой этиотропной терапии. Усугубление лабораторных отклонений нередко в такой ситуации ошибочно объясняют прогрессированием заболеваний гнойно-воспалительной этиологии, которые первоначально требовали применения антибиотикотерапии. Поэтому ухудшение общего состояния пациента с КДИ, вздутие живота, снижение или отсутствие перистальтических волн при аусcultации, нарушение сознания, нарастание температуры, ухудшение лабораторных показателей являются показанием для УЗ-оценки динамики состояния кишечника.

Представляется перспективным проведение более детального и объемного изучения связи эхографических характеристик кишечника с показателями прогрессирования и исхода тяжелого энтероколита, вызванного *C. difficile*.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При тяжелом течении энтероколита, вызванного *Clostridoides difficile*, рекомендуется проводить динамическое УЗИ кишечника в случае ухудшения клинико-лабораторных показателей пациента. Если при этом снижается частота стула, а по результатам УЗИ кишечника наблюдается расширение ободочной кишки и ее парез, такую ситуацию как при наличии, так и при отсутствии утолщения кишечной стенки следует рассматривать как «мнимое благополучие» по КДИ, имеющее риск неблагоприятного исхода и требующее незамедлительной этиотропной и патогенетической эскалационной терапии. Можно предполагать, что такая диагностическая информация создает предпосылки для повышения вероятности благоприятного исхода заболевания.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Marra A.R., Perencevich E.N., Nelson R.E. Incidence and Outcomes Associated With *Clostridium difficile* Infections: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2020;3(1):e1917597. Available at: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.17597>
2. Granata G., Bartoloni A., Codeluppi M. On Behalf Of The CloVid Study Group. The Burden of *Clostridioides difficile* Infection during the COVID-19 Pandemic: A Retrospective Case-Control Study in Italian Hospitals (CloVid). *J Clin Med*. 2020;9(12):3855. Available at: <https://doi.org/10.3390/jcm9123855>
3. Okafor C.M., Clogher P., Olson D. Trends in and Risk Factors for Recurrent *Clostridioides difficile* Infection, New Haven County, Connecticut, USA, 2015–2020. *Emerg Infect Dis*. 2023;29(5):877–87. Available at: <https://doi.org/10.3201/eid2905.221294>
4. Kimura T., Stanhope S., Sugitani T. Excess length of hospital stay, mortality and cost attributable to *Clostridioides* (*Clostridium*) *difficile* infection and recurrence: a nationwide analysis in Japan. *Epidemiol Infect*. 2020;148:e65. Available at: <https://doi.org/10.1017/S0950268820000606>
5. Ivashkin V., Lyashenko O., Drapkina O. Clinical Practice Guidelines of the Scientific Society for the Clinical Study of Human Microbiome, of the Russian Gastroenterological Association and the Russian Society for the Prevention of Noncommunicable Diseases on the Diagnosis and Treatment of *Clostridioides difficile* (*C. difficile*)-associated Disease in Adults. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2023;33(3):85–119. (in Russian) Available at: <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-3-85-119>
6. Nwachukwu E., Shan Y., Senthil-Kumar P. Toxic *Clostridioides* (formerly *Clostridium*) *difficile* colitis: No longer a diarrhea associated infection. *The American Journal of Surgery*, 2021;221(1):240–242. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2020.06.026>
7. Bolondi L., Ferrentino M., Trevisani F., Bernardi M., Gasbarrini G. Sonographic appearance of pseudomembranous colitis. *J Ultrasound Med*. 1985;4(9):489–92. Available at: <https://doi.org/10.7863/jum.1985.4.9.489>
8. Pimanov S., Rutskaya I. Possibilities of colon ultrasound in determining the severe course and prognosis of recurrent *Clostridioides difficile* colitis. *Medical Visualization*. 2025;29(2):39–50. (in Russian) Available at: <https://doi.org/10.24835/1607-0763-1489>
9. Rutskaya I., Pimanov S. Prediction of Recurrent *Clostridioides difficile* Infection by Ultrasound Imaging Features of the Colon. *Clinical infectology and parasitology*. 2024;13(2):141–155. (in Russian) Available at: <https://doi.org/10.34883/pi.2024.13.2.042>
10. Sartelli M., Di Bella S., McFarland L.V. 2019 update of the WSES guidelines for management of *Clostridioides* (*Clostridium*) *difficile* infection in surgical patients. *World J Emerg Surg*. 2019;14:8. Available at: <https://doi.org/10.1186/s13017-019-0228-3>
11. Pimanov S. *Ultrasonic diagnostics in gastroenterology*. Moscow: Prakticheskaya meditsina; 2016;416 p. (in Russian)
12. Rutskaya I., Pimanov S. Echographic characteristics of the colon in patients with pseudomembranous colitis in case of COVID-19. *Vestnik VGMU*. 2021;20(6):56–66. (in Russian). Available at: <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2021.6.56>
13. Nylund K., Maconi G., Hollerweger A. EFSUMB Recommendations and Guidelines for Gastrointestinal Ultrasound Part 1: Examination Techniques and Normal Findings (Long version). *Ultraschall Med*. 2017;38(03):e1–15. Available at: <https://doi.org/10.1055/s-0042-115853>
14. Collins G.S., Dhiman P., Andaur Navarro C.L. Protocol for development of a reporting guideline (TRIPOD-AI) and risk of bias tool (PROBAST-AI) for diagnostic and prognostic prediction model studies based on artificial intelligence. *BMJ Open*. 2021;11(7):e048008. Available at: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-048008>
15. Grech V., Eldawlatly A.A. STROBE, CONSORT, PRISMA, MOOSE, STARD, SPIRIT, and other guidelines – Overview and application. *Saudi J Anaesth*. 2024;18(1):137–141. Available at: https://doi.org/10.4103/sja.sja_545_23
16. Belyaev A., Mihniin A., Rogachov M. *ROC-analysis and logistic regression in MedCalc: textbook for doctors and students of higher and additional professional education system*. St. Petersburg: N.N. Petrov NMRC of Oncology. 2023;36 p. (in Russian)
17. Van Smeden M., Reitsma J.B., Riley R.D. Clinical prediction models: diagnosis versus prognosis. *J Clin Epidemiol*. 2021;132:142–145. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2021.01.009>
18. Pavlovich T., Cherevko A., Labzo S. *Risk and chance assessment in medical research: methodological recommendations*. Minsk: BGMU, 2021;20 p. (in Russian)
19. Eghbali E., Akhavi Milani A., Shirmohamadi M. CT features of toxic megacolon: A systematic review. *Radiography (Lond)*. 2021;27(2):716–720. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.radi.2020.10.019>. Epub 2020 Nov 12.
20. Desai J., Elnaggar M., Hanfy A.A. Toxic Megacolon: Background, Pathophysiology, Management Challenges and Solutions. *Clin Exp Gastroenterol*. 2020;13:203–210. Available at: <https://doi.org/10.2147/CEG.S200760>



Данилина Г.А.¹ , Данилова Т.А.¹, Минко А.Г.¹, Аджиева А.А.¹, Колобухина Л.В.¹,
Бургасова О.А.^{1,2,3}, Хлопова И.Н.¹, Поляков Н.Б.¹, Кружкова И.С.^{1,2,4}, Антипят Н.А.²,
Жуховицкий В.Г.^{1,5}

¹ Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии
имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи, Москва, Россия

² Инфекционная клиническая больница № 1, Москва, Россия

³ Российский университет дружбы народов имени Патрика Лумумбы, Москва,
Россия

⁴ Российский национальный исследовательский университет имени Н.И. Пирогова,
Москва, Россия

⁵ Российская медицинская академия непрерывного профессионального
образования (РМАНПО), Москва, Россия

Особенности микрофлоры ротоглотки у пациентов с осложненным течением тонзиллита

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Данилина Г.А. – концепция и дизайн исследования, сбор данных, экспериментальные исследования, анализ и интерпретация данных, подготовка статьи, ее критический пересмотр в части значимого интеллектуального содер-жания; Данилова Т.А. – вклад в замысел и дизайн исследования, интерпретация данных, редактирование, окончатель-ное одобрение варианта статьи для опубликования; Минко А.Г. – сбор материала для исследования, редактирование; Аджиева А.А. – сбор материала для исследования, редактирование; Колобухина Л.В. – вклад в замысел и дизайн иссле-дования; Бургасова О.А. – анализ и интерпретация данных, рецензирование, окончательное одобрение варианта статьи для опубликования; Хлопова И.Н. – сбор материала для исследования, Поляков Н.Б. – проведение экспериментальных иссле-дований; Кружкова И.С. – сбор материала для исследования; Антипят Н.А. – сбор материала для исследования, ре-дактирование; Жуховицкий В.Г. – вклад в замысел и дизайн исследования, редактирование, окончательное одобрение варианта статьи для опубликования.

Подана: 19.05.2025

Принята: 01.12.2025

Контакты: gala-dan@mail.ru

Резюме

Цель. Дать оценку качественным и количественным показателям микрофлоры рото-
глотки у взрослых пациентов с осложненным течением тонзиллита.

Материалы и методы. Проведено исследование по изучению качественных и коли-
чественных показателей микрофлоры ротоглотки у стационарных пациентов. В ис-
следование включили 31 пациента, которые были госпитализированы в отделения
ГБУЗ «Инфекционная клиническая больница № 1 Департамента здравоохранения
города Москвы» с диагнозом «острый тонзиллит, осложненный паратонзиллярным
абсцессом».

Материалом для исследования служило отделяемое ротоглотки. Бактериологиче-
ское исследование осуществлялось классическим микробиологическим методом с
использованием плотных питательных сред (5% кровяной агар, агар Эндо, желточ-
но-солевой агар, агар Сабуро).

Выделенные культуры идентифицировали с помощью масс-спектрометрии с исполь-
зованием времяпролетного масс-спектрометра ultrafleXtreme, оснащенного Nd:Yag-
лазером (355 нм) в линейном режиме.

Результаты. Исследования показали, что у подавляющего большинства пациентов с осложненным течением тонзиллита состояние слизистой ротоглотки ассоциировано с качественным и количественным составом микробиоты. У всех пациентов при объективном обследовании отмечались гиперемия слизистой ротоглотки, гипертрофия и гиперемия миндалин, гиперемия небных дужек и язычка. В мазках из ротоглотки выделено 22 вида микроорганизмов (грампозитивные формы – 96% и грамнегативные – 43,3%) в различных ассоциациях. Наиболее устойчивой облигатной ассоциацией в ротоглотке являются стрептококки группы *viridans* (100% в составе ассоциаций), лецитиназонегативные стафилококки (66,6%) и условно-патогенные нейссерии (33,3%), нормальные обитатели верхних дыхательных путей, образующие защитную биопленку. В этом исследовании было выявлено угнетение этой ассоциации на фоне лечения antimикробными препаратами. Уже на догоспитальном этапе антибактериальную терапию получали 54,8% человек, в основном с применением защищенных пенициллинов, и в стационаре все пациенты (100%) получали цефалоспорины III поколения; снижена частота выявления *Neisseria* и их количественное содержание до 10^1 – 10^3 у наблюдаемых пациентов. Установлено, что снижение массивности обсеменения ротоглотки нормальной микрофлорой (количественное и качественное) ведет к конкурентному росту условно-патогенной микрофлоры типа *Klebsiella spp.*, *P. aeruginosa*, а также грибов рода *Candida*. Данная микрофлора характеризовалась активацией, обусловленной повышением частоты выделения (50,0%), и массивностью обсеменения (до 10^3 – 10^5 КОЕ/мл), что может свидетельствовать как об активности воспалительного процесса у пациентов с острым тонзиллитом, осложненным развитием паратонзиллярного абсцесса, так и о влиянии продолжительности антибактериальной терапии на состав микрофлоры.

Ключевые слова: микробиоценоз, тонзиллит, ротоглотка, паратонзиллярный абсцесс

Danilina G.¹✉, Danilova T.¹, Minko A.¹, Adzhieva A.¹, Kolobukhina L.¹, Burgasova O.^{1,2,3}, Khlopova I.¹, Polyakov N.¹, Kruzhkova I.^{1,2,4}, Antipiat N.², Zhukhovitsky V.^{1,5}

¹ N.F. Gamaleya Federal Research Center of Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russia

² Infectious Clinical Hospital No. 1, Moscow, Russia

³ Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Moscow, Russia

⁴ Pirogov Russian National Research University, Moscow, Russia

⁵ Russian Medical Academy of Continuing Professional Education (RMANPO), Moscow, Russia

Features of Oropharyngeal Microflora in Patients with Complicated Tonsillitis

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Danilina G. – concept and design of the study, data collection, experimental studies, analysis and interpretation of data, preparation of the article, its critical revision in terms of significant intellectual content; Danilova T. – contribution to the design of the study, interpretation of data, editing, final approval of the version of the article for publication; Minko A. – collection of material for research, editing; Adzhieva A. – collection of material for research, editing; Kolobukhina L. – contribution to the design and design of the study, analysis and interpretation of data; Burgasova O. – analysis and interpretation of data, critical revision of the article in terms of significant intellectual content, final approval of the version of the article for publication; Khlopova I. – collection of material for research; Polyakov N. – experimental research; Kruzhkova I. – collection of material for research; Antipiat N. – collection of material for research, critical revision in terms of significant intellectual content; Zhukhovitsky V. – contribution to the design and design of the study, editing, final approval of the version of the article for publication.

Submitted: 19.05.2025

Accepted: 01.12.2025

Contacts: gala-dan@mail.ru

Abstract

Purpose. To assess qualitative and quantitative indicators of oropharyngeal microflora in adult patients with complicated tonsillitis.

Materials and methods. A study was conducted to study the qualitative and quantitative indicators of oropharyngeal microflora in patients. The study included 31 patients who were hospitalized in the departments of the Infectious Clinical Hospital No. 1 of the Moscow Department of Health with a diagnosis of acute tonsillitis complicated by paratonsillar abscess.

The material for the study was the oropharyngeal discharge. The bacteriological study was carried out by the classical microbiological method using dense nutrient media (5% blood agar, Endo agar, yolk-salt agar, Saburo agar). Isolated cultures were identified by time-of-flight MALDI mass spectrometer UltrafileXtreme ("Bruker daltonics") equipped with a Nd: Yag laser (355 nm) in linear mode.

Results. Studies have shown that in the vast majority of patients with complicated tonsillitis, the state of the oropharyngeal mucosa is associated with the qualitative and quantitative composition of the microbiota. In all patients, objective examination revealed hyperemia of the oropharyngeal mucosa, hypertrophy and hyperemia of the tonsils, hyperemia of the palatine arches and uvula. In oropharyngeal smears, 22 types of microorganisms were isolated (gram-positive forms – 96% and gram-negative forms – 43.3%) in various associations. The most stable obligate association in the oropharynx is streptococcus viridans (100% of the associations), lecithinazone negative staphylococci

(66.6%) and conditionally pathogenic neisseria (33.3%), normal inhabitants of the upper respiratory tract, forming a protective biofilm. This study showed inhibition of this association during antimicrobial treatment

Already at the prehospital stage, 54.8% people received antibacterial therapy, mainly using protected penicillins and in the hospital all patients (100%) received generation III cephalosporins; reduced the frequency of detection of *Neisseria* and their quantitative content to 10^1 – 10^3 in observed patients. It has been established that a decrease in oropharyngeal seeding mass by normal microflora (quantitative and qualitative) leads to a competitive growth of conditionally pathogenic microflora such as *Klebsiella* spp., *P. aeruginosa*, as well as *Candida* fungi. This microflora was characterized by activation due to an increase in the frequency of excretion (50.0%) and massive seeding (up to 10^3 – 10^5 CFU), which may indicate both the activity of the inflammatory process in patients with acute tonsillitis complicated by the development of paratonsillar abscess, and the effect of the duration of antibacterial therapy on the composition of the microflora.

Keywords: microbiocenosis, tonsillitis, oropharynx, paratonsillar abscess

■ ВВЕДЕНИЕ

Состав микрофлоры слизистых оболочек ротовой полости является индивидуальным для каждого человека. Сообщество постоянной или индигенной микрофлоры, разнообразное по своей численности и видовому составу, в норме не только не вызывает заболеваний, но и способствует осуществлению защитной, барьерной функции [1–3], в которой большое значение имеет колонизация слизистых представителями нормальной (индигенной) микрофлоры, препятствующая адгезии и размножению патогенных микроорганизмов, поступающих из внешней среды [4, 6–10]. Теория «бактериального вмешательства» утверждает, что нормальная микрофлора полости рта препятствует росту патогенов, участвуя в конкуренции за ресурсы или вырабатывая антагонистические вещества [11]. В различных биотопах человека микроорганизмы находятся в сложных ассоциациях, внутри которых осуществляются разнообразные формы их взаимоотношений [1–3]. Однако такое взаимовыгодное сосуществование может быть нарушено за счет целого ряда факторов внешней и внутренней среды, что приводит к снижению барьерной функции и возможности адгезии патогенной микрофлоры. При снижении иммунной защиты на фоне стресса, нарушения режима питания, режима труда и отдыха, сопутствующих заболеваний (например, лейкозов, гранулоцитоза, вирусных инфекций), а также внешних факторов (переохлаждение, попадание патогенной микрофлоры извне и т. д.) происходит активизация патогенных и условно-патогенных микроорганизмов, их скопление в ротовой полости и развитие патологического процесса в лимфоидных образованиях глоточного кольца [10, 11]. Возбудителями воспалительных процессов являются не только бактерии и вирусы, но и грибковая flora, которая усугубляет нарушения иммунитета как местного, так и общего характера [12]. При неадекватном лечении и снижении иммунитета может возникать гнойное воспаление, которое становится причиной возникновения паратонзиллярного абсцесса. Препаратами выбора при лечении этого состояния могут быть амоксициллин, цефалоспорины III поколения. Эти препараты обладают широким спектром антибактериального воздействия на грамположительные

и грамотрицательные микроорганизмы, включая штаммы, продуцирующие бета-лактамазы; препараты действуют бактерицидно и активны в отношении не только основных аэробных возбудителей, но и большинства бета-лактамазапродуцирующих анаэробов. В связи с широкой распространенностью пациентов с воспалительными заболеваниями верхних дыхательных путей актуальной задачей является изучение микробиоценоза ротоглотки [9, 13].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Дать оценку качественным и количественным показателям микрофлоры ротоглотки у взрослых пациентов с осложненным течением тонзиллита.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В период с сентября по декабрь 2023 г. было проведено исследование микробного пейзажа ротоглотки у госпитальных пациентов. Настоящие исследование было одобрено локальным этическим комитетом ГБУЗ «ИКБ № 1 ДЗМ» (протокол № 5 от 13.07.2023). Все пациенты подписали информированное согласие. В исследование включили 31 пациента, госпитализированных в ГБУЗ «ИКБ № 1 ДЗМ» с диагнозом «острый тонзиллит». Средний возраст обследованных составил 30,7 года (от 18 до 59 лет), из них 9 мужчин (29%) и 22 женщины (71%). Сроки госпитализации от начала заболевания варьировали от 2 до 16 дней, преимущественно пациенты были госпитализированы на 2–7-й день болезни (26 человек – 83,8%), средний день – 4,8.

Материалом для исследования служило отделяемое ротоглотки. Отбор проб исследуемого материала с миндалин и задней стенки глотки на транспортную среду Amies и углем (Aptaca, Италия) осуществлялся посредством стандартной методики с помощью стерильных сухих тампонов с вискозой. Доставка биоматериала в лабораторию проводилась в течение 2 ч с момента отбора проб. Бактериологическое исследование выполнялось в соответствии с МУК 4.2.2942-11.4.2 [14].

Проводили посев материала на плотные питательные среды (5% колумбийский кровяной агар (HiMedia, Индия), агар Эндо (НПО «Питательные среды», Россия), желточно-солевой агар (HiMedia, Индия), агар Сабуро (HiMedia, Индия). Далее тот же материал из ротоглотки засевали на 18 ч на среду обогащения Todd-Hewitt Broth (HiMedia, Индия), после чего следовал повторный посев на питательные среды с последующим микробиологическим исследованием. Выделенные культуры идентифицировали с помощью MALDI-TOF-масс-спектрометрии с использованием времепролетного масс-спектрометра ultrafleXtreme (Bruker Daltoniks GmbH, Германия), оснащенного Nd:Yag-лазером (355 нм) в линейном режиме; идентификация выполнялась с помощью платформы BioTyper [15].

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Все пациенты были госпитализированы с диагнозом «острый тонзиллит». У 25 (80,6%) наблюдалось осложненное течение заболевания: паратонзиллярный абсцесс (88,0%), средний отит (4,0%), автозный стоматит (4,0%) и обострение хронического бронхита (4,0%).

На амбулаторном этапе антибактериальную терапию получали 17 (54,8%) человек. В период стационарного лечения все пациенты (100%) получали цефтриаксон, в ряде случаев в сочетании с метронидазолом и левофлоксацином.



Установлено, что среди обследованных пациентов 8 человек (25,8%) заболели острым тонзиллитом впервые, у 23 человек (74,2%) наблюдался рецидив заболевания, из них у 11 человек – 1 раз; у 8 – 2 раза; у 1 – 3 раза; у 2 – 4 раза, у 1 – 5 раз. У 71,0% пациентов острый тонзиллит осложнился паратонзиллярным абсцессом, в 46,7% случаев потребовалось хирургическое вмешательство.

В результате бактериологического исследования было выделено 82 штамма, принадлежащих к 22 видам микроорганизмов (табл. 1). Грампозитивные кокковые формы были выявлены в 100% случаев; среди них в каждом образце были обнаружены стрептококки разных видов и в 83,3% случаев (25 человек) бактерии рода *Staphylococcus*: *S. aureus* (20%) и *S. epidermidis* (80%). В 43,3% случаев были выделены грамнегативные микроорганизмы, в основном представленные родами *Neisseria* (33,3%), *Klebsiella* (10,0%), *Pseudomonas* (10,0%). В 33,3% случаев были выделены дрожжевые грибы рода *Candida* и в 10,0% случаев – представители рода *Aspergillus*. В редких случаях высевались *Micrococcus* spp. (6,6%) и *Enterobacter* spp. (3,3%) (табл. 1). У 1 пациента был получен отрицательный результат бактериологического исследования: зафиксировано полное отсутствие роста, в связи с чем статистическая обработка полученных результатов произведена в пересчете на 30 пациентов.

При идентификации микроорганизмов рода *Streptococcus* было установлено, что все штаммы принадлежали к стрептококкам группы *viridans* (альфа- и гамма-гемолитические стрептококки): *S. salivarius* (63,3%), *S. mitis* (10,0%), *S. parasanguinus* (10,0%), *S. salivarium* (6,7%), *S. peroris* (3,3%), *S. pneumoniae* (6,7%).

Кроме нормальной орофарингеальной флоры были выявлены и потенциально опасные бактериальные возбудители (*S. aureus*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, грибы рода *Candida* и *Aspergillus* spp.) в больших количествах. Эта транзиторная микрофлора обнаружена у 50,0% обследованных. В норме представители непостоянной (транзиторной) микрофлоры зева обнаруживаются, как правило, в незначительных количествах в течение непродолжительного времени. В настоящем исследовании они выявлялись в большинстве случаев в высоком титре, что может свидетельствовать

Таблица 1
Микробный пейзаж ротовоглотки при осложненном течении тонзиллита

Table 1

Microbial landscape of the oropharynx under complicated course of tonsillitis

Название микроорганизмов	Количество выделенных штаммов		Количественное содержание (КОЕ/мл)	
	Абс.	%	Пациенты с лакунарной ангиной	Здоровые [источник]
<i>Streptococcus</i> spp. (α- и γ-гемолитический)	30	100	10^1 – 10^3	10^3 – 10^5 [7, 19] 10^5 – 10^8 [11]
<i>S. epidermidis</i>	20	66,6	10^1 – 10^2	10^1 – 10^4 [11]
<i>S. aureus</i>	5	16,7	10^1 – 10^3	
<i>Neisseria</i> spp.	10	33,3	10^1 – 10^3	10^3 – 10^5 [7, 19] 10^2 – 10^5 [11]
<i>Klebsiella</i> spp.	3	10	10^1 – 10^3	
<i>P. aeruginosa</i>	3	10	10^1 – 10^5	
<i>C. albicans</i>	10	33,3	10^1 – 10^3	
<i>Micrococcus</i> spp.	2	6,6	10^1 – 10^2	
<i>Enterobacter</i> spp.	1	3,3	10^2	

о колонизации и возможной этиопатогенетической роли в рамках рассматриваемых процессов.

Несвойственные биотопу транзиторные микроорганизмы были представлены грамотрицательными возбудителями *Klebsiella* spp. и *P. aeruginosa*. Эта микрофлора характеризовалась активацией, обусловленной как повышением частоты выделения (50,0%), так и массивностью обсеменения до 10^3 – 10^5 КОЕ, в том числе и за счет дрожжевых грибов рода *Candida*. У 3 пациентов в ротоглотке обнаружены грибы *Aspergillus*, которые способны колонизировать дыхательные пути, оставаясь постоянным источником аллергенов [16, 17].

Следует отметить, что у 100% пациентов были выявлены ассоциации бактерий различных родов: двухкомпонентные ассоциации были определены у 6 обследованных (20,0%), трехкомпонентные – у 22 (73,3%), четырехкомпонентные – у 2 (6,7%). Наиболее часто в ассоциациях встречались альфа- и гамма-гемолитические стрептококки в сочетании с нейссериями и лецитиназонегативными стафилококками (табл. 2).

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Острый тонзиллит является самым распространенным заболеванием в мире, а боль в горле, в свою очередь, – самой частой жалобой при обращении за медицинской помощью. Это полиэтиологичная микробная инфекция, в основе патогенеза которой лежит колонизация ротоглотки ассоциациями микроорганизмов, находящимися в постоянном динамическом взаимодействии, нарушения которого приводят к развитию патологического процесса [7, 11, 18]. Качественный и количественный состав микробного пейзажа полости ротоглотки достаточно стабилен и варьирует в ограниченных пределах [9, 19]. Дисбактериоз полости ротоглотки усугубляет тяжесть и ухудшает прогноз течения заболевания, а успешное устранение дисбиотических нарушений улучшает результаты лечения [9]. Кроме того, не следует забывать и о возможной роли в развитии тонзиллярной патологии индигенной микрофлоры, колонизирующей миндалины [7, 19]. Результаты исследования показали, что микрофлора ротоглотки в 97,0% случаев представлена ассоциацией облигатных микроорганизмов: альфа- и гамма-гемолитическим стрептококком, условно-патогенными лецитиназонегативными стафилококками (66,6%), нейссериями (33,3%). По данным литературы [5, 19], у здоровых лиц в ротоглотке процент выявления нейссерий и стафилококков выше, чем в нашем исследовании (табл. 2).

Видовое разнообразие бактерий рода *Streptococcus* было представлено главным образом стрептококками-сапрофитами группы *viridans* (альфа- и гамма-гемолитические стрептококки). Это слабопатогенные микроорганизмы, которые являются важным компонентом нормальной микрофлоры полости ротоглотки, однако при снижении напряженности иммунитета они способны вызывать воспалительные процессы.

Попытка установить связь осложненного течения острого тонзиллита с наличием *Streptococcus* *ryogenes* (стрептококка группы А – СГА), обладающих β -гемолитической активностью, оказалась безуспешной, так как ни в одном случае нами не были выделены *S. ryogenes*.

Вероятно, это явилось результатом применения антибиотиков, к которым данный возбудитель весьма чувствителен, поскольку отбору проб биоматериала из зева всегда предшествовал прием антимикробных препаратов. Анализ показал, что 54,8% обследованных пациентов получали антибактериальную терапию уже на

Таблица 2**Ассоциации микроорганизмов в ротоглотке при осложненном течении тонзиллита****Table 2****Associations of microorganisms in the oropharynx under complicated course of tonsillitis**

Вид микроорганизма			Streptococcus группы viridans	Neisseria spp.	Staphylococcus epidermidis	S. aureus	Грибы рода Candida	Klebsiella pneumoniae	Pseudomonas aeruginosa	Enterobacter	Micrococcus
	abs	%									
2 культуры	6	20	+				+				
			+				+				
			+	+							
			+	+							
			+				+				
			+								
3 культуры	22	73,3	+	+	+						
			+			+	+				
			+	+	+	+					
			+	+			+				
			+	+	+				+		
			+				+				
			+						+		
			+							+	
			+								+
			+								
			+								
			+								
			+								
			+								
			+								
			+								
			+								
4 и более культуры	2	6,7	+	+	+		+				
Итого	30		29	10	20	5	10	3	3	1	2

догоспитальном этапе, из них 80,0% принимали амоксикилав, 20% – азитромицин. Этим же обстоятельством, вероятно, можно объяснить и полное отсутствие бактериального роста при обследовании 1 вышеупомянутого пациента. Полученные данные указывают на то, что узконаправленная терапия с целью элиминации СГА,

воздействуя на индигенную микрофлору, может снижать уровень ее колонизации и, таким образом, давать селективное преимущество резистентным условно-патогенным бактериям типа *Klebsiella spp.*, *P. aeruginosa*, а также дрожжевым грибам рода *Candida*. В результате это может способствовать колонизации слизистых ротоглотки полирезистентными условно-патогенными бактериями и снижать эффективность терапии бета-лактамовыми антибиотиками.

Наиболее устойчивым компонентом облигатной ассоциации в ротоглотке служит альфа-гемолитический стрептококк и нейссерии, образующие защитную биопленку. Однако в нашем исследовании в 30,0% случаев выявлено угнетение этой ассоциации: снижена частота выявления нейссерий и их количественное содержание у наблюдавшихся пациентов до 10^1 – 10^3 (табл. 1). Известно, что нормальные количественные значения стрептококка и нейссерий на слизистых оболочках ротоглотки большинства людей составляют 10^3 – 10^5 КОЕ/мл [7, 19].

По данным Pathak (2021), постоянная (индигенная) микрофлора данного биотопа в норме в основном представлена альфа- и гамма-гемолитическими стрептококками (10^5 – 10^8 КОЕ) и нейссериями (10^2 – 10^5 КОЕ). Добавочную группу также составляют коагулазонегативные стафилококки, выделяемые у 26,9–46,2% здоровых лиц в количестве 10^1 – 10^4 КОЕ/мл.

Глубокие дисбиотические нарушения, обнаруженные у 54,8% пациентов, были связаны с наличием в ротоглотке золотистого стафилококка, клебсиеллы, энтеробактерий, псевдомонады, микрококков, грибов в диагностических титрах.

Полученные результаты подтверждают предположение некоторых авторов [20, 21] о том, что при увеличении разнообразия в микробиоме у пациентов отмечается менее выраженная патология, в то время как при развитии дисбиоза значительно усиливается тяжесть течения патологического процесса [19].

Установлено, что состояние слизистой ротоглотки у пациентов с острым тонзиллитом прямо зависит от состава микробиоты. По нашим данным, снижение массивности обсеменения ротоглотки нормальной микрофлорой (количественное и качественное) ведет к конкурентному росту условно-патогенных бактерий, что говорит о тяжести воспалительного процесса у пациентов с осложненным течением острого тонзиллита.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Установлено, что микрофлора ротоглотки в 97,0% случаев представлена ассоциацией облигатных микроорганизмов: альфа- и гамма-гемолитическим стрептококком (100%), условно-патогенными коагулазонегативными стафилококками (66,6%), нейссериями (33,3%). Выраженные воспалительные изменения у пациентов с острым тонзиллитом протекали на фоне нарушения микробиоценоза слизистой ротоглотки и характеризовались: угнетением ассоциации облигатных бактерий (качественным и количественным); активацией транзиторной группы микроорганизмов *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, дрожжевых грибов рода *Candida* и *Aspergillus spp.*. В стратегиях этиотропной терапии у этой группы пациентов применение антибактериальных препаратов должно быть строго обосновано.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Proctor DM, Relman DA. The Landscape Ecology and Microbiota of the Human Nose, Mouth, and Throat. *Cell Host and Microbe*. 2017;21(4):421–432. doi: 10.1016/j.chom.2017.03.011
2. Li N, Ma WT, Pang M, Fan QL, Hua JL. The Commensal Microbiota and Viral Infection. *Frontiers in Immunology*. 2019;10:1551 doi: 10.3389/fimmu.2019.01551
3. Mukherjee S, Mitra R, Maitra A, Gupta S, Kumaran S, Chakrabortty A, Majumder PP. Sebum and hydration levels in specific regions of human face significantly predict the nature and diversity of facial skin microbiome. *Scientific Reports*. 2016;6:36062. doi: 10.1038/srep36062
4. Finley CR, Chan DS, Garrison S, Korownyk C, Kolber MR, Campbell S, et al. What are the most common conditions in primary care? Systematic review. *Canadian Family Physician*. 2018;64(11):832–840. PMCID: PMC6234945 PMID: 30429181
5. Borisov OY, Gurov AV, Gadua NT, et al. The microbiocenosis of the palatal tonsils in the practically healthy people. *Vestn Otorinolaringol*. 2018;83(5):31–35. PMID: 30412172. doi: 10.17116/otorino20188305131. (in Russian)
6. Ovchinnikov AYu, Miroshnichenko NA, Nikolaeva YuO. Sore throat. Recent trends in treatment. *Vestnik otorinolaringologii*. 2020;85(4):35–39. doi: 10.17116/otorino20208504135. (in Russian)
7. Bondarenko O.V., Tokmakova S.I., Shestun K. B., Kiseleva K.A. The state of microbiocenosis in patients with various diseases of the oral mucosa. *J. Problems of dentistry*. 2014;5:225–232. doi: 10.18481/2077-7566-2014-0-5-12-14. (in Russian)
8. Petrushank T.A., Ilenko N.V. Screening assessment of colonization resistance of the oral mucosa of HIV-infected people. *Young scientist*. 2013;11:222–225. Available at: <https://moluch.ru/archive/58/8163/>. (in Russian)
9. Paltieva G.A., Ramazanova A.K. Characteristics of the oropharyngeal microflora in various acute respiratory viral infections in people with chronic tonsillitis. *Young scientist*. 2019;22(260):239–243. doi: 10.15789/2220-7619-2015-3-225-232. (in Russian)
10. Gurov AV, Yushkina MA, Muzhichkova AV. Microbiocenosis-regulating therapy of inflammatory pathology of the oropharynx. *Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2021;86(6):51–56. doi: 10.17116/otorino20218606151/ (in Russian)
11. Pathak JL, Yan Y, Zhang Q, Wang L, Ge L. The role of oral microbiome in respiratory health and diseases. *Respir. Med.* 2021;185:106475. doi: 10.1016/j.rmed.2021.106475
12. Xiao J, Fiscella KA, Gill SR. Oral microbiome: possible harbinger for children's health. *Oral Sci.* 2020;12(1):12. doi: 10.1038/s41368-020-0082-x
13. Angotoeva I.B., Magomedova M.M. Analysis of the microbiota from the surface of the tonsils in patients with laryngopharyngeal reflux. *Rossiskaya otorinolaringologiya*. 2022;21(1):8–15. doi: 10.18692/1810-4800-2022-2-8-15. (in Russian)
14. MG 4.2.2942-11. 4.2. Control Methods. Biological and Microbiological Factors. Methods of Sanitary and Bacteriological Studies of Environmental Objects, Air, and Sterility Monitoring in Healthcare Facilities. Guidelines (approved by Rosпотребнадзор on July 15, 2011) (in Russian)
15. Polyakov N.B., Karpov D.S., Zubasheva M.V., et al. Identification of the Clinical isolate CCGC 19/16 as *Bacillus cytotoxicus*. *Mol.Biol.* 2024;58:1089–1100.
16. Xasanov S.A., Muxrimova Sh.Z. Peculiarities of the palatine tonsil microflora in preschool children with chronic tonsillitis. *A young scientist*. 2016;25(129):163–167. Available at: <https://moluch.ru/archive/129/29740/>. (in Russian)
17. Wei Y, Yu W, Zhang Z, Liu S, Xue J, Wu C, Gao Z and Guo S (2024) Comparative analysis of oropharyngeal microbiota in healthcare workers post-COVID-19. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 14:1347345. doi: 10.3389/fcimb.2024.1347345
18. Jensen A.B., Fago-Olsen H., Soversen C.H., Kilian V. Molecular mapping to species level of the tonsillar crypt microbiota associated with health and recurrent tonsillitis. *PLOS One*. 2013;8(2):56418. doi: 10.1371/journal.pone/0056418
19. Feklisova L.V., Meskina E.R., Galkina L.A., et al. Modern approaches to correction of oropharyngeal microbiocenosis. *Lvrach*. 2009;11(25):12–15. Available at: <https://www.lvrach.ru/2009/10/10870345>. (in Russian)
20. Baker JL, Boi B, Agnello M, Shi W, Xuesong He. Ecology of the Oral Microbiome: Beyond Bacteria. *Trends Microbiol.* 2017 May;25(5):362–374. doi: 10.1016/j.tim.2016.12.012
21. Kleinstein S.E., Nelson K.E., Freire M. Inflammatory networks linking oral microbiome with systemic health and disease. *J. Dent. Res.* 2020;99(10):1131–1139. doi: 10.1177/0022034520926126



Safana Bashar Sharhan✉, Bassad Al-Aboody
College of Science, University of Thi-Qar, Thi-Qar, Iraq

Microscopic and Molecular Detection of *Cystoisospora* spp. Among Patients with Gastro-Intestinal Disorders in Thi-Qar, Iraq

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Safana Bashar Sharhan – conceptualization, data curation, investigation, methodology, project administration, resources, software, validation, writing (original draft and review & editing); Bassad Al-Aboody – conceptualization, investigation, methodology, supervision, validation, visualization, writing (original draft and review & editing).

Submitted: 24.03.2025

Accepted: 01.12.2025

Contacts: safana.bashar@utq.edu.iq

Abstract

Introduction. *Cystoisospora* spp. is gastrointestinal parasite that causes *Cystoisosporiasis*, one of the causes of gastro-intestinal disorders in humans. The parasite is distributed globally, and children are more at risk of infection than adults.

Purpose. This study aimed to detection the prevalence of *Cystoisospora* spp. in stool samples of gastro-intestinal disorders patients.

Materials and methods. 500 stool samples were collected from patients with gastro-intestinal disorders who have referred to Bint Al-Huda Hospital Teaching, Muhammad Al-Moussawi Hospital, AL-Hussein Teaching Hospital and general AL-Nasiriyah Teaching Hospital / Thi-Qar province from January / 2024 to January / 2025, with different ages for examined by microscopic examination and Nested PCR technique.

Results. The percentage of positive samples *Cystoisospora* spp. by microscopic examination was 3.2% and negative samples was 96.8%. The rate infected patients among females were 3.97% higher than the males were 2.02%, the highest infected patients found 3.95% in Urban area and lowest infected patients found 1.75% in Rural area. According to age group the highest infected patients was 3.94% in age group less than 1–10 years and lowest infected patients found 1.92% in age group 31–40 years and a not-infection recorded in both 51–60 and 61–70 (0.0%), while results of Nested PCR from 46 sample were positive in 15 samples with percentage 32.60% and 31 negative samples with percentage of 67.39%.

Conclusion. There is a relatively high rate of *Cystoisospora* spp. infection among children in Thi-Qar province. *Cystoisospora* spp. is one of the causes of sever diarrhea through oocyst stage.

Keywords: *Cystoisospora* spp., PCR, protozoa, *Cystoisosporiasis*, diarrheal diseases

Сафана Б. Шархан ✉, Бассад Аль-Абуди
Университет Ти-Кар, Ти-Кар, Ирак

Микроскопическое и молекулярное выявление *Cystoisospora* spp. у пациентов с желудочно- кишечными заболеваниями в Ти-Каре, Ирак

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Сафана Б. Шархан – концептуализация, сбор данных, исследование, методология, администрирование проекта, ресурсы, программное обеспечение, валидация, написание (черновик, рецензирование и редактирование);
Бассад Аль-Абуди – концептуализация, исследование, методология, руководство, валидация, визуализация, написание (черновик, рецензирование и редактирование).

Подана: 24.03.2025

Принята: 01.12.2025

Контакты: safana.bashar@utq.edu.iq

Резюме

Введение. *Cystoisospora* spp. – это желудочно-кишечный паразит, вызывающий цистоизоспороз, одну из причин желудочно-кишечных заболеваний у человека. Паразит распространен по всему миру. Дети подвержены большему риску заражения, чем взрослые.

Цель. Определение распространенности *Cystoisospora* spp. в образцах кала пациентов с желудочно-кишечными заболеваниями.

Материалы и методы. Было собрано 500 образцов кала у пациентов с желудочно-кишечными заболеваниями, обратившихся в учебную больницу Бинт Аль-Худа, больницу Мухаммада Аль-Муссави, учебную больницу Аль-Хусейна и общую учебную больницу Аль-Насирия в провинции Ти-Кар с января 2024 г. по январь 2025 г. Образцы были взяты у пациентов разного возраста для микроскопического исследования и метода вложенной ПЦР.

Результаты. Процент положительных образцов *Cystoisospora* spp. при микроскопическом исследовании составил 3,2%, а отрицательных – 96,8%. Частота инфицирования среди женщин была выше (3,97%), чем среди мужчин (2,02%). Наибольшее количество инфицированных пациентов (3,95%) было выявлено в городской местности, наименьшее – в сельской (1,75%). В зависимости от возрастной группы наибольшее количество инфицированных пациентов (3,94%) было выявлено в возрастной группе 1–10 лет, наименьшее – в возрастной группе 31–40 лет (1,92%). Отсутствие инфекции зарегистрировано как у лиц 51–60 лет, так и у лиц 61–70 лет (0,0%). Результаты вложенной ПЦР из 46 образцов были положительными в 15 (32,60%) случаях и отрицательными – в 31 (67,39%).

Заключение. Относительно высокий уровень инфицирования *Cystoisospora* spp. наблюдается среди детей в провинции Ти-Кар. *Cystoisospora* spp. является одной из причин тяжелой диареи на стадии ооцисты.

Ключевые слова: *Cystoisospora* spp., ПЦР, простейшие, цистоизоспороз, диарейные заболевания

■ INTRODUCTION

Intestinal parasitic infections (IPIs) are a serious public health problem in developing countries [1]. Numerous parasites, including protozoa (e.g., *Entamoeba histolytica*, *Giardia intestinalis*, *Cryptosporidium* spp. and *Cystoisospora belli*) and helminths (e.g., *Ascaris lumbricoides*, *Trichuris trichiura*, *Necator americanus*, *Hymenolepis nana*, and *Ancylostoma duodenale*), can cause gastrointestinal infections [2]. The burden of IPIs is estimated approximately 3.5 billion people worldwide [3]. Socioeconomic status is the key factor associated with prevalence of IPIs, with the observation that the higher prevalence of intestinal parasitic infections is due to a low socioeconomic status, consequently leading to poor hygiene and sanitation practices [4]. Intestinal parasitic infections are closely related to poverty, unsafe drinking water, hygiene and poor sanitation, with symptoms including diarrhea, anemia, malabsorption, weight loss, dyspepsia, abdominal pain, growth retardation [5]. *Cystoisospora belli* is a coccidian parasite commonly associated with enteric infections in immunocompromised individuals [6]. Immunocompetent individuals find it unpathological or asymptomatic, which prevents them from recognizing that they have the disease [7]. *Cystoisospora* spp. formerly known as *Isospora* spp. is an intracellular obligate protozoan parasite that primarily inhabits the intestines of its hosts, leading to significant gastrointestinal disturbances, it is known to cause acute to severe diarrhea in humans [8]. *Cystoisospora* spp. infection, commonly referred to as cystoisosporiasis, holds significance as a causative agent of diarrhea, particularly prevalent in tropical regions [9]. *Cystoisospora belli* infection occurs by ingestion of water or food contaminated with oocysts [10]. Developmental stages of *Cystoisospora* spp. comprise asexual multiplication, sexual reproduction, and sporogony. Definite diagnosis of cystoisosporiasis relies on identification of characteristic oocysts in stool or intestinal content. Oocysts of *Cystoisospora belli* can be seen by direct smear of duodenal content or the acid-fast staining procedure [11].

■ MATERIALS AND METHODS

Samples collection

A total of 500 stool samples were collected from patients with gastro-intestinal disorders who have referred to Bint Al-Huda Hospital Teaching, Muhammad Al-Moussawi Hospital, AL-Hussein Teaching Hospital and general AL-Nasiriyah Teaching Hospital / Thi-Qar province from January / 2024 to January / 2025, the ages were ranged from 13 day – 70 years, 198 were males and 302 were females. Fecal samples were collected by using a sterile containers and then transported in to the laboratory College of Science at the laboratory the fecal samples were divided into two portion the first portion was for the microscopic examination of parasites while the second portion stored directly at -20 °C for molecular analysis by Nested PCR [12].

Microscopic examination

Modified acid-fast staining technique (MZN)

The method was done according to [13] as following:

1. An appropriate amount of stool was taken to make a swab by mixing it with a few drops of water using a stick and sticking it on the slide.
2. It was immersed in carbolfushin dye for five minutes and the slide was heated by burner for a few seconds until the carbolfushin evaporates.

3. The slide was washed by drop water to remove the rest of the dye.
4. The slide was immersed in rubbing alcohol for one to three minutes.
5. The slide was washed again by drop water to remove the alcohol.
6. Finally the slide was immersed in methylene blue for one minute, and the slide is washed with water to remove the methylene blue. Airs dry the slide.
7. The slide was examined with a lens 40X and then 100X to identify *Cystoisospora* spp. Oocysts that appear dark pink or purple. And when using the 100X lens, special oil must be used for it.

Molecular diagnosis

The identity of *Cystoisospora* spp. was confirmed, after morphological characterization, genetically by Nested PCR using two sets of *Cystoisospora* spp. PCR primers were designed in this study for detection *Cystoisospora* spp. based on small subunit ribosomal gene (SSU rRNA) were designed in this study using NCBI-Genbank sequence and primer 3 plus design. These primers were provided from Scientific Researcher Co. Ltd, Iraq as follows (Table 1).

Genomic DNA from stool samples of patients with gastro-intestinal disorders were extracted by using Presto™ Stool DNA Extraction Kit, Korea, and done according to company instructions.

Nested PCR thermocycler conditions by using conventional PCR thermocycler system as follows: Initial denaturation 95 °C for 5 min and 35 cycles of 30 sec at 95 °C, 30 sec at 58 °C and 2 min at 72 °C followed by 5 min final extension at 72 °C. PCR product was electrophoresed on 1.5% agarose gel and visualized by UV.

Sequencing and phylogenetic analysis

Multiple sequence alignment analysis of *Cystoisospora* spp. isolate based on small subunit ribosomal RNA gene that aligned with NCBI-Genbank submitted related *Cystoisospora* spp. isolates. The multiple alignment analysis was constructed using ClustalW alignment tool in (MEGA 11.0.13 version). Phylogenetic tree analysis of *Cystoisospora* spp. isolate based on small subunit ribosomal RNA gene that used for genetic species identification. The phylogenetic tree was constructed using Neighbor-Joining method and the evolutionary distances were computed using the Maximum Composite Likelihood method in (MEGA 11.0.13 version).

Statistical analysis

The data of the current study was analysed by SPSS version 26, based in using Chi-Square for independent and Odds ratio at $p < 0.05$ [14].

Table 1
PCR primers were designed in this study for detection *Cystoisospora* spp.

Primers	Sequence 5'-3'		Product size	Genbank Reference code
Isospora spp. Inner PCR primer	F	ATCTAAGGAAGGCAGCAGGC	747bp	PP660175.1
	R	ACCCCTCCGCCAATTCTTT		
Isospora spp. Outer Nested PCR primer	F	GTAGTTGGATTCTGTGGGGT	611bp	PP660175.1
	R	TGTCAATCCTCCATGCTGG		

■ RESULTS

Infected and non-infected patients with *Cystoisospora* spp. by modified acid-fast staining technique (MZN)

Percentage of infected and non-infected patients with *Cystoisospora* spp. by Modified Acid-Fast staining technique (MZN). The result of examination 500 patient stool samples with gastro-intestinal disorders examined by Modified Acid-Fast staining technique using light microscope. The percentage of infected patients which were 16 positive samples with percentage 3.2% and 484 negative samples, with the percentage was 96.8%. As showed in figure 1.

Distribution of the infected patients with *Cystoisospora* spp., according to sex by modified acid-fast staining technique

The current results was recorded a significant difference at p. value <0.05, in the distributed of *Cystoisospora* spp. according to sex, where the infection rates are 3.97% and 2.02% among females and males respectively (Table 2).

Distribution of *Cystoisospora* spp. according to residency by modified acid-fast staining technique

The current results were showed a significant difference at p<0.05, in the distributed of *Cystoisospora* spp. according to residency, was investigated the high infected patients was in urban residence 3.95%, while in the rural residence 1.75% (Table 3).

Table 2
Distribution of the infected patients with *Cystoisospora* spp. according to sex by modified acid-fast staining technique

Sex	Infected patients		Total No. of examined
	No.	%	
Female	12	3.97	302
Male	4	2.02	198
Total	16	3.20	500

Tab χ^2 =3.84 Cal χ^2 =4.00 DF=1 p. value 0.046

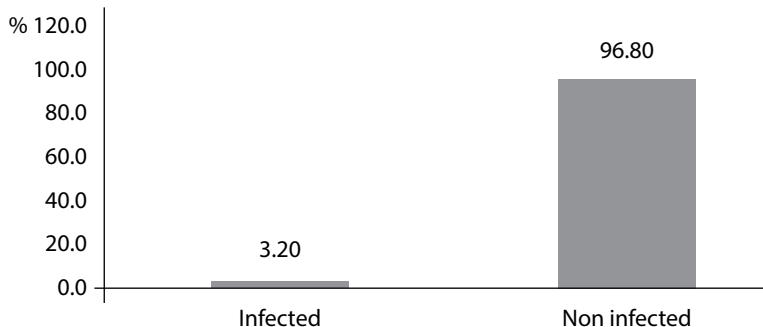


Fig. 1. The percentage of infected and non-infected patients with *Cystoisospora* spp. by modified acid-fast staining technique

Table 3**Distribution of patients infected with *Cystoisospora* spp. according to residency Direct smear**

Residency	Infected Patients		Total No. of Examined
	No.	%	
Urban	13	3.95	329
Rural	3	1.75	171
Total	16	3.20	500

Tab χ^2 =3.84 Cal χ^2 =6.25 DF=1 p. value 0.275**Distribution of *Cystoisospora* spp. according to age groups by modified acid-fast staining technique**

The current results were recorded a significant difference at p. value <0.05, in the distributed of *Cystoisospora* spp. according to age groups, was noted the highest infected patients in the age group <10 years – 3.94%, then in the age group 11–20 – 3.80%, while the lowest infection in the age group 31–40 – 1.92%, in addition, a not-infection recorded in both age groups 51–60 – 61–70 – 0.0% (Table 4).

Percentage of infected and non-infected patients with *Cystoisospora* spp. by nested PCR

The current study included examination of 46 sample which were 16 positive samples and 30 negative samples by Nested PCR, the results showed percentage of infected patients which were 15 positive samples with percentage 32.60% and 31 negative samples, the percentage 67.39%, as shown in figure 2 and 3.

Comparison between positive microscopic examination and nested PCR method to diagnostic *Cystoisospora* spp. in stool samples

The current results were recorded a significant difference at p. value <0.05, according to identification of *Cystoisospora* spp. by both microscopic and PCR, while, recorded a non-significant difference between two technique in diagnosis of *Cystoisospora* spp., as in table 5. The results showed that 16 samples of *Cystoisospora* spp. that were examined by microscopy were positive, as well as examination by PCR technology. The results

Table 4**Distribution of *Cystoisospora* spp. according to age group by modified acid-fast staining technique**

Age groups	Infected patients		Total No. of examined
	No.	%	
<10 years	8	3.94	203
11–20	4	3.80	105
21–30	2	3.50	57
31–40	1	1.92	52
41–50	1	2.27	44
51–60	0	0.0	21
61–70	0	0.0	18
Total	16	3.2	500

Tab χ^2 =9.49 Cal χ^2 =10.8 DF=4 p. value 0.028

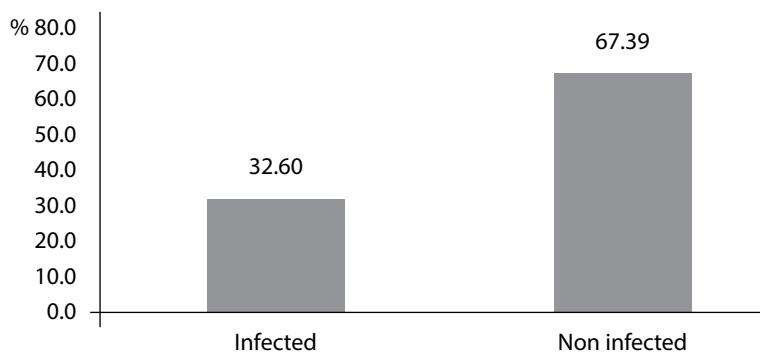


Fig. 2. The percentage of infected and non- infected patients with *Cystoisospora* spp. by using Nested PCR

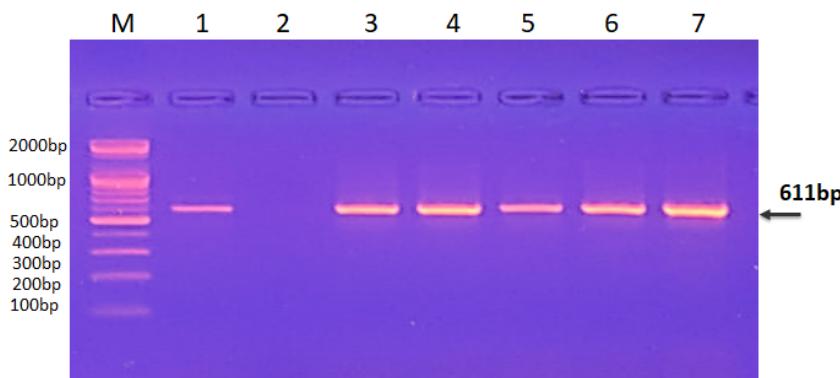


Fig. 3. Agarose gel electrophoresis image that showed the Nested PCR product analysis of small subunit ribosomal RNA gene in *Cystoisospora* spp. from Human stool samples. Where M: marker 2000-100bp and Lane 1-7 show some positive *Cystoisospora* spp. at 611bp PCR product

of 14 (87.5%) were positive and 2 samples (12.5%) were negative, and 30 samples that were examined by PCR method the results of 1 (3.33%) were positive and 29 (96.6%) were negative (Table 5).

Table 5
Comparison between positive microscopic examination and nested PCR method to diagnostic *Cystoisospora* spp.in stool samples

No. of sample	Microscopic examination				PCR examination			
	Positive		Negative		Positive		Negative	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
16	16	100	0	0.0	14	87.5	2	12.5
30	0	0	30	100.0	1	3.33	29	96.6
46	16	34.78	30	65.21	15	32.6	31	67.39
	p. value <0.001				p. value <0.001			
	p. value 0.369							

Phylogenetic tree analysis of the *Cystoisospora* spp.

The phylogenetic tree analysis of *Cystoisospora* spp. was investigating the genetic species typing and genetic variation between local *Cystoisospora* spp. five isolates and NCBI-Genbank submitted global related *Cystoisospora* spp. isolates, utilizing the small subunit ribosomal RNA (SSU rRNA) gene sequences. The phylogenetic tree was constructed using the Neighbor-Joining method, and evolutionary distances were calculated using the Maximum Composite Likelihood approach. Multiple sequence alignment revealed high sequence similarity in the SSU rRNA gene across the aligned *Cystoisospora* isolates, with only a few nucleotide substitutions observed. The phylogenetic tree analysis showed that the local *Cystoisospora* spp. isolates (IQN.1 to IQN.5) were closely related to the NCBI-BLAST *Cystoisospora bellii* reference isolate, with genetic variation ranging from 0.19% to 0.39% and sequence identity of 99.61% to 99.81%. The close phylogenetic relationship between the local *Cystoisospora* spp. isolates and the *Cystoisospora bellii* reference sequence suggests that the local isolates belong to the *Cystoisospora bellii* species (Table 6 and Figures 4, 5).

Species/Abbrv	1. <i>Isospora</i> sp. IQN.1	2. <i>Isospora</i> sp. IQN.2	3. <i>Isospora</i> sp. IQN.3	4. <i>Isospora</i> sp. IQN.4	5. <i>Isospora</i> sp. IQN.5	6. KT184363.1 <i>Isospora canis</i>	7. JX025649.1 <i>Isospora bellii</i>	8. AF080612.1 <i>Isospora robini</i>	9. MK530653.1 <i>Isospora coronoidae</i>
	A A G G C T G A A A C T T A A G G A A T T G A C G G G A A G G G C A C C A C C A G G C G T G G A	A A G G C T G A A A C T T A A G G A A T T G A C G G G A A G G G C A C C A C C A G G C G T G G A	A A G G C T G A A A C T T A A G G A A T T G A C G G G A A G G G C A C C A C C A G G C G T G G A	A A G G C T G A A A C T T A A G G A A T T G A C G G G A A G G G C A C C A C C A G G C G T G G A	A A G G C T G A A A C T T A A G G A A T T G A C G G G A A G G G C A C C A C C A G G C G T G G A	A A G G C T G A A A C T T A A G G A A T T G A C G G G A A G G G C A C C A C C A G G C G T G G A	A A G G C T G A A A C T T A A G G A A T T G A C G G G A A G G G C A C C A C C A G G C G T G G A	A A G G C T G A A A C T T A A G G A A T T G A C G G G A A G G G C A C C A C C A G G C G T G G A	A A G G C T G A A A C T T A A G G A A T T G A C G G G A A G G G C A C C A C C A G G C G T G G A
	A G A A A A T T A G A G T G T T T C A A G C A G G C T T T G T T G C C T T G A A T A C T T G C A G C	A G A A A A T T A C A T C T C T T C A A G C A C C C T T C T T T C C C T T C A A T A C T T C C A C C	A G A A A A T T A G A G T G T T T C A A G C A G G C T T T G T T G C C T T C A A T A C T T C C A C C	A G A A A A T T A C A G C T C T T C A A G C A C C C T T C T T T C C C T T C A A T A C T T C C A C C	A G A A A A T T A G A G T G T T T C A A G C A G G C T T T G T T G C C T T C A A T A C T T C C A C C	A G A A A A T T A C A T C T C T T C A A G C A G G C T T T G T T G C C T T C A A T A C T T C C A C C	A G A A A A T T A G A G T G T T T C A A G C A G G C T T T G T T G C C T T C A A T A C T T C C A C C	A G A A A A T T A C A G C T C T T C A A G C A C C C T T G T C C C C T C A A T A C T T C C A C C	A G A A A A T T A G A G T G T T T C A A G C A G G C T T T G T C C C C T C A A T A C T T C C A C C
	G C A C C T T A T G A G A A A T C A A A G T C T T T G G G T T C T G G G G G A G T A T G G T	G C A C C T T A T G A G A A A T C A A A G T C T T T G G G T T C T G G G G G A G T A T G G T	G C A C C T T A T G A G A A A T C A A A G T C T T T G G G T T C T G G G G G A G T A T G G T	G C A C C T T A T G A G A A A T C A A A G T C T T T G G G T T C T G G G G G A G T A T G G T	G C A C C T T A T G A G A A A T C A A A G T C T T T G G G T T C T G G G G G A G T A T G G T	G C A C C T T A T G A G A A A T C A A A G T C T T T G G G T T C T G G G G G A G T A T G G T	G C A C C T T A T G A G A A A T C A A A G T C T T T G G G T T C T G G G G G A G T A T G G T	G C A C C T C A T G A G A A A T C A A A G T C T C T G G G T T C T G G G G G A G T A T G G T	G C A C C T C A T G A G A A A T C A A A G T C T C T G G G T T C T G G G G G A G T A T G G T
	T T C G T A T T T A A C T G T C A G A G G T G A A A T T C T T A G A T T T G T T A A A G A C G	T T C G T A T T T A A C T G T C A G A G G T G A A A T T C T T A G A T T T G T T A A A G A C G	T T C G T A T T T A A C T G T C A G A G G T G A A A T T C T T A G A T T T G T T A A A G A C G	T T C G T A T T T A A C T G T C A G A G G T G A A A T T C T T A G A T T T G T T A A A G A C G	T T C G T A T T T A A C T G T C A G A G G T G A A A T T C T T A G A T T T G T T A A A G A C G	T T C G T A T T T A A C T G T C A G A G G T G A A A T T C T T A G A T T T G T T A A A G A C G	T T C G T A T T T A A C T G T C A G A G G T G A A A T T C T T A G A T T T G T T A A A G A C G	T T C G T A T T T A A C T G T C A G A G G T G A A A T T C T T A G A T T T G T T A A A G A C G	T T C G T A T T T A A C T G T C A G A G G T G A A A T T C T T A G A T T T G T T A A A G A C G

Species/Abbrv	1. <i>Isospora</i> sp. IQN.1	2. <i>Isospora</i> sp. IQN.2	3. <i>Isospora</i> sp. IQN.3	4. <i>Isospora</i> sp. IQN.4	5. <i>Isospora</i> sp. IQN.5	6. KT184363.1 <i>Isospora canis</i>	7. JX025649.1 <i>Isospora bellii</i>	8. AF080612.1 <i>Isospora robini</i>	9. MK530653.1 <i>Isospora coronoidae</i>
	G C A C C T T A T G A G A A A T C A A A G T C T T T G G G T T C T G G G G G A G T A T G G T	G C A C C T T A T G A G A A A T C A A A G T C T T T G G G T T C T G G G G G A G T A T G G T	G C A C C T T A T G A G A A A T C A A A G T C T T T G G G T T C T G G G G G A G T A T G G T	G C A C C T T A T G A G A A A T C A A A G T C T T T G G G T T C T G G G G G A G T A T G G T	G C A C C T T A T G A G A A A T C A A A G T C T T T G G G T T C T G G G G G A G T A T G G T	G C A C C T T A T G A G A A A T C A A A G T C T T T G G G T T C T G G G G G A G T A T G G T	G C A C C T T A T G A G A A A T C A A A G T C T T T G G G T T C T G G G G G A G T A T G G T	G C A C C T C A T G A G A A A T C A A A G T C T C T G G G T T C T G G G G G A G T A T G G T	G C A C C T C A T G A G A A A T C A A A G T C T C T G G G T T C T G G G G G A G T A T G G T
	T G G G G G G A G T A T G G T	T G G G G G G A G T A T G G T	T G G G G G G A G T A T G G T	T G G G G G G A G T A T G G T	T G G G G G G A G T A T G G T	T G G G G G G A G T A T G G T	T G G G G G G A G T A T G G T	T G G G G G G A G T A T G G T	T G G G G G G A G T A T G G T
	A A A G A C G	A A A G A C G	A A A G A C G	A A A G A C G	A A A G A C G	A A A G A C G	A A A G A C G	A A A G A C G	A A A G A C G

Species/Abbrv	1. <i>Isospora</i> sp. IQN.1	2. <i>Isospora</i> sp. IQN.2	3. <i>Isospora</i> sp. IQN.3	4. <i>Isospora</i> sp. IQN.4	5. <i>Isospora</i> sp. IQN.5	6. KT184363.1 <i>Isospora canis</i>	7. JX025649.1 <i>Isospora bellii</i>	8. AF080612.1 <i>Isospora robini</i>	9. MK530653.1 <i>Isospora coronoidae</i>
	T T C G T A T T T A A C T G T C A G A G G T G A A A T T C T T A G A T T T G T T A A A G A C G	T T C G T A T T T A A C T G T C A G A G G T G A A A T T C T T A G A T T T G T T A A A G A C G	T T C G T A T T T A A C T G T C A G A G G T G A A A T T C T T A G A T T T G T T A A A G A C G	T T C G T A T T T A A C T G T C A G A G G T G A A A T T C T T A G A T T T G T T A A A G A C G	T T C G T A T T T A A C T G T C A G A G G T G A A A T T C T T A G A T T T G T T A A A G A C G	T T C G T A T T T A A C T G T C A G A G G T G A A A T T C T T A G A T T T G T T A A A G A C G	T T C G T A T T T A A C T G T C A G A G G T G A A A T T C T T A G A T T T G T T A A A G A C G	T T C G T A T T T A A C T G T C A G A G G T G A A A T T C T T A G A T T T G T T A A A G A C G	T T C G T A T T T A A C T G T C A G A G G T G A A A T T C T T A G A T T T G T T A A A G A C G
	T G G G G G G A G T A T G G T	T G G G G G G A G T A T G G T	T G G G G G G A G T A T G G T	T G G G G G G A G T A T G G T	T G G G G G G A G T A T G G T	T G G G G G G A G T A T G G T	T G G G G G G A G T A T G G T	T G G G G G G A G T A T G G T	T G G G G G G A G T A T G G T
	A A A G A C G	A A A G A C G	A A A G A C G	A A A G A C G	A A A G A C G	A A A G A C G	A A A G A C G	A A A G A C G	A A A G A C G

Species/Abbrv	1. <i>Isospora</i> sp. IQN.1	2. <i>Isospora</i> sp. IQN.2	3. <i>Isospora</i> sp. IQN.3	4. <i>Isospora</i> sp. IQN.4	5. <i>Isospora</i> sp. IQN.5	6. KT184363.1 <i>Isospora canis</i>	7. JX025649.1 <i>Isospora bellii</i>	8. AF080612.1 <i>Isospora robini</i>	9. MK530653.1 <i>Isospora coronoidae</i>
	T T C G T A T T T A A C T G T C A G A G G T G A A A T T C T T A G A T T T G T T A A A G A C G	T T C G T A T T T A A C T G T C A G A G G T G A A A T T C T T A G A T T T G T T A A A G A C G	T T C G T A T T T A A C T G T C A G A G G T G A A A T T C T T A G A T T T G T T A A A G A C G	T T C G T A T T T A A C T G T C A G A G G T G A A A T T C T T A G A T T T G T T A A A G A C G	T T C G T A T T T A A C T G T C A G A G G T G A A A T T C T T A G A T T T G T T A A A G A C G	T T C G T A T T T A A C T G T C A G A G G T G A A A T T C T T A G A T T T G T T A A A G A C G	T T C G T A T T T A A C T G T C A G A G G T G A A A T T C T T A G A T T T G T T A A A G A C G	T T C G T A T T T A A C T G T C A G A G G T G A A A T T C T T A G A T T T G T T A A A G A C G	T T C G T A T T T A A C T G T C A G A G G T G A A A T T C T T A G A T T T G T T A A A G A C G
	T G G G G G G A G T A T G G T	T G G G G G G A G T A T G G T	T G G G G G G A G T A T G G T	T G G G G G G A G T A T G G T	T G G G G G G A G T A T G G T	T G G G G G G A G T A T G G T	T G G G G G G A G T A T G G T	T G G G G G G A G T A T G G T	T G G G G G G A G T A T G G T
	A A A G A C G	A A A G A C G	A A A G A C G	A A A G A C G	A A A G A C G	A A A G A C G	A A A G A C G	A A A G A C G	A A A G A C G

Fig. 4. Multiple sequence alignment analysis of *Cystoisospora* spp. isolate based on small subunit ribosomal RNA gene that aligned with NCBI-Genbank submitted related *Cystoisospora* spp. isolates. The multiple alignment analysis was constructed using ClustalW alignment tool in (MEGA 11.0.13 version). The analysis showed the nucleotide alignment similarity and substitution mutations in small subunit ribosomal RNA gene among all alignment sequence

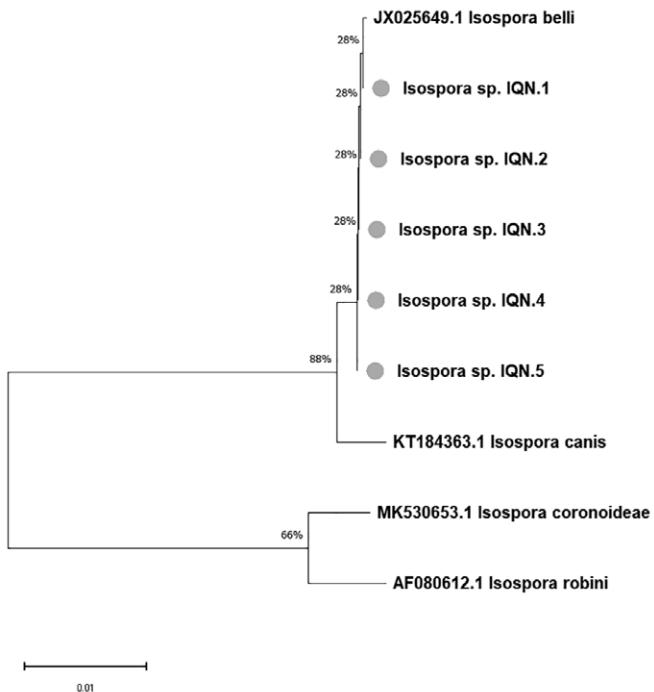


Fig. 5. Phylogenetic tree analysis of *Cystoisospora* spp. isolate based on small subunit ribosomal RNA gene that used for genetic species identification. The phylogenetic tree was constructed using Neighbor-Joining method and the evolutionary distances were computed using the Maximum Composite Likelihood method in (MEGA 11.013 version). The local *Cystoisospora* spp. IQN.1 to IQN.5 isolates were showed closed related to NCBI-BLAST *Cystoisospora belli* at total genetic changes (0.01%)

Table 6
NCBI-BLAST homology sequence identity between local isolates and NCBI-BLAST submitted isolates

Local isolate	Genbank Accession number	NCBI-BLAST Homology Sequence identity (%)		
		No. of Mutation	Genetic variation%	Identity (%)
<i>Cystoisospora</i> spp. IQN1	PQ577798.1	1	0.19%	99.81%
<i>Cystoisospora</i> spp. IQN2	PQ577799.1	1	0.19%	99.81%
<i>Cystoisospora</i> spp. IQN3	PQ577800.1	2	0.39%	99.61%
<i>Cystoisospora</i> spp. IQN4	PQ577801.1	1	0.19%	99.81%
<i>Cystoisospora</i> spp. IQN5	PQ577802.1	1	0.19%	99.81%

■ DISCUSSION

Enteric pathogens are a major source of morbidity and mortality throughout the world [15]. *Cystoisospora* spp. is an intestinal protozoon distributed worldwide [16]. It usually causes non bloody and watery diarrhea in tropical and subtropical climates [17]. Diarrhea disease estimates 525,000 children die from diarrhea each year, which is the second greatest cause of death in children under the age of five [18]. The disease course is mild and usually transient in immunocompetent hosts. In immunocompromised individuals, the disease

can vary in severity from a chronic intermittent illness to severe life-threatening diarrheal illness [19]. Studies showed that many parasitic infections are prevalent and endemic in Iraq, however research on *Cystoisospora* spp. infections is limited in Iraq, with no reported data in Thi-Qar. The microscopic and molecular examination of stool samples remains the backbone of the diagnosis intestinal protozoa particularly in developing countries, the current study included examination 500 stool samples of patient with gastro-intestinal disorders examined by a Modified Acid-Fast staining technique for *Cystoisospora* spp. by using light microscope and Nested PCR. The microscopic examination showed that 16 (3.2%) of total samples were positive samples and 484 (96.8%) were negative samples. There are other studies that have found different rates [20] 11/354 (3.1%), [21] (9.7%). The infection with parasite may be related to worldwide distribution of this parasite comparing with other, and the transmission of these parasites occurs via fecal-oral route, either directly from person to person or indirectly by eating or drinking fecal contaminated water and food. Also this may be related to the poor living conditions and like of sanitation in studied area [22]. The differences in the prevalence of parasite infection are supposed due to differences in methodology, geographical location, and type of study population, sensitivity and specificity of laboratory methods or stage of the disease [23]. The results in microscopic examination showed the highest infection in females (3.97%) and lowest males (2.02%). These results are agreed with [24] and not agreed with other study [25] in Sulaimaniyah, Iraq 156/24 (15.38) male, 156/18 (11.54) female and [26] 11 (68.8%) male, 5 (31.2%) female. Reasons for the high incidence of infection with intestinal parasites in females may be due to a combination of biological, hormonal, and socio-economic factors. The highest rate of *Cystoisospora* spp. infection 3.94% was found among children aged 13 day – 10 years. There are other studies that have found different rates [25] (26.92%), [27] in Egypt (2.3%), [28] (1%) and [29] in Erbil, Iraq (3.8%). Reasons for the high incidence of infection in Children may be due to their immature immunity and feeding and exploratory behaviours [30]. urban citizens reported a higher infection rate 3.95% than rural citizens 1.75%. The current results are agreed with [25] in Sulaimaniyah, Iraq 156/36 (23.08) Urban, 156/6 (3.85) Rural and [31] (137/4) Urban and (137/0) Rural. The transmission of the *Cystoisospora* spp. among humans is aided by environmental pollution, tainted food, tainted drinking water. The current study included examination of 46 sample by Nested PCR, the results showed percentage of infected patients which were 15 positive samples with percentage 32.60% and 31 negative samples with percentage 67.39%. There are other studies that have found different rates [32] with a range of positive (n=21) and [33] 16/354 (4.5%). That showed sensitivity PCR When compared with stool microscopy results, PCR results seemed to be more accurate, efficient and sensitive as it was able to determine positive samples that were microscopically negative, this helped to solve one important drawback of microscopy which is low sensitivity as indicated by [32]. The Comparison between positive microscopic examination and nested PCR method to diagnostic *Cystoisospora* spp. in stool samples the results showed that 16 samples of *Cystoisospora* spp. that were examined by microscopy were positive, as well as examination by PCR technology. The results of 14 (87.5%) were positive and 2 samples (12.5%) were negative The current results are agreed with [31, 33]. The reason for the higher incidence of infections in this study diagnosed by acid-fast stain compared to nested PCR may be attributed to the low and insufficient DNA concentration of *Cystoisospora* spp. Oocysts in the stool of positive samples which prevent DNA amplification.

■ CONCLUSION

There is a relatively high rate of Cystoisospora spp. infection among children in Thi-Qar province. Cystoisospora spp. is one of the causes of sever diarrhea through oocyst stage.

■ REFERENCES

1. Chelkeba L, Mekonnen Z, Alemu Y, Emana D. Epidemiology of intestinal parasitic infections in preschool and school-aged Ethiopian children: a systematic review and meta-analysis. *BMC public health*. 2020;20:1-16.
2. Ahmed M. Intestinal parasitic infections in 2023. *Gastroenterology Research*. 2023;16(3):127.
3. Shiferaw K, Tesfay T, Kalayu G, Kiros G. Human intestinal parasites: prevalence and associated risk factors among grade school children in Maksegnit, Northwest Ethiopia. *Journal of Tropical Medicine*. 2021;1:6694809.
4. Wattano S, Kerdpunya K, Keawphanuk P, et al. An epidemiological survey of intestinal parasitic infection and the socioeconomic status of the ethnic minority people of Moken and Orang Laut. *Tropical Medicine and Infectious Disease*. 2023;8(3):161.
5. Wong LW, Ong KS, Khoo JR, et al. Human intestinal parasitic infection: a narrative review on global prevalence and epidemiological insights on preventive, therapeutic and diagnostic strategies for future perspectives. *Expert review of gastroenterology & hepatology*. 2020;14(11):1093-1105.
6. Frickmann H, Sarfo FS, Norman BR, et al. Epidemiological, Clinical, and Immunological Features of Ghanaian People-Living-with-HIV (Human Immunodeficiency Virus) and Molecular Proof of Cystoisospora belli in Their Stool Samples. *Pathogens*. 2025;14(3):212.
7. Bassad AA. Detection of Cryptosporidium parvum by modified acid-fast stain among cancer patients in Thi-Qar province. *University of Thi-Qar Journal of Science*. 2023;10(2):10-15.
8. Die AR, Coito JN. Isospora belli. *Clinical Microbiology and Infection*. 2018;24(14):43-44.
9. Wang ZD, Liu Q, Liu HH, et al. Prevalence of Cryptosporidium, microsporidia and Isospora infection in HIV-infected people: a global systematic review and meta-analysis. *Parasites & vectors*. 2018; 11:1-19.
10. Kanauji R, Mewara A. Cystoisospora Belli: A Cause of Chronic Diarrhea in Immunocompromised Patients. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 2023;108(6):1084.
11. Putaporntip C, Jongwutiwes S. Cystoisospora belli. In *Laboratory Models for Foodborne Infections*. CRC Press.2017; 599-615 p.
12. AL-Kubaisy W, AL-Talib H, Alkhateeb A, Shanshal MM. Intestinal Parasitic Diarrhea among Children in Baghdad Iraq. *Trop. Biomed.*. 2014;31(3):499-506.
13. Nielsen ML, Ingwersen P. The word association methodology – a gateway to work-task based retrieval. In *MIRA'99. BCS Learning & Development*. 1999:1-5.
14. Krishnaiah PR. A Hand Book of Statistics (Vol. 1). Motilal Banarsiidas Publishe. 1980; 23-34 p.
15. Hanan ZK, Saleh MB, Mezal EH. Antimicrobial resistance pattern and plasmid profile of *Salmonella enterica* isolated from diarrheal children in Thi-Qar province / Iraq. *University of Thi-Qar Journal of Science*. 2020;7(2):49-53.
16. Li J, Wang Z, Karim MR, Zhang L. Detection of human intestinal protozoan parasites in vegetables and fruits: a review. *Parasites & Vectors*. 2020;13:1-19.
17. Al-Nuaimy WA, Azeem DA, Zainulabdeen SM, Atiyah I. AOverview on the most common microbial causative agents of diarrhea. *Muthanna Medical Journal*. 2024;11(2):73-81.
18. Adhira R, Olewi AH, khassaf Atya A. Pathogenic Bacteria Isolated from House Flies and Compared with Pathogenic Bacteria Isolated from Children with Diarrhea. *University of Thi-Qar Journal of Science*. 2023;10(2):108-114.
19. Ud Din N, Torka P, Hutchison RE, et al. Severe Isospora (Cystoisospora) belli Diarrhea Preceding the Diagnosis of Human T-Cell-Leukemia-Virus-1-Associated T-Cell Lymphoma. *Case reports in infectious diseases*. 2012;1:640104.
20. Katiyar M, Gulati R, Pagal S, et al. Molecular detection of Cystoisospora belli by single-run polymerase chain reaction in stool samples. *Indian Journal of Gastroenterology*. 2021;1-7.
21. Abdel-Hafeez EH, Ahmad AK, Ali BA, Moslam FA. Opportunistic parasites among immunosuppressed children in Minia District, Egypt. *Korean J Parasitol*. 2012;50(1):57-62.
22. Hussein AIA, Yamaguchi T, Nakamoto K, et al. Multiple-subgenotype infections of *Giardia intestinalis* detected in Palestinian clinical cases using a subcloning approach. *Parasitol. Int.* 2009;58(3):258-262.
23. Lubna ME, Amal RN, Malina O, et al. Extremely low prevalence of intestinal cryptosporidiosis and hygienic practices among hospitalized children with malignancies in Malaysia: a preliminary observation. *African J. Microbiol. Res.* 2011;5(27):4922-4926.
24. Casmo V, Lebbad M, Maungate S, Lindh J. Occurrence of *Cryptosporidium* spp. and *Cystoisospora belli* among adult patients with diarrhoea in Maputo, Mozambique. *Heliyon*. 2018;4(9):1-9.
25. Ali FM. Detection of Cystoisospora belli among Children in Sulaimaniyah, Iraq. 2023; Under publication. doi: <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-2706210/v1>
26. Ahmed AK, Sanadeki MM, Abd rabou RA, et al. Prevalence and associated risk factors of *Cyclospora cayetanensis* and *Cystoisospora belli* infections among adult immune-competent patients with diarrhea attending Minia University Hospitals, Egypt. *Journal of the Egyptian Society of Parasitology*. 2021;51(1):17-22.
27. Adamu H, Endeshaw T, Teka T, et al. The prevalence of intestinal parasites in paediatric diarrhoeal and non-diarrhoeal patients in Addis Ababa hospitals, with special emphasis on opportunistic parasitic infections and with insight into the demographic and socio-economic factors. *Ethiopian Journal of Health Development*. 2006;20(1):39-46.
28. Aminu M, Yakubu YE. Prevalence of asymptomatic intestinal coccidian parasite infections among non-diarrhoeic HIV-positive children in Zaria, Nigeria: research in action. *South African Journal of Science*. 2008;104(9):348-350.
29. Al-Saeed W, Abdulla H. Incidence of Isospora belli in Leukemic Children in Erbil City. *Journal of Bacteriology and Parasitology*. 2019;10(4):361-3.
30. Fauziah N, Aviani JK, Arianfanny YN, Fatimah SN. Intestinal parasitic infection and nutritional status in children under five years old: a systematic review. *Tropical Medicine and Infectious Disease*. 2022;7(1):371.
31. Ramezanzadeh S, Barzegar G, Osquee HO, et al. Microscopic and Molecular Identification of *Cyclospora cayetanensis* and *Cystoisospora belli* in HIV-Infected People in Tabriz, Northwest of Iran. *Tropical Medicine and Infectious Disease*. 2023;8(7):368.
32. Ten Hove RJ, van Lieshout L, Brienen EA, et al. Real-time polymerase chain reaction for detection of *Isospora belli* in stool samples. *Diagnostic microbiology and infectious disease*. 2008;61(3):280-283.
33. Katiyar M, Gulati R, Rajkumari N, Singh R. Development of a new multiplex PCR to detect fecal coccidian parasite. *Indian Journal of Gastroenterology*. 2023;42(2):241-248.



Помогать — это призвание



частота госпитализации
по поводу PCB-инфекции⁵



риск наступления смерти
от всех причин при проведении
иммунизации от РСВ-инфекции⁷⁰⁰



продолжительность госпитализации по поводу РСВ у детей с ВПС⁶



продолжительность
кислородотерапии у детей с ВПС,
госпитализированных по поводу
РСВ-инфекции⁶

препарата Синагис регистрационный номер: 1057/7/22/1/01/01/04
 БИОЛ. Применение: ДЛ – для инъекций в/в, в/м, в/ж.
 Вид препарата: ВПС – бородавочный вирус середа. ОИ – отложение шансов, РСВ – респираторно-синцитиальный вирус.
 Состав: иммуноглобулин гемаглутининсодержащий сыворотка, полученная методом: ВПС – бородавочный вирус середа. ОИ – отложение шансов, РСВ – респираторно-синцитиальный вирус.
 1. Общая характеристика лекарственного препарата Синагис: (100 мг/мл, раствор для внутривенного введения), номер регистрации 1057/7/22/13, 2023, электронный ресурс https://www.rcteh.ru/ByRefDocument/reestr_lekarstvennuyh_sredstv/details/00568_21, дата до 20.01.2024. 2. Resch, B. Product review on the monoclonal antibody palivizumab for prevention of respiratory syncytial virus infection. *Hum Vaccin Immunother.* 2017;13(9):238-249. doi:10.1080/14746775.2017.1339743. 3. Баланов А. А. и др. Иммуноглобулины: респираторно-синцитиальный вирусной инфекции у детей. *Педиатрическая фармакология.* 2015;2(5):543-549. doi:10.15626/2308-272X.2015.000543. 4. Palivizumab: a humanized monoclonal antibody against respiratory syncytial virus. *Arch Dis Child.* 2009;94(9):630-637. doi:10.1136/adc.2008.048345. 5. The RSV Study Group. Palivizumab: a humanized monoclonal antibody against respiratory syncytial virus in high-risk children. *Pediatrics.* 1998;101(3):531-537. doi:10.1542/peds.102.3.531. Feltz T, Cabalka A, Meissner HC, et al. Cardiac Synagis Study Group. Palivizumab prophylaxis reduces hospitalization due to respiratory syncytial virus in young children with hemodynamically significant congenital heart disease. *J Pediatr.* 2003;143(4):524-530. doi:10.1016/j.jpeds.2002.06.045. 6. Paul A, Cheech, et al. *Am J Pediatr Crit Care Med* 2012; Vol. 12, No. 5.

Материал предназначен для специалистов здравоохранения. Информация носить рекламный характер. Перед назначением препарата ознакомьтесь, пожалуйста, с Полной инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата от 11.04.2012. Если Вам стало плохо из-за нежелательной реакции при использовании лекарственного препарата «АстраЗенека», пожалуйста, сообщите эту информацию в медицинский отдел компании. Вы можете написать нам на электронный почтой frontline@astrazenecca.com или заполнить форму <https://astrazenecca.com/portal/astazenecca/charpinidu/lu/appfront.htm>.

Вы можете написать нам в электронной почте post@astrazeneca.com или заполнить веб-форму <http://post.astrazeneca.com>.
ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз» 123111, город Москва, 1-й Красногвардейский проезд, дом 21, строение 1, башня «ОКО», этаж 3, Тел.: +7 (495) 799-56-99, Факс: +7 (495) 799-56-98 www.astrazeneca.ru.
Номер одобрения: ВУ-006. Дата одобрения: 19.04.2024. Дата истечения: 18.04.2026.

AstraZeneca

ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ



Снопкова М.С.¹ , Романова О.Н.², Коломиец Н.Д.², Ханенко О.Н.²

¹ Городская детская инфекционная клиническая больница, Минск, Беларусь

² Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Респираторно-синцитиальная вирусная инфекция у госпитализированных детей: характеристика за 2015–2024 годы

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Снопкова М.С. – поиск и обработка литературных источников, написание статьи; Романова О.Н. – дизайн исследования, концепция и окончательное редактирование; Коломиец Н.Д. – концепция и окончательное редактирование; Ханенко О.Н. – обработка данных и написание статьи.

Подана: 21.08.2025

Принята: 01.12.2025

Контакты: kolmarissa@gmail.com

Резюме

Введение. Респираторно-синцитиальная вирусная инфекция (РСВИ) остается одной из наиболее значимых причин госпитализации детей раннего возраста и занимает ведущее место в структуре острых респираторных инфекций. Инфекция сопровождается высоким риском тяжелого течения и осложнений, особенно у детей первых месяцев жизни, что обуславливает значительную нагрузку на систему здравоохранения. Изучение эпидемиологической динамики и клинических особенностей РСВИ за последние годы, включая период пандемии COVID-19, имеет принципиальное значение для оценки текущих рисков и разработки эффективных мер профилактики.

Цель. Охарактеризовать клинико-эпидемиологические особенности респираторно-синцитиальной вирусной инфекции у госпитализированных детей в 2015–2024 гг.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ медицинской документации детей, госпитализированных в инфекционный стационар с диагнозом РСВИ в 2015–2024 гг. Изучались динамика заболеваемости, возрастная структура, характер клинических проявлений, частота осложнений и летальных исходов. Применялись методы описательной статистики; сравнение групп проводилось с использованием критерия χ^2 при уровне значимости $p<0,05$.

Результаты. После 2020 г. отмечено смещение сезонного пика заболеваемости на более ранние сроки, что совпало с изменением циркуляции респираторных вирусов в условиях пандемии COVID-19. Наибольшее число госпитализаций приходилось на детей первых двух лет жизни (около 70%), среди которых особенно уязвимой категорией оставались младенцы до 12 месяцев. В этой группе чаще фиксировались тяжелые формы заболевания и осложнения, включая бронхиолит и вирусную пневмонию. Доля осложненных форм превысила 20% всех случаев. У детей с факторами риска (преждевременность, хроническая патология легких и сердца) вероятность неблагоприятного течения была значительно выше. Несмотря на низкий уровень летальности (<1%), сохранялась высокая нагрузка на стационарные ресурсы, выражавшаяся в потребности в кислородной терапии и интенсивной терапии.

Заключение. РСВИ продолжает представлять собой существенную эпидемиологическую и клиническую проблему у детей раннего возраста. Сдвиг сезонности после 2020 г., высокая частота тяжелых и осложненных форм у младенцев, а также значительные затраты ресурсов здравоохранения обуславливают необходимость внедрения современных профилактических стратегий. Перспективным направлением является расширение доступа к специфическим методам иммунопрофилактики, включая вакцины и моноклональные антитела, что позволит снизить бремя заболевания и улучшить прогноз у наиболее уязвимых групп детского населения.

Ключевые слова: респираторно-синцитиальная вирусная инфекция, дети, госпитализация, эпидемиология, клиническое течение, профилактика

Snopkova M.¹ , Romanova O.², Kolomiets N.², Hanenko O.²

¹ City Children's Infectious Clinical Hospital, Minsk, Belarus

² Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Respiratory Syncytial Virus Infection in Hospitalized Children: Characteristics for 2015–2024

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Snopkova M. – literature search and review, manuscript drafting; Romanova O. – study design, concept development, and final editing; Kolomiets N. – concept development and final editing; Hanenko O. – data processing and manuscript drafting.

Submitted: 21.08.2025

Accepted: 01.12.2025

Contacts: kolmarissa@gmail.com

Abstract

Introduction. Respiratory syncytial virus infection (RSVI) remains one of the most important causes of hospitalization in young children and is a leading contributor to the overall burden of acute respiratory infections. The infection is characterized by a high risk of severe course and complications, particularly in infants, and thus places a significant strain on healthcare systems. Studying the clinical and epidemiological features of RSVI over the past decade, including during the COVID-19 pandemic, is crucial for assessing current risks and guiding preventive strategies.

Purpose. To characterize the clinical and epidemiological features of respiratory syncytial virus infection in hospitalized children from 2015 to 2024.

Materials and methods. A retrospective analysis of medical records of children hospitalized with RSVI between 2015 and 2024 was conducted. Parameters assessed included seasonal dynamics, age distribution, clinical manifestations, frequency of complications, and mortality. Descriptive statistics were applied, and intergroup comparisons were performed using the χ^2 test at a significance level of $p<0.05$.

Results. Since 2020, a shift of the seasonal peak to earlier months was observed, coinciding with altered patterns of circulation of respiratory viruses during the COVID-19 pandemic. The majority of hospitalizations were recorded among children under two years of age (about 70%), with infants under 12 months being the most vulnerable group. In this

category, severe clinical forms and complications such as bronchiolitis and viral pneumonia were significantly more frequent, accounting for over 20% of all cases. Children with risk factors (prematurity, chronic pulmonary or cardiac diseases) were disproportionately affected, with higher rates of severe outcomes and longer hospital stays. Although overall mortality remained low (<1%), the demand for hospital resources – including oxygen supplementation, intensive care, and prolonged treatment – was substantial.

Conclusion. RSVI continues to pose a considerable clinical and epidemiological challenge in young children. The observed seasonal shift after 2020, high burden of severe and complicated cases in infants, and sustained healthcare utilization highlight the urgent need for modern preventive strategies. Expanding access to novel immunoprophylaxis approaches, including vaccines and monoclonal antibodies, represents a promising direction to reduce the disease burden and improve outcomes in the most vulnerable pediatric groups.

Keywords: respiratory syncytial virus infection, children, hospitalization, epidemiology, clinical course, prevention

■ ВВЕДЕНИЕ

Респираторно-синцитиальный вирус (РСВ) представляет собой актуальную и социально значимую проблему педиатрии, обусловленную высокой заболеваемостью детей раннего возраста и частым вовлечением нижних дыхательных путей (НДП) с развитием бронхита, бронхиолита, вирусной пневмонии и тяжелых осложнений, угрожающих жизни, таких как дыхательная недостаточность различной степени тяжести и апноэ. По оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), РСВ является этиологическим агентом более чем 80% случаев острой респираторной инфекции у детей в возрасте до 1 года и является ведущей причиной острой респираторной патологии у детей до 5 лет [1]. Внутрибольничная летальность, связанная с РСВ-инфекцией, достигает 46%, при этом значительная доля (до 46%) приходится на детей в возрасте до 6 месяцев [2, 3]. РСВ также является основной причиной вирусного среднего отита и свистящих хрипов у детей младшего возраста.

Согласно данным Федерального центра по гриппу, в период с 2009 по 2013 г. методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) были обследованы 4076 детей в возрасте от 0 до 2 лет в 49 городах Российской Федерации. В этиологической структуре острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) доля РСВ составила 30% случаев, при этом среди детей в возрасте 0–12 месяцев – 34,9%, а в возрасте 1–2 года – 21,45%. Частота диагностированного гриппа была статистически значимо ниже (18%, $p<0,0001$) [4]. В проспективном мультицентровом исследовании China CDC (2009–2019 гг.) с участием 231 147 пациентов детского возраста, обращавшихся с признаками острой респираторной инфекции, РСВ был выявлен как наиболее распространенный этиологический фактор у детей от 0 до 60 месяцев [5].

Респираторно-синцитиальный вирус человека (Human orthopneumovirus), относящийся к роду *Pneumovirus* семейства *Paramyxoviridae* порядка *Mononegavirales*, представляет собой оболочечный РНК-содержащий вирус. Оболочка вируса, инкрустированная гликопротеинами, обеспечивает прикрепление и проникновение вируса в клетку хозяина. G-гликопротеин отвечает за адгезию к клеткам, а F-белок –

за слияние мембран вируса и клетки и образование синцитиев [10, 11]. Проникновение вируса в клетку происходит посредством эндоцитоза [10]. Геном РСВ – одноклеточная отрицательная РНК, не являющаяся инфекционной сама по себе, что требует синтеза мРНК с помощью РНК-зависимой РНК-полимеразы для репликации [12]. РСВ демонстрирует способность к репликации в широком температурном диапазоне (+32... –40 °C), что подтверждает его патогенность в верхних и нижних дыхательных путях [13].

Вирус подразделяется на два основных антигенных подтипа – тип А (РСВ-А) и тип В (РСВ-В), отличающихся по антигенной изменчивости. Внутри каждого подтипа наблюдается дополнительная вариабельность, влияющая на патогенность и способность вируса уклоняться от иммунного ответа, что обуславливает значительное антигенное и генетическое разнообразие, особенно в гликопротеине прикрепления. Оба подтипа широко циркулируют в человеческой популяции, при этом подтип А встречается чаще. Клинические исследования не выявили существенных различий в тяжести заболевания между инфекциями РСВ-А и РСВ-В, однако влияние различных штаммов на клиническое течение остается предметом дальнейших исследований.

РСВ – антропонозная инфекция с аэрогенным механизмом передачи. Основными резервуарами и источниками инфекции являются как пациенты с острым заболеванием, так и лица с субклинической формой, способные выделять вирус в течение до трех недель после инфицирования [14]. Пути передачи включают воздушно-капельный (при кашле, чихании) и контактно-бытовой (через загрязненные руки и поверхности). Вирус сохраняется на гладких поверхностях до 7 часов, на пористых – до 4 часов, на коже – около 1 часа [15]. Трансплацентарная передача IgG-антител к РСВ обеспечивает низкую частоту инфекции в первые 4–6 недель жизни, за исключением недоношенных детей с недостаточным уровнем антител. К трем годам жизни инфицированность РСВ достигает 100%, а частые реинфекции обусловлены нестойкостью постинфекционного иммунитета и недостаточным антителообразованием у детей [16].

Распространение РСВ имеет глобальный характер и наблюдается во всех климатических зонах. Заболеваемость характеризуется бимодальным распределением с пиками при температурах воздуха 2–6 °C и 24–30 °C, максимальной при относительной влажности 45–65% и обратно пропорциональной уровню ультрафиолетового В-излучения, которое инактивирует вирус в окружающей среде и/или влияет на со-противляемость хозяина. В регионах с постоянными высокими или низкими температурами и высокой влажностью циркуляция РСВ происходит непрерывно в течение года. В умеренном климате активность вируса максимальна зимой, что коррелирует с низкими температурами [17]. В России, согласно результатам проспективного мультицентрового исследования распространенности РСВ у детей первых двух лет жизни в сезоне 2008–2009 гг., эпидемический подъем заболеваемости наблюдался с ноября по апрель. В этот период РСВ был ведущей причиной госпитализаций с инфекцией НДП: из 519 пациентов у 197 (38%) выявлен положительный тест на РСВ [18].

Таким образом, РСВ относится к ключевым патогенам острых респираторных заболеваний у детей до 5 лет, обладает высокой контагиозностью, передается аэрогенно и контактно. Заболеваемость РСВ демонстрирует сезонные колебания, связанные с климатическими факторами, и достигает пиков в холодный период года в умеренных широтах. Высокая частота реинфекций обусловлена нестойким иммунитетом,

что делает РСВ значимой проблемой педиатрической вирусологии и требует постоянного эпидемиологического мониторинга и разработки эффективных профилактических и терапевтических стратегий.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить эпидемиологические особенности респираторно-синцитиальной вирусной инфекции у детей в Республике Беларусь в 2015–2024 гг., оценить влияние пандемии SARS-CoV-2 на сезонность и структуру госпитализаций, а также выявить факторы, ассоциированные с тяжелым течением заболевания.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено на базе УЗ «Городская детская инфекционная клиническая больница» г. Минска (ГДИКБ), которая является ведущим специализированным учреждением Республики Беларусь по оказанию медицинской помощи детям с инфекционной патологией. Для проведения анализа был использован клинико-эпидемиологический материал за девятилетний период наблюдения с января 2015 по март 2024 года. В исследование включены 442 пациента в возрасте до 18 лет, госпитализированные с диагнозом «острый бронхиолит РСВ-этиологии».

Для сопоставления особенностей эпидемиологического процесса РСВ-инфекции в различные периоды все случаи были разделены на две группы. Первую составили 158 детей (35,7%; 95% ДИ 31,4–40,3), госпитализированных в 2015–2019 гг., т. е. до начала циркуляции SARS-CoV-2. Вторую группу образовали 284 ребенка (64,3%; 95% ДИ 59,7–68,6), пролеченных в 2020–2024 гг., в период пандемии и постпандемической циркуляции коронавирусной инфекции.

Критериями включения являлись возраст ребенка до 18 лет, наличие клинической картины острой респираторной инфекции с поражением НДП и лабораторное подтверждение РСВ-этиологии методом ПЦР. В качестве клинического материала для лабораторного исследования использовались мазки из носоглотки и ротоглотки. Параллельно проводился скрининг на другие респираторные вирусы, что позволило исключить смешанные инфекции и более четко определить вклад РСВ в структуру заболеваемости.

Клиническая часть исследования основывалась на ретроспективном анализе медицинских карт стационарных пациентов (форма № 003/у). Извлекались сведения о возрасте и поле пациентов, времени госпитализации, наличии фоновых заболеваний, особенностях клинического течения, развитии осложнений и необходимости перевода в отделение анестезиологии и реанимации. Особое внимание уделялось тяжести течения заболевания и частоте осложненных форм в зависимости от периода наблюдения.

Для статистической обработки использовались пакеты Microsoft Excel 2010 и Statistica 10.0. Анализ данных включал описание распределения признаков, вычисление средних значений и стандартных отклонений для количественных переменных, а также расчет долей и 95% доверительных интервалов для категориальных переменных. Для сравнения частот применялся χ^2 -критерий Пирсона, при малых ожидаемых значениях использовался точный критерий Фишера. Количественные показатели сравнивались с помощью t-теста Стьюдента или критерия Манна – Уитни в зависимости от характера распределения. Для оценки факторов риска тяжелого

течения инфекции рассчитывались отношения шансов с указанием 95% доверительных интервалов. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации. Протокол был одобрен этическим комитетом ГДИКБ, а все данные пациентов обезличены и использовались исключительно в научных целях.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При молекулярно-биологическом исследовании РНК РСВИ была обнаружена у 334 детей, что составило 75,6% от общего числа обследованных. Сравнительный анализ распределения пациентов показал, что в группе 1 (2015–2019 гг.) РСВИ была выявлена у 118 детей (35,0%; 95% ДИ 30,4–40,6), тогда как в группе 2 (2020–2024 гг.) – у 216 детей (65,0%; 95% ДИ 59,8–70,0). Несмотря на то что различия в частоте выявления РСВИ между группами не достигли уровня статистической значимости ($p=0,75$), общее число госпитализаций, связанных с РСВИ, во второй группе оказалось существенно больше.

Полученные результаты подтверждают, что РСВИ остается ведущей причиной инфекций НДП у детей раннего возраста на протяжении всего периода наблюдения. При этом прослеживается тенденция к увеличению доли пациентов с подтвержденной РСВИ в последние годы.

Анализ гендерной структуры показал статистически значимое преобладание мальчиков ($p < 0,001$) (табл. 1). В группе 1 они составили 112 из 158 пациентов (70,0%; 95% ДИ 63,4–77,4), девочки – 45 (30,0%; 95% ДИ 22,0–36,0). В группе 2 мальчиков было 169 из 284 (59,5%; 95% ДИ 53,7–65,1), девочек – 115 (40,5%; 95% ДИ 34,9–46,3). Таким образом, во все годы наблюдения инфекция статистически чаще регистрировалась у мальчиков, хотя во второй группе разница между полами несколько сгладилась.

Анализ возрастной структуры пациентов с подтвержденной РСВИ позволил выявить ряд особенностей распределения заболевших по группам. В целом за период наблюдения средний возраст на момент госпитализации существенно не отличался между двумя временными интервалами и составил $22,1 \pm 27,0$ месяца (95% ДИ 17,8–26,3) в группе 1 (2015–2019 гг.) и $22,0 \pm 31,7$ месяца (95% ДИ 18,3–25,7) в группе 2 (2020–2024 гг.) ($p=0,96$). Однако при более детальном анализе возрастных категорий удалось выявить значимые различия в распределении пациентов (табл. 2).

При анализе данных, представленных в табл. 2, установлено, что во второй группе статистически значимо увеличилась доля детей в возрасте до 6 месяцев: 43,0% (123/284; 95% ДИ 37,7–49,1) против 34,0% (53/158; 95% ДИ 26,7–41,2) в первой группе

Таблица 1
Гендерная структура пациентов с РСВИ
Table 1
Gender distribution of RSV patients

Период	Пол	n	% (95% ДИ)	p
Группа 1 (2015–2019), n=158	Мальчики	112	70,0 (63,4–77,4)	<0,001
	Девочки	45	30,0 (22,0–36,0)	
Группа 2 (2020–2024), n=284	Мальчики	169	59,5 (53,7–65,1)	<0,001
	Девочки	115	40,5 (34,9–46,3)	

Таблица 2**Возрастная структура пациентов с подтвержденной РСВИ в разные периоды наблюдения****Table 2****Age distribution of patients with confirmed RSVI in different observation periods**

Возраст	Группа 1 (2015–2019), n=158		Группа 2 (2020–2024), n=284		p
	абс.	% (95% ДИ)	абс.	% (95% ДИ)	
0–6 мес.	53	34,0 (26,7–41,2)	123	43,0 (37,7–49,1)	0,04
7–12 мес.	33	21,0 (15,3–27,9)	43	15,0 (11,4–19,8)	0,13
13–60 мес.	59	38,0 (30,2–45,1)	96	34,0 (28,5–39,5)	0,45
>60 мес.	13	7,0 (4,9–13,6)	22	8,0 (5,2–11,4)	0,86

(p=0,04). Это указывает на возросшую уязвимость младенцев первого полугодия жизни к РСВИ в последние годы наблюдения.

В других возрастных категориях статистически значимых различий выявлено не было: среди детей 7–12 месяцев доля пациентов составила 21,0% (95% ДИ 15,3–27,9) в группе 1 и 15,0% (95% ДИ 11,4–19,8) в группе 2 (p=0,13); в возрастной группе 13–60 месяцев – 38,0% (95% ДИ 30,2–45,1) и 34,0% (95% ДИ 28,5–39,5) соответственно (p=0,45); у детей старше 60 месяцев – 7,0% (95% ДИ 4,9–13,6) и 8,0% (95% ДИ 5,2–11,4) (p=0,86).

Таким образом, результаты анализа подтверждают, что основная нагрузка РСВИ по-прежнему приходится на детей раннего возраста, однако в 2020–2024 гг. наблюдается достоверный рост числа случаев у младенцев до 6 месяцев (ОШ 1,78; 95% ДИ 1,02–2,15). Этот факт имеет большое эпидемиологическое значение, так как именно данная категория пациентов наиболее уязвима к тяжелому течению заболевания, требует более частой госпитализации и представляет особый интерес в контексте обсуждения перспектив иммунопрофилактики РСВИ.

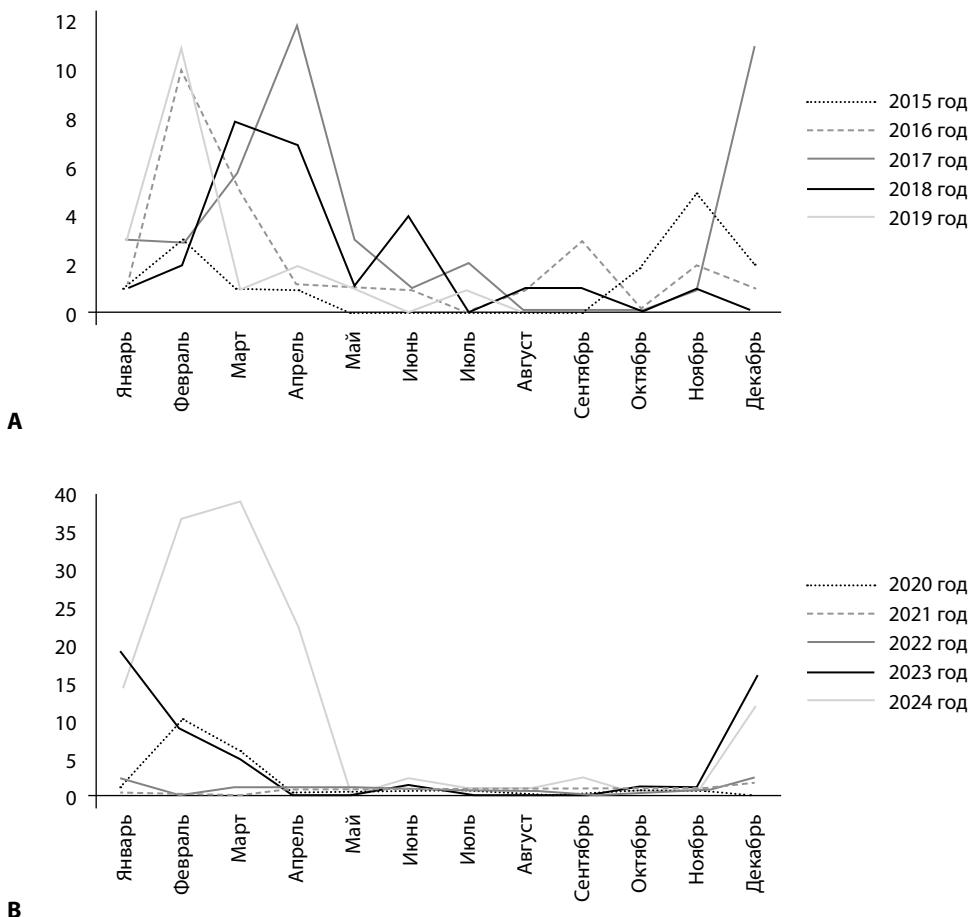
Анализ сезонности распространения РСВИ за период 2015–2024 гг. выявил четко выраженные закономерности и изменения во времени. В группе 1 (2015–2019 гг.) циркуляция вируса имела стабильный и предсказуемый характер: начало сезона приходилось на октябрь – ноябрь, пик заболеваемости – на январь – февраль, а завершение – на март. В остальные месяцы года регистрировались лишь единичные спорадические случаи. Такая устойчивая сезонность отражала привычный для респираторных инфекций цикл с зимним пиком и летне-весенним спадом.

Ситуация кардинально изменилась в период пандемии COVID-19. В 2020–2022 гг. наблюдалось значительное снижение активности РСВ и других респираторных вирусов. Это снижение было связано с комплексом противоэпидемических мер: социальным дистанцированием, обязательным ношением масок, усиленной гигиенической рук и ограничением контактов. В этот период сезонные колебания практически сгладились, а заболеваемость оставалась на минимальном уровне.

Вместе с тем в 2023–2024 гг. произошло восстановление циркуляции РСВ, однако сезонная динамика приобрела новые черты: начало эпидемического сезона сместились на более ранние сроки, а уровень заболеваемости был существенно выше, чем в допандемические годы. Для этих сезонов были характерны интенсивные всплески, которые в ряде случаев начинались уже осенью, опережая привычный график сезоности (табл. 3).

Таблица 3
Сезонность распространения РСВИ в 2015–2024 гг.
Table 3
Seasonality of RSVI in 2015–2024

Период	Начало сезона	Пик заболеваемости	Завершение сезона	Особенности
2015 – 2019 гг.	Октябрь – ноябрь	Январь – февраль	Март	Устойчивая сезонность; спорадические случаи в остальное время
2020 – 2022 гг.	Снижение активности	Снижение активности	Снижение активности	Значительное снижение циркуляции РСВ и других вирусов вследствие принятия мер инфекционного контроля
2023 – 2024 гг.	Более раннее начало	Интенсивные всплески	–	Сезон сместился на более ранние сроки, циркуляция была интенсивнее, чем до пандемии



Сезонность РСВ-инфекции в период: А – 2015–2019 гг.; В – 2020–2024 гг.
Seasonality of RSV infection in the period: A – 2015–2019 years; B – 2020–2024 years

Полученные данные согласуются с результатами зарубежных исследований. Пандемия SARS-CoV-2 нарушила устоявшиеся эпидемиологические закономерности циркуляции респираторных патогенов, изменив как сезонность, так и интенсивность распространения (см. рисунок). Было показано, что при значительном сокращении циркуляции большинства сезонных вирусов именно риновирус и РСВ сохранили способность активно передаваться в популяции, что указывает на их особую эпидемиологическую нишу [19].

В начале пандемии рассматривались различные сценарии взаимодействия SARS-CoV-2 с другими респираторными вирусами: параллельная циркуляция, полное вытеснение или конкурентные формы сосуществования. С течением времени стало очевидно, что реализовался комбинированный сценарий: наряду с конкуренцией возникли смешанные формы вирус-вирусных взаимодействий. Если в допандемический период наибольшая частота выявления приходилась на вирус гриппа, за которым следовал риновирус, то в годы пандемии именно РСВ и риновирус сохранили доминирующее положение. Этот феномен в настоящее время является предметом активных исследований и рассматривается как подтверждение уникальной способности РСВИ конкурировать даже с высокопатогенными возбудителями [19].

Анализ клинических данных показал, что в период 2020–2024 гг. осложнения регистрировались статистически значимо чаще, чем в 2015–2019 гг.: у 157 из 284 пациентов (55,3%; 95% ДИ 49,5–61,0; $p=0,01$) против 71 из 158 (44,9%; 95% ДИ 37,4–52,7; $p=0,04$). Таким образом, частота осложненных форм РСВИ возросла более чем на 10% (табл. 4).

При анализе структуры осложнений выявлено, что в 2020–2024 гг. у детей чаще регистрировались отиты (23,0% против 16,0% в 2015–2019 гг.; $p<0,001$), пневмония (3,0%; $p<0,001$), анемия (8,0%), синдром системного воспалительного ответа (3,0%; $p<0,001$) и острый гнойный конъюнктивит (2,0%; $p<0,001$). В то же время острый стенозирующий ларинготрахеит, характерный для первой группы (3,0%), в последние годы практически не встречался.

Таблица 4
Структура осложнений у детей с РСВИ в разные периоды наблюдения

Table 4

Structure of complications in children with RSVI during different observation periods

Осложнение	Группа 1 (2015–2019 гг.), n=71		Группа 2 (2020–2024 гг.), n=157		p
	абс.	% (95% ДИ)	абс.	% (95% ДИ)	
Отит	25	16,0 (9,8–22,2)	65	23,0 (16,4–29,6)	<0,001
Вторичные бактериальные осложнения	21	13,0 (7,8–18,2)	29	10,0 (6,6–14,7)	0,47
Пневмония	–	–	9	3,0 (1,0–5,6)	<0,001
Острый стенозирующий ларинготрахеит	5	3,0 (1,4–11,7)	–	–	<0,001
Анемия	–	–	23	8,0 (4,8–11,9)	–
ССВО / интоксикационный синдром	–	–	8	3,0 (0,9–5,1)	<0,001
Острый гнойный конъюнктивит	–	–	5	2,0 (0,3–3,7)	<0,001

Особое внимание заслуживает тяжесть течения РСВИ. Если в 2015–2019 гг. госпитализация в отделение анестезиологии и реанимации потребовалась 23 из 158 пациентов (14,5%; 95% ДИ 9,9–20,9), то в 2020–2024 гг. в ней нуждались уже 106 из 284 пациентов (37,0%; 95% ДИ 31,9–43,1; $p<0,001$). Это указывает на рост тяжелых форм заболевания и существенное увеличение нагрузки на отделения интенсивной терапии.

Совокупность выявленных клинических особенностей указывает на то, что в последние годы РСВИ стала протекать у детей не только с большей частотой осложнений, но и с нарастанием тяжелых форм, требующих интенсивной терапии. Эти изменения отражают как влияние пандемии COVID-19 на циркуляцию респираторных вирусов и популяционный иммунитет, так и уязвимость детского организма к РСВИ.

Полученные результаты формируют основу для заключения, в котором суммируются ключевые эпидемиологические и клинические характеристики РСВИ, а также определяется их практическая значимость для системы здравоохранения.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование позволило глубоко охарактеризовать особенности РСВИ у детей в Минске за десятилетний период наблюдения. Выявлено, что РСВИ остается ведущей причиной инфекций НДП у детей раннего возраста, а ее клинико-эпидемиологический профиль существенно изменился в связи с циркуляцией SARS-CoV-2.

На протяжении 2015–2019 гг. РСВИ демонстрировала привычную и предсказуемую динамику: сезонность с началом в октябре – ноябре, пиком в январе – феврале и завершением в марте, устойчивую возрастную структуру и относительную стабильность клинического течения. Однако после пандемии COVID-19 циркуляция вируса претерпела заметные сдвиги: сезон начался раньше, а интенсивность вспышек возросла. Особенно тревожным оказалось достоверное увеличение доли младенцев в возрасте до 6 месяцев среди заболевших, что указывает на смещение возрастного профиля к наиболее уязвимой группе.

Клиническая картина РСВИ также изменилась. В 2020–2024 гг. возросла частота осложненных форм: более половины пациентов имели одно или несколько осложнений. На первый план вышли отиты, пневмония, анемия, вторичные бактериальные инфекции, синдром системного воспалительного ответа. Значительно увеличилось число госпитализаций в отделение анестезиологии и реанимации – с 14,5% до 37%, что свидетельствует о большей тяжести течения заболевания и возросшей нагрузке на систему здравоохранения.

Полученные данные согласуются с мировыми исследованиями, показавшими, что пандемия SARS-CoV-2 нарушила привычные механизмы циркуляции респираторных патогенов, а РСВI оказался одним из немногих вирусов, способных конкурировать даже с высокопатогенными возбудителями. Эта уникальная устойчивость определяет его особое место в структуре инфекций дыхательных путей у детей [19, 20].

Практическое значение результатов заключается в том, что смещение начала сезона РСВИ на более ранние сроки и усиление интенсивности циркуляции требуют своевременного прогнозирования пиковых нагрузок, оптимизации эпидемиологического надзора и рационального распределения ресурсов здравоохранения.

Особое внимание должно быть уделено защите наиболее уязвимых категорий – младенцев первых месяцев жизни и детей с сопутствующими заболеваниями.

Сегодня такая защита становится реальностью. Новые профилактические подходы включают вакцинацию беременных женщин, обеспечивающую пассивный иммунитет ребенка в первые полгода жизни, а также введение моноклональных антител, способных обеспечить защиту младенца на весь сезон.

Эти меры, уже внедряемые в ряде стран, открывают принципиально новые возможности для снижения бремени РСВИ, предупреждения осложненных форм и разгрузки отделений интенсивной терапии [21–23]. Таким образом, соединение традиционных мер эпидемиологического контроля с современными достижениями иммунопрофилактики создает основу для эффективной защиты детей от РСВИ в ближайшие годы.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. World Health Organization. WHO strategy to pilot global respiratory syncytial virus surveillance based on the Global Influenza Surveillance and Response System (GISRS).
2. Feikin D.R., Karron R.A., Saha S.K., et al. The full value of immunisation against respiratory syncytial virus for infants younger than 1 year: effects beyond prevention of acute respiratory illness. *Lancet Infect Dis.* 2024 May;24(5):e318–e327. doi: 10.1016/S1473-3099(23)00568-6
3. Lukšić I., Kearns P.K., Scott F., et al. Viral etiology of hospitalized acute lower respiratory infections in children under 5 years of age – a systematic review and meta-analysis. *Croat Med J.* 2013;54:122–134.
4. Tsyalova L.M., Smordintseva E.A., Karpova L.S., et al. The role of RSV disease in the epidemiology and etiology of acute respiratory viral infections in young children. *Lvach.ru.* 2015;4:2–7.
5. Li Z.J., Zhang H.Y., Ren L.L., et al. Etiological and epidemiological features of acute respiratory infections in China. *Nat Commun.* 2021;12(1):5026. Published 2021 Aug 18. doi: 10.1038/s41467-021-25120-6
6. Dehbandi R., Zazouli M.A. Stability of SARS-CoV-2 in different environmental conditions. *Lancet Microbe.* 2020;1(4):e145. doi: 10.1016/s2666-5247(20)30093-8
7. Eslami H., Jalili M. The role of environmental factors to transmission of SARS-CoV-2 (COVID-19). *AMB Express.* 2020;10(92). doi: 10.1186/s13568-020-01028-0
8. Hemalatha M., Kiran U., Kuncha S.K., et al. Surveillance of SARS-CoV-2 spread using wastewater-based epidemiology: comprehensive study. *Sci. Total Environ.* 2021;768:144704. doi: 10.1016/j.scitotenv.2020.144704 36
9. Henwoo A.F. Coronavirus disinfection in histopathology. *J. Histotechnol.* 2020;43(2):102–104. doi: 10.1080/014788 85.2020.1734718
10. Collins P.L., Fears R., Graham B.S. Respiratory syncytial virus: virology, reverse genetics, and pathogenesis of disease. *Curr. Top Microbiol. Immunol.* 2013;372:3–38. doi: 10.1007/978-3-642-38919-1_1
11. Cowtin V.M., McGivern D.R., Fears R. Unravelling the complexities of respiratory syncytial virus RNA synthesis. *J. Gen. Virol.* 2006;87(7):1805–1821. doi: 10.1099/vir.0.81786-0
12. Strauss J.H., Strauss E.G. Overview of viruses and virus infection. In: *Viruses and human disease.* 2nd ed. Eds. Strauss J.H., Strauss E.G. London: Academic Press, 2008. Pp. 1–33. doi: 10.1016/B978-0-12-373741-0.50004-0
13. Karron R.A., Wright P.F., Crowe J.E. Jr., et al. Evaluation of two live, cold-passaged, temperature-sensitive respiratory syncytial virus vaccines in chimpanzees and in human adults, in fants, and children. *J. Infect. Dis.* 1997;176(6):1428–1436. doi: 10.1086/514138
14. Collins P.L., Graham B.S. Viral and host factors in human respiratory syncytial virus pathogenesis. *J. Virol.* 2008;82:2040–2055.
15. Ovsyannikov D.Yu., Krsheminskaya I.V. Immunoprophylaxis of respiratory syncytial viral infection why it is important from an epidemiological and clinical point of view. *Neonatology: news, opinions, training.* 2017; 2: 34–49. doi: 10.24411/2308-2402-2017-00026
16. Faber T.E., Jan L., Kimpen L., et al. Management of respiratory syncytial virus infection. *European Infectious Diseases.* 2007;55–57.
17. Yusuf S., Piedimonte G., Auais A., et al. The relationship of meteorological conditions to epidemic activity of respiratory syncytial virus. *Epidemiol. Infect.* 2007;135(7):1077–1090.
18. Collins P.L., McIntosh K., Chanock M.R., et al. Respiratory syncytial virus. In: Fields B.N. (Ed.) (1996) *Virology.* Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers. P. 1313–1351.
19. Kiseleva I.V., Ksenafontov A.D. Rhino- and RS-viruses in the COVID-19 pandemic. *Infection and immunity.* 2022;12(4):624–638.
20. Shi T., McAllister D.A., O'Brien K.L., et al. Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children in 2019: a systematic analysis. *Lancet.* 2022;399(10340):2047–2064. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00478-0
21. WHO. Recommendations to protect infants against RSV (Respiratory Syncytial Virus). World Health Organization, 2025. Available at: <https://www.who.int/news-room/30-05-2025-who-outlines-recommendations-to-protect-infants-against-rsv-respiratory-syncytial-virus>
22. Hammitt L.L., Dagan R., Yuan Y., et al. Nirsevimab for Prevention of RSV in Healthy Late-Preterm and Term Infants. *N Engl J Med.* 2022;386(9):837–846. doi: 10.1056/NEJMoa2110275
23. GOV.UK. RSV vaccination of pregnant women for infant protection: information for healthcare practitioners. 2023. Available at: <https://www.gov.uk/government/publications/respiratory-syncytial-virus-rsv-programme-information-for-healthcare-professionals/rsv-vaccination-of-pregnant-women-for-infant-protection-information-for-healthcare-practitioners>



Сергиенко Е.Н.¹✉, Красько О.В.², Романова О.Н.¹

¹ Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

² Объединенный институт проблем информатики Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь

Факторы, ассоциированные с развитием сепсиса у детей

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Сергиенко Е.Н. – анализ научного материала, разработка дизайна статьи, написание текста статьи, со-составление резюме, подготовка списка литературы; Красько О.В. – статистический анализ научного материала, редакти-рование текста статьи; Романова О.Н. – редактирование текста статьи.

Подана: 16.09.2025

Принята: 01.12.2025

Контакты: serhiyenka@yandex.com

Резюме

Введение. Сепсис является одной из ведущих причин детской смертности во всем мире, несмотря на прогресс, достигнутый в его изучении за последние десятилетия. В 2017 г. Всемирная организация здравоохранения назвала сепсис одной из приоритетных задач здравоохранения на ближайшее десятилетие. С клинической точки зрения сепсис осложняет течение тяжелых внебольничных и внутрибольничных инфекций и приводит к таким опасным для жизни состояниям, как септический шок и полиорганская недостаточность.

Цель. Разработка модели, включающей доступные лабораторные показатели, для оценки вероятности сепсиса у детей.

Материалы и методы. Нами был проведен анализ лабораторных данных 153 пациентов с сепсисом и 92 пациентов с бактериальными инфекциями в возрасте от 1 месяца до 18 лет, которые находились на лечении в отделении анестезиологии и реанимации УЗ «Городская детская инфекционная клиническая больница» с 2018 по 2023 г. В группах был проведен сравнительный анализ гематологических (ОАК, коагулограмма), биохимических показателей, уровня прокальцитонина, лактата.

Результаты. При анализе выделены значимые лабораторные маркеры, на основании которых получена модель и разработана номограмма для определения вероятности сепсиса у пациентов, используя результаты 4 показателей: содержание прокальцитонина, лактата, фибриногена А и абсолютное количество нейтрофилов.

Ключевые слова: сепсис, показатель, модель, номограмма, дети

Serhiyenka E.¹ , Krasko O.², Romanova O.¹

¹ Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

² Joint Institute of Informatics Problems of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus

Factors Associated with the Development of Sepsis in Children

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Serhiyenka E. – analysis of scientific material, development of the article design, writing the text of the article, compilation of the summary, preparation of the list of references; Krasko O. – statistical analysis of scientific material, editing of the article text; Romanova O. – editing of the article text.

Submitted: 16.09.2025

Accepted: 01.12.2025

Contacts: serhiyenka@yandex.com

Abstract

Introduction. Sepsis is one of the leading causes of childhood mortality worldwide, despite the progress made in its study over the past decades. In 2017, the World Health Organization named sepsis one of the priority public health challenges for the next decade. From a clinical point of view, sepsis complicates the course of severe community-acquired and nosocomial infections and, in turn, leads to life-threatening conditions such as septic shock and multiple organ failure.

Purpose. To develop a model incorporating available laboratory indicators to assess the probabilities of sepsis in children.

Materials and methods. We analyzed laboratory data of 153 patients with sepsis and 92 patients with bacterial infections aged from 1 month to 18 years, who were treated in the anesthesiology and intensive care department of the City Children's Infectious Diseases Clinical Hospital from 2018 to 2023. In the groups, a comparative analysis of hematological (complete blood count, coagulogram), biochemical parameters, procalcitonin and lactate levels was carried out.

Results. The analysis identified significant laboratory markers, on the basis of which a model was obtained, and subsequently a nomogram was developed to determine the likelihood of sepsis in patients using the results of 4 indicators: procalcitonin, lactate, fibrinogen A and absolute neutrophil count.

Keywords: sepsis, parameter, model, nomogram, children

■ ВВЕДЕНИЕ

Сепсис представляет серьезную проблему здравоохранения во всем мире. Ежегодно регистрируют около 4–5 млн случаев сепсиса среди детей [1]. Несмотря на достигнутые успехи, которые позволили снизить уровень летальности, в настоящее время от сепсиса и его осложнений погибает каждый 10-й ребенок и каждый 4-й взрослый пациент [2, 3]. Распространенность сепсиса составляет около 8–10% погибших в детском возрасте, а летальность, ассоциированная с ним, достигает 25%, при компрометированной иммунной системе – до 40–50% [4]. С учетом всех сложностей

учета, согласно литературным источникам, средняя распространенность сепсиса у пациентов в педиатрических отделениях анестезиологии и реанимации составляет 7,7–8,9%, а госпитальная летальность – от 9% до 25%. Важно отметить, что выжившие после сепсиса часто сталкиваются с долгосрочными последствиями, такими как когнитивные нарушения и инвалидность, что требует разработки эффективных стратегий реабилитации и поддержки [5, 6].

Для унификации диагностики и раннего выявления сепсиса в 2016 г. на 3-м международном консенсусе Общество критической медицины и Европейское общество интенсивной терапии предложили новое определение. Оно свело все клинические проявления септического процесса к двум основным формам: сепсису и септическому шоку, что способствовало формированию единого диагностического подхода [3, 4, 7, 8].

Лабораторная диагностика сепсиса является важной составляющей и базируется на комплексном подходе. Этот подход включает в себя идентификацию этиологического агента, определение степени поражения различных органов, а также исследование специфических биохимических показателей, которые сигнализируют о бактериальном воспалительном процессе и нарушениях в функционировании иммунной системы.

Бактериологические методы идентификации патогена требуют значительного времени, а признаки инфекции не всегда очевидны. В то же время своевременное (в течение первого часа) назначение антибактериальной терапии пациентам с сепсисом ассоциировано с улучшением показателей выживаемости. Для оперативной верификации инфекционной этиологии синдрома системной воспалительной реакции целесообразно мониторировать ряд лабораторных параметров.

В настоящее время известно около 200 биомаркеров, некоторые из которых демонстрируют диагностический потенциал в отношении сепсиса [9, 10]. Стратификация риска у педиатрических пациентов с сепсисом на основе биомаркеров является перспективным, но сложным направлением исследований. Гетерогенность иммунного ответа и генетический полиморфизм детской популяции обуславливают отсутствие единого биомаркера, обладающего высокой прогностической ценностью в отношении любого пациента [11, 12]. Следовательно, для эффективной идентификации и стратификации пациентов с сепсисом необходима интеграция различных лабораторных маркеров.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Разработка модели, включающей доступные лабораторные показатели, для оценки вероятности сепсиса у детей.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Был проведен анализ лабораторных данных 153 пациентов с сепсисом и 92 пациентов с бактериальными инфекциями в возрасте от 1 месяца до 18 лет, которые находились на лечении в отделении анестезиологии и реанимации УЗ «Городская детская инфекционная клиническая больница» с 2018 по 2023 г. Для сравнительного анализа было сформировано 2 группы пациентов: с сепсисом (основная группа) и бактериальными инфекциями (группа сравнения). Критериями включения в основную группу были: наличие подозреваемой/подтвержденной инфекции (получение системных противомикробных препаратов и микробиологическое тестирование в

течение первых 24 часов после поступления в стационар); наличие признаков полиорганной недостаточности с общим баллом по шкале pSOFA ≥ 2 и/или Pelod-2 ≥ 2 и/или Phoenix ≥ 2); возраст пациента от 1 месяца до 18 лет; отсутствие хронического заболевания в стадии декомпенсации; отсутствие доказанного иммуносупрессивного заболевания. Для подтверждения наличия или отсутствия инфекции использовались бактериологический и молекулярно-биологический методы.

По возрасту и полу группы пациентов были сопоставимы: в группе пациентов с сепсисом мальчики составили 56,2%, девочки – 43,8% (в группе сравнения – 47,8% и 52,2% соответственно), медиана возраста – 32 (9–86) месяца (в группе сравнения – 42 (18–81) месяца соответственно), $p>0,05$. В группе пациентов с сепсисом в 60,1% случаев развился септический шок, в 11,8% – наступил неблагоприятный (летальный) исход. Клиническими формами в группе бактериальных инфекций были: пневмония / пневмония + плеврит – 52 пациента (56,5%), менингит/менингоэнцефалит – 17 (18,5%), пиелонефрит – 11 (11,9%), эпиглottит – 3 (3,3%), сочетанные формы – 9 (9,8%). В основной группе этиология патологического процесса была верифицирована в 45,1% случаев, в группе сравнения – 34,8%, доминирующими возбудителями в обеих группах были менингококк и стрептококки.

Статистический анализ. Количественные показатели исследования представлены медианой и квартилями в виде Me ($Q25$ – $Q75$). Качественные показатели представлены частотами и процентами в группе. В исследовании использовались критерии, свободные от распределения, не требующие проверки предположений о распределении данных. Сравнение количественных показателей в группах проводилось с помощью критерия Манна – Уитни.

Отбор значимых факторов, ассоциированных с сепсисом, проводился с помощью алгоритма Boruta методом Random Forest, была построена предварительная многофакторная модель. Последующая редукция модели была осуществлена методом пошагового снижения размерности (backward stepwise elimination). С целью оценки производительности модели (пригодности для оценки вероятности сепсиса), которая включает в себя два аспекта: оценку дискриминационной мощности и калибрование, проведена процедура внутренней валидации полученной модели. Для внутренней валидации использовался бутстрэппинг с 1000 повторами, рассчитывались: Dxy-статистика (Somers' D), индекс дискриминации D, калибровочный уклон и пересечение, максимальная ошибка.

При проверке статистических гипотез вероятность ошибки первого рода α была принята равной 0,05. Все расчеты проводились в статистическом пакете R, версия 4.4, с использованием библиотеки rms.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В группах был проведен сравнительный анализ гематологических (ОАК, коагулограмма), биохимических показателей, содержания прокальцитонина и лактата (табл. 1).

Результаты сравнительного анализа продемонстрировали статистические различия по следующим показателям: прокальцитонин (ПКТ), лактат, общее количество лейкоцитов, количество нейтрофилов, тромбоцитов, скорость оседания эритроцитов (СОЭ), билирубин, аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатамино-трансфераза (АСТ), общий белок, мочевина, креатинин, лактатдегидрогеназа (ЛДГ),

Таблица 1**Результаты сравнительного анализа лабораторных показателей в группах с сепсисом и бактериальными инфекциями****Table 1****Results of comparative analysis of laboratory parameters in groups with sepsis and bacterial infections**

Показатель	Сепсис, n=153	Бактериальные инфекции, n=92	p
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	10,6 (4,6–19,9)	18,5 (11,7–23,7)	<0,001
Гемоглобин, г/л	108 (95–120)	114 (101–124)	<0,05
Эритроциты, 10 ¹² /л	4,1 (3,5–4,5)	4,3 (3,9–4,6)	>0,05
Нейтрофилы, 10 ⁹ /л	5,7 (1,9–9,2)	10 (6,9–14,5)	<0,001
Лимфоциты, 10 ⁹ /л	1,8 (0,9–3,1)	2,1 (1,5–3,9)	<0,05
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	181 (94–294)	286 (214–353)	<0,001
СОЭ, мм/ч	15 (6–35)	39 (21–53)	<0,001
Лактат, ммоль/л	3 (2–4,6)	1,8 (1,3–2,3)	<0,001
Белок, г/л	51 (45,6–59)	58,2 (54–63,6)	<0,001
Мочевина, ммоль/л	4,9 (3,2–7,7)	3,3 (2,4–5)	<0,001
Креатинин, мкмоль/л	49 (38–74)	42,8 (34,9–52,7)	<0,001
Билирубин, мкмоль/л	10,9 (7,6–21,6)	7,3 (5,2–10,9)	<0,001
АЛТ, Е/л	30,1 (17,1–81,4)	15,4 (11,1–26,9)	<0,001
АСТ, Е/л	45,9 (32–106,7)	28,8 (20,2–42,5)	<0,001
ЛДГ, Е/л	534 (343–716)	301 (207–447)	<0,001
КФК, Е/л	119,7 (45–248,6)	43,5 (29–143,5)	<0,001
КК-МВ, Е/л	26,6 (20–41,2)	21 (13,9–26,1)	<0,001
СРБ, мг/л	132 (51–195)	160 (101–231)	<0,01
ПКТ, нг/мл	22,2 (8,8–68,1)	9,3 (2–17,3)	<0,001
АЧТВ, сек.	36,7 (31,4–44,6)	30,2 (27,1–34,4)	<0,001
Фибриноген А, г/л	5,6 (3,5–8,3)	11,8 (7,6–13,6)	<0,001
МНО	1,5 (1,2–1,9)	1,2 (1,1–1,4)	<0,001
Д-димеры, мг/л	1397 (687–3829)	799 (473–1178)	<0,01
ПТИ	0,69 (0,57–0,83)	0,8 (0,7–0,9)	<0,001

креатинкиназа-МВ (КК-МВ), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), фибриноген А, международное нормализованное отношение (МНО) и протромбиновый индекс (ПТИ). Далее был проведен клинический анализ значимости выявленных отклонений с учетом возрастных особенностей пациентов. Для дальнейшего отбора наиболее информативных показателей, связанных с развитием сепсиса, был использован алгоритм Boruta (рис. 1). В результате этого процесса были идентифицированы следующие показатели, обладающие максимальной диагностической ценностью для сепсиса: ПКТ, лактат, фибриноген А, лейкоциты, нейтрофилы, АЛТ и АСТ.

На основании отобранных лабораторных показателей была построена предварительная модель. Далее факторы редуцировались (табл. 2), и модель после редуцирования была подвергнута внутренней валидации (табл. 3).

Полученные результаты валидации свидетельствуют о высокой дискриминации ($D_{xy}=0,68$) и хорошей калибровке (пересечение ≈ 0 , уклон = 0,9).

На основании данной модели была разработана номограмма для определения вероятности сепсиса (рис. 2).

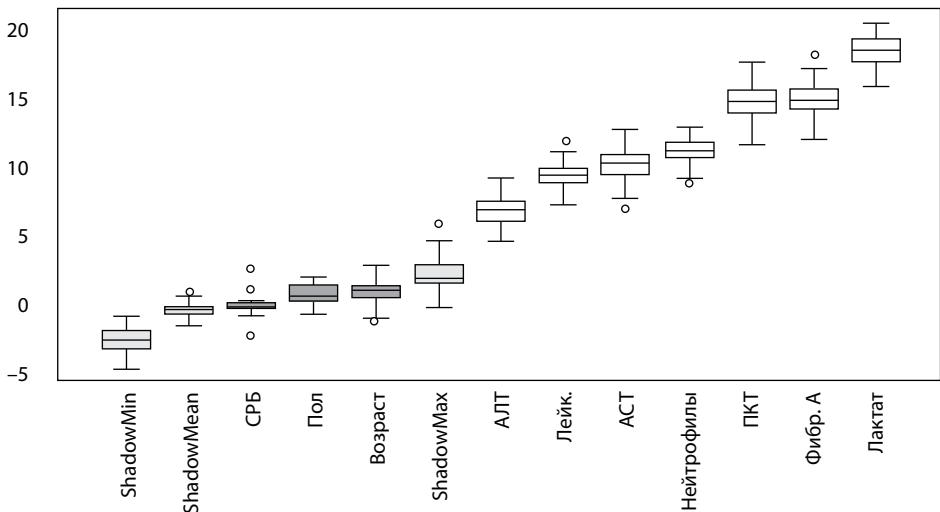


Рис. 1. Результаты отбора значимых показателей по алгоритму Boruta
Fig. 1. Results of selection of significant indicators using the Boruta algorithm

Таким образом, результаты нашей работы показали, что более низкие значения нейтрофилов и фибриногена А, более высокие – прокальцитонина и лактата являются факторами, ассоциирующимися с развитием сепсиса у детей.

Таблица 2
Предварительная и окончательная модели
Table 2
Preliminary and final models

Показатель	Предварительная модель		Модель после редуцирования		Отношение шансов
	Beta	p-value	Beta	p-value	
ПКТ	0,020	0,007	0,02	0,007	1,02 (1,01–1,03)
Лактат	0,553	0,002	0,62	<0,001	1,9 (1,4–2,7)
Фибриноген А	-0,14	0,004	-0,15	<0,001	0,86 (0,78–0,93)
Лейкоциты	0,004	0,935	–	–	–
Нейтрофилы	-0,067	0,360	-0,08	0,003	0,92 (0,87–0,97)
АСТ	0,005	0,426	–	–	–
АЛТ	0,002	0,732	–	–	–

Таблица 3
Результаты оценки внутренней валидации модели
Table 3
Results of the evaluation of the internal validation of the model

	Оценка параметра по полной выборке	Среднее по обучающим выборкам	Среднее по тестовым выборкам	Скорректированный параметр
Dxy	0,7287	0,7287	0,7003	0,6821
D	0,4545	0,4545	0,4061	0,3781
Пересечение	0,0000	0,0000	0,0067	0,0067
Уклон	1,0000	1,0000	0,9027	0,9027
Emax	0,0000	0,0000	0,0239	0,0239

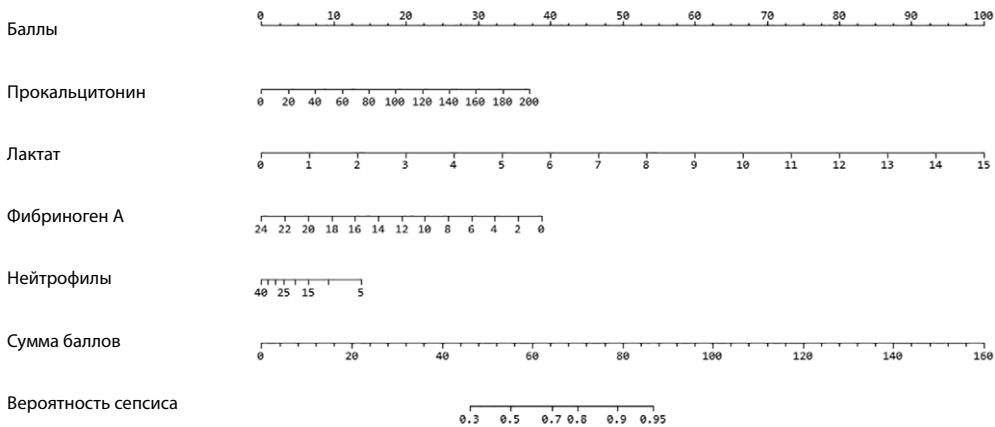


Рис. 2. Номограмма для определения баллов и вероятности сепсиса у детей
Fig. 2. Nomogram for determining the score and probability of sepsis in children

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нашей целью был поиск лабораторных показателей сепсиса, которые можно определить на стационарном этапе оказания медицинской помощи, для разработки модели, обладающей точностью и незамедлительным получением результата. Проводился анализ биохимических показателей крови, общего анализа крови, прокальцитонина, лактата, коагулограммы и иммунограммы. На основе статистического анализа разработана номограмма вероятности сепсиса у детей, которая содержит четыре доступных для определения лабораторных показателя, ассоциированных с развитием септического процесса (прокальцитонин, лактат, фибриноген А, абсолютное количество нейтрофилов).

Таким образом, номограмма является доступным и эффективным способом оценки вероятности сепсиса у пациента с признаками бактериальной инфекции, что позволит клиницисту корректировать лечебную тактику еще на стадии пресепсиса [13]. Безусловно, поиск одного эффективного маркера, обладающего высокой чувствительностью, остается приоритетной задачей в вопросах сепсиса во всем мире. Тем не менее для врачей при проведении диагностического поиска необходимо иметь в арсенале альтернативные (с использованием нескольких лабораторных маркеров) варианты для выявления рисков (вероятности) сепсиса.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Weiss S.L., Fitzgerald J.C., Pappachan J., et al. Global epidemiology of pediatric severe sepsis: The sepsis prevalence, outcomes, and therapies study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2015;191(10):1147–1157.
2. Calsavara A.J.C., Nobre V., Barichello T., Teixeira A.L. Post-sepsis cognitive impairment and associated risk factors: A systematic review. *Aust. Crit. Care.* 2018;31(4):242–253.
3. 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.

4. Souza D.C., Brandão M.B., Piva J.P. From the International pediatric sepsis conference 2005 to the Sepsis-3 consensus. *Rev. Bras. Ter. Intensiva.* 2018;30(1):1–5.
5. Weiss S.L., Deutschman C.S. Are septic children really just «septic little adults»? *Intensive Care Medicine.* 2018;44(3):392–4. doi.org/10.1007/s00134-017-5041-40
6. Simpson S.Q. SIRS in the Time of Sepsis-3. *Chest.* 2018;153(1):34–8. hdoi.org/10.1016/j.chest.2017.10.006
7. Sankar J., Dhochak N., Kumar K., et al. Comparison of International Pediatric Sepsis Consensus Conference Versus Sepsis-3 Definitions for Children Presenting with Septic Shock to a Tertiary Care Center in India: A Retrospective Study. *Pediatric Critical Care Medicine.* 2019;20(3):E122–E129. https://doi.org/10.1097
8. Morin L., Hall M., de Souza D., Guoping L. et al. Pediatric sepsis definition taskforce. The current and future state of pediatric sepsis definitions: an international survey. *Pediatrics.* 2022;149(6):e2021052565. doi: 10.1542/peds.2021-052565
9. Lee S.G., Song J., Park D.W., et al. Prognostic value of lactate levels and lactate clearance in sepsis and septic shock with initial hyperlactatemia: a retrospective cohort study according to the Sepsis-3 definitions. *Medicine (Baltimore).* 2021;100(7):e24835. doi: 10.1097/MD.00000000000024835
10. Bulatova Y.Y., Maltabarova N.A., Zhumaibayev M.B., et al. Modern Diagnostics of Sepsis and Septic Shock in Children. *Electron J Gen Med.* 2020;17(5):em216. doi.org/10.29333/ejgm/7879
11. Menon K., Schlapbach L.J., Akech S., et al. Pediatric sepsis definition-a systematic review protocol by the pediatric sepsis definition taskforce. *Crit Care Explor.* 2020;2(6):e0123. doi: 10.1097/CCE.0000000000000123
12. Miranda M., Nadel S. Pediatric Sepsis: A Summary of Current Definitions and Management Recommendations. *Curr Pediatr Rep.* 2023;11(2):29–39. doi: 10.1007/s40124-023-00286-3
13. Gerard R., Dewitte A., Gross F., et al. Is «presepsis» the new sepsis? A narrative review. *PLoS Pathog.* 2025;21(7):e1013372. doi: org/10.1371/journal.ppat.1013372



Salah Faiz Shnaa¹✉, Roaa J. Elkheralla², Mohammed Hashim AL-Yasiri²

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

² Ministry of Health, Thi-Qar Health Directorate, Thi-Qar, Iraq

Evaluation Antimicrobial Activity of Cladophora Algae Ethanolic and Hexane Extracts Against Uropathogenic Bacteria

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Salah Faiz Shnaa – conceptualization, data curation, investigation, methodology, project administration, resources, software, writing (original draft, review & editing); Roaa J. Elkheralla – conceptualization, data curation, investigation, methodology, supervision, validation, visualization, writing (original draft, review & editing); Mohammed Hashim AL-Yasiri – conceptualization, data curation, methodology, supervision, validation, visualization, writing (original draft, review & editing).

Submitted: 26.05.2025

Accepted: 01.12.2025

Contacts: salah.faez@utq.edu.iq

Abstract

Introduction. In recent years, there has been a growing inclination in using Algae extracts to treat various illnesses. This is predominantly due to the rise in resistance of pathogenic bacteria, which affectedness a significant health anxiety for individuals in both developed and developing countries, to overcome this, must searching for new antimicrobial agents, especially of natural origin.

Purpose. To highlight the ability of Cladophora extracts to provide advanced solutions for combating harmful microorganisms such as *E. coli* and *Staphylococcus aureus* isolated from urinary tract infections.

Materials and methods. Cladophora extracts were prepared by successive maceration in two solvents; namely, ethanol, and hexane by using Ultrasonic Bath. The extracts were filtered, intense, and stored in sterile conditions. Antimicrobial activity was evaluated using varying concentrations (25, 50, 75, and 100 mg/mL) against bacterial strains *Staphylococcus aureus* and *E. coli* by the Kirby-Bauer disk diffusion method. The bioactive compounds in each extract were also identified using a GC-MS device.

Results. All extracts showed a high inhibitory ability on the growth of *E. coli* and *S. aureus* the highest inhibition zone was recorded in Ethanol extract at a concentration of 100% on *E. coli* with a mean of 16 ± 1 mm, while *S. aureus* 11.8 ± 0.44 mm, and recorded in Hexane extract at a concentration of 100% on *S. aureus* 13.4 ± 1.14 mm, while *E. coli* 14.6 ± 0.89 mm, then the activity decreased for both extracts with decrease concentration. The ethanol extract showed activity against *E. coli* and *Staph. aureus* at all concentrations. On the other hand, the hexane extract showed activity against *E. coli* and *Staph. aureus* at all concentrations. Several active chemical compounds in each extract were also identified using GC-MS.

Conclusion. These findings present new insights into the ability of the green algae Cladophora spp. as a valuable source of antibacterial.

Keywords: Cladophora algae, ethanol, hexane, DMSO, GC-MS, *E. coli*, *S. aureus*

Салах Ф.Ш.¹✉, Роаа Дж.Э.², Мохаммед Х. аль-Ясири²

¹ Университет Ти-Кар, Ти-Кар, Ирак

² Управление здравоохранения Ти-Кар, Ти-Кар

Оценка антимикробной активности этанольных и гексановых экстрактов водорослей кладофоры против уропатогенных бактерий

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Салах Ф.Ш. – концептуализация, отбор данных, исследование, методология, администрирование проекта, ресурсы, программное обеспечение, написание (первоначальный черновик, рецензирование и редактирование); Роаа Дж.Э. – концептуализация, отбор данных, исследование, методология, руководство, валидация, визуализация, написание (первоначальный черновик, рецензирование и редактирование); Мохаммед Х. аль-Ясири – концептуализация, сбор данных, методология, руководство, валидация, визуализация, написание (черновик, рецензирование и редактирование).

Подана: 26.05.2025

Принята: 01.12.2025

Контакты: salah.faez@utq.edu.iq

Резюме

Введение. В последние годы наблюдается тенденция к увеличению использования экстрактов водорослей для лечения различных заболеваний. Это обусловлено главным образом ростом резистентности патогенных бактерий, что вызывает серьезную обеспокоенность по поводу здоровья людей как в развитых, так и в развивающихся странах. Для преодоления этой проблемы необходим поиск новых антимикробных препаратов, особенно природного происхождения.

Цель. Подчеркнуть способность экстрактов кладофоры обеспечивать передовые решения в борьбе с вредными микроорганизмами, такими как кишечная палочка и золотистый стафилококк, выделенными при инфекциях мочевыводящих путей.

Материалы и методы. Экстракты кладофоры были получены путем последовательной мацерации в двух растворителях: этаноле и гексане, с использованием ультразвуковой ванны. Экстракты были отфильтрованы, подвергнуты интенсивной обработке и хранились в стерильных условиях. Антимикробную активность оценивали, используя различные концентрации (25, 50, 75 и 100 мг/мл) в отношении штаммов бактерий *Staphylococcus aureus* и *E. coli* диско-диффузионным методом Кирби-Бауэра. Биоактивные соединения в каждом экстракте также идентифицировали с помощью прибора ГХ-МС.

Результаты. Все экстракты продемонстрировали высокую ингибирующую способность в отношении роста *E. coli* и *S. aureus*. Наибольшая зона ингибирования была зарегистрирована в этанольном экстракте при концентрации 100% для *E. coli* со средним размером 16 ± 1 мм и *S. aureus* $11,8 \pm 0,44$ мм, а также в гексановом экстракте при концентрации 100% для *S. aureus* $13,4 \pm 1,14$ мм и *E. coli* $14,6 \pm 0,89$ мм. Затем активность снижалась для обоих экстрактов с уменьшением концентрации. Этанольный экстракт проявил активность против *E. coli* и *S. aureus* во всех концентрациях, как и гексановый экстракт. Несколько активных химических соединений в каждом экстракте были также идентифицированы с помощью ГХ-МС.

Заключение. Полученные результаты продемонстрировали, что зеленые водоросли *Cladophora spp.* являются ценным источником антибактериальных веществ.

Ключевые слова: водоросли Cladophora, этанол, гексан, ДМСО, ГХ-МС, *E. coli*, *S. aureus*

■ INTRODUCTION

Urinary tract infection (UTI) is a common bacterial and fungal infection that affects individuals of all ages and both of sex in the worldwide [1]. It is one of the most common infections in local primary care [2]. UTI is a common contagion among men and women but the incidence is quite high among women due to their physiology [3–5]. The examination of the clinical symptoms of UTI in a patient depends on the anatomical region, microorganisms, severity of infection and the patient's immune system [6].

The emergence of drug-resistant strains of bacteria and fungi has further complicated the management of UTIs [7]. The extensive, frequent and inappropriate use of antimicrobial agents have invariably resulted in the development of antibiotic resistance which, in recent years, has become a major problem international [8]. In recent years, there has been a growing trend in using Algae extracts to treat various ailments, this is particularly due to the rise in resistance of pathogenic bacteria [9]. Algae-derived chemicals possess distinctive pharmacological characteristics, including cost-effectiveness, reduced toxicity, diminished side effects, and a lower likelihood of resistance development [10].

Cladophora Algae is capable of producing different kinds of antioxidant, carotenoid, enzyme polymer, lipid, natural dye, polyunsaturated fatty acid, peptide, toxin and sterols [11]. Some of the high-value bioactive compounds produced by Algae are acetylic acids, β -carotene agars, agarose, alginates, carrageenan's, polyunsaturated fatty acids, vitamin B, keto-carotenoid astaxanthin, and lutein that can using in synthesis of antimicrobial, antiviral, antibacterial and anticancer drugs [12]. The chemical composition of Algae includes lipid at 20–30%, protein around 50%, carbohydrate 20–30% and other compounds account for approximately 5%, the market value depends on the concentration and amount of the essential amino acids, poly saccharides, polyunsaturated fatty acid and number of essential vitamins, also, the value depends upon the application, or what is the purpose of the use of algae and compared to similar alternative sources of this product [13].

***Cladophora* spp.**

Cladophora is a group of macroscopic green algae that includes more than 183 species and widely distributed in both marine and freshwater ecosystems [14]. Also called blanket weed (Kelly and King, 2007). The common name of this species is Mekong weed [15]. The genus *Cladophora* includes filamentous green algae sparsely, or densely branched, and often taking a bushy cushion-like or globular form [16]. This alga contains a high amount of carbohydrates, minerals, and proteins and is characterized by high moisture – typically around 90% [17]. Also, this moss contains abundant flavonoids, alkaloids phenols, tannins, fatty acids, sterols, and terpenoids. [18]. Polysaccharides, polyphenols, terpenes, carotenoids, and phycobiliproteins are some of the anticancer bio-constituents present in algae [19] They contain photosynthetic pigments common chlorophyll a, chlorophyll b, carotene, xanthophyll. Quantitative and qualitative analysis of basic protein amino acids in *Cladophora* cells showed the presence of 18 amino acids [20]. *Cladophora* are rich in phytochemical compounds that can be exploited for sustaining both human and

animal health [18]. *Cladophora* possesses numerous biologically active properties and is regarded as one of the most essential medicinal algae as an antibacterial, antifungal, and anti-inflammatory agent, anti-diabetic, anti-oxidation, anticancer, anti-hypertensive, and cytotoxicity activities [19]. The use of *Cladophora* in medicine and pharmacology is one of the most profitable promising ways to utilize the biomass. *Cladophora* biomass is an unlimited, low cost and valuable resource for medicine and pharmacology [21].

■ MATERIALS AND METHODS

Algae samples collection and processing

The study involved the collection and preparation of *Cladophora* Algae from the marshes of Suq Al-Shuyukh, Nasiriyah city, Dhi Qar Governorate, Iraq. The Algae were cleaned dried, and ground into powder. Twenty grams of the dried powder were mixed with 200 mL of ethanol and hexan solvents, respectively, and subjected to ultrasonic extraction. The extracts were filtered, concentrated, and stored in sterile conditions. Antimicrobial activity was assessed using varying concentrations (25, 50, 75, and 100 mg/mL) against bacterial strains *Staphylococcus aureus* and *E. coli* using the Kirby-Bauer disk diffusion method.

Collection and classification of study stations

The Algal specimens used in this study were obtained from the marshes of Suq Al-Shuyukh, located in the Thi-Qar Province in southern Iraq, province for the period from 15 October to 15 February, 2023–2024. Specifically, *Cladophora* Algae were collected. Dr. Roaa Jafar khudhayer, a professor at the University of Thi-Qar, College of Science, identified the Algae. The impurities were completely removed from them, and they were transformed into a fine powder using an electric mill. After that, they were kept in sterile glass bottles until they were ready to be used [22].

Preparation of algal extract

Preparation of Hexan and ethanol extract

The chemical components were qualitatively screened by subjecting a mixture of 20 grams of Algal powder and 200 milliliters of Hexan (Hexan Extract), as well as 200 milliliters of ethanol (Ethanol Extract), to an ultrasonic bath. The resulting solution was filtered using multiple layers of Whatman 0.22 filter paper and then concentrated at 50 °C under reduced pressure using a rotary evaporator. Afterwards, it was subjected to a drying procedure at a temperature of 25 °C. The extract was ultimately gathered in sterilized glass tubes that are now prepared for utilization [23]. Preparation Concentration to obtain different concentrations, we dilute the stock solution (100%) with DMSO dissolving solution.

GC-MS analysis of extracts

Gas chromatography-mass spectrometry (GC-MS) conditions the GC-MS analysis was performed using the GCMS-QP2010 plus instrument (Shimadzu, Kyoto, Japan), equipped with an autoinjector and a 5 ms capillary column of 30×0.25 mm with a film thickness of 0.25 µm. The carrier gas used is helium, with a flow rate of 1.15 ml/min. The 70eV ionized charge system was used to do mass spectroscopic scanning. The temperature was initially set at 80 °C for 2 minutes, and then increased steadily at a pace of 10 °C per minute until it reached 280 °C for 5 minutes. The samples that were injected were exposed to splitting

mode at a temperature of 250 °C. Two databases contain mass spectral data. The National Institute of Standards and Technology (NIST14) and Wiley 10th/NIST 2014 mass spectral library (W10N14) was utilized to characterize the isolated components based on them.

Culturing of samples and antibiotic susceptibility

Bacterial cultures of *E. cloi* and *S. aureus* were maintained at 4° C in Brain Heart Infusion agar with glycerol and subculture on MacConkey and blood and then on Muller Hinton agar were used Disc diffusion methods to determine the sensitivity of isolates to antibiotics [24].

Antimicrobial activity of algal extracts against bacteria

The researchers employed the Kirby-Bauer disk diffusion susceptibility test to assess the sensitivity and resistance of Algal extracts to bacteria recovered from UTI patients [25]. To accomplish this, they evenly distributed 100 µL of the bacterial inoculum obtained from an 18–24-hour broth culture onto the surface of Muller Hinton agar media plates. Subsequently, the researchers placed antibiotic discs on the inoculated plates, followed by the Algal extract at concentrations of 25, 50, 75, and 100 mg/ml. Furthermore, several antibiotics were examined in this investigation. The plates were placed in an incubator at a temperature of 37 °C for a period of 18–24 hours, following a chilling period of 2 hours at 4 °C. The inhibitory zones on each plate were then measured in terms of their diameter.

Statistical analysis

The data was analyzed by using SPSS (Statistical Package of Socio Science) by using one-way ANOVA for variation, LSD and independent sample t test at p. value <0.05 [26].

■ RESULT

GC-MS

The GC-MS analysis of Hexan and Ethanol extracts showed the presence of bioactive chemicals. GC-MS analysis of chemical compounds in Hexan extract of Cladophora Algae, shows 9 compounds. The 6-Octadecenoic acid compound is the most abundant with 95.1% of the total area, while the Trifluoroacetic acid, 2-tetrahydrofurylmethyl ester compound is the least area with 0.01% (Table 2). Whereas the GC-MS analysis of chemical compounds in the Ethanolic Extract of Cladophora Algae, showed 8 compounds. The Dichloroacetic acid, undec-2-enyl ester compound is the most abundant with 88.57% of the total area, while the 1,5-Heptadiene, 2,6-dimethyl-compound is the least area with 0.15 % (Table1).

Activity of Cladophora ethanol extract with different concentrations against *E. coli* and *S. aureus*

The present study was showed a significant difference at p. value <0.05, in the activity of Cladophora ethanol extract according to extract concentration, was showed the high activity of Cladophora ethanol against both *E. coli* and *S. aureus* in 100% concentrations, then the activity decreased with decrease concentration. In the other hand, the study showed a non-significant difference between *E. coli* and *S. aureus* in all concentration with except 100%, furthermore the study noted a non-significant difference between concentration of 75% and 50% *S. aureus* as in Table 3.

Table 1
Chemical compounds in the Hexane extract of Cladophora

Seq	R. Time	Area%	Common Name	Formula
1	2.040	0.37	Hexane, 2,2,3-trimethyl-	C ₉ H ₂₀
2	16.34	0.01	1H-Pyrazole, 3-methyl-5-(trifluoromethyl)-	C ₅ H ₅ F ₃ N ₂
3	18.62	0.10	d-Glucohexodialdose	C ₆ H ₁₀ O ₆
4	19.13	0.01	(+)-3,4-Dehydroproline amide	C ₅ H ₈ N ₂ O
5	20.94	4.31	n-Hexadecanoic acid	C ₁₆ H ₃₂ O ₂
6	22.15	0.01	Trifluoroacetic acid, 2-tetrahydrofurylmethyl ester	C ₇ H ₉ F ₃ O ₃
7	22.93	95.1	6-Octadecenoic acid	C ₁₈ H ₃₄ O ₂
8	23.48	0.09	Cyclohexaneethanol, acetate	C ₁₀ H ₁₈ O ₂
9	25.62	0.00	Oxygen difluoride	F ₂ O
Total		100		

Table 2
Chemical compounds in the ethanol extract of Cladophora

Seq	R. Time	Area%	Common Name	Formula
1	16.341	0.15	2,2-Dimethylpropanoic anhydride	C ₁₀ H ₁₈ O ₃
2	17.472	0.27	Bicyclo[4.1.0]heptane, 3-methyl-	C ₈ H ₁₄
3	19.136	0.40	Tridecanoic acid	C ₁₃ H ₂₆ O ₂
4	20.802	7.83	9-Octadecenoic acid (Z)-, 2-hydroxy-1-(hydroxymethyl) ethyl ester	C ₂₁ H ₄₀ O ₄
5	22.701	88.57	Dichloroacetic acid, undec-2-enyl ester	C ₁₃ H ₂₂ Cl ₂ O ₂
6	22.833	2.44	1,3-Dioxolane, 2-phenyl-	C ₉ H ₁₀ O ₂
7	23.034	0.19	2-Butene, 1-bromo-3-methyl-	C ₅ H ₈ Br
8	23.386	0.15	1,5-Heptadiene, 2,6-dimethyl-	C ₉ H ₁₆
Total		100		

Table 3
Activity of Cladophora ethanol extract with different concentrations against *E. coli* and *S. aureus*

Concentration	<i>E. coli</i>	<i>S. aureus</i>	p. value
	Mean±S.D.		
25%	8.80±0.83 ^c	8.40±1.14 ^c	0.546
50%	11.4±1.14 ^c	10.6±0.89 ^b	0.252
75%	13.0±0.70 ^b	11.6±0.89 ^{ab}	0.025
100%	16.0±1.00 ^a	11.8±0.44 ^a	<0.01
p. value	<0.01	<0.01	
LSD	1.24	1.16	

Activity of Cladophora hexane extract with different concentrations against *E. coli* and *S. aureus*

The present study was showed a significant difference at p. value <0.05, in the activity of Cladophora hexane extract according to extract concentration, was showed the high activity of Cladophora hexane against both *E. coli* and *S. aureus* in 100% concentrations, then the activity decreased with decrease concentration. In the other hand, the study showed a non-significant difference between *E. coli* and *S. aureus* in both 50% and 75%, furthermore the study noted a non-significant difference between concentration of 50% and 25% in *E. coli* as in Table 5.

Table 5

Activity of Cladophora hexan extract with different concentrations against *E. coli* and *S. aureus*

Concentration	<i>E. coli</i>	<i>S. aureus</i>	p. value
	Mean±S.D.		
25%	9.20±0.83 ^b	8.80±0.84 ^d	0.471
50%	11.8±0.83 ^b	10.0±0.70 ^c	<0.01
75%	13.6±0.89 ^a	12.2±0.83 ^b	0.034
100%	14.6±0.89 ^a	13.4±1.14 ^a	0.101
p. value	<0.01	<0.01	
LSD	1.15	1.18	

■ DISCUSSION

The importance of freshwater algae has increased significantly in recent times due to their antimicrobial activity. There is a great concern of the World Health Organization about bacterial resistance to many antibiotics and antibiotics, which has led to increased mortality rates, especially in immune compromised individuals. There are many studies that prove the importance of algae-derived bio active compounds as antimicrobial agents and can serve as an alternative to traditional antibiotics. The diversity of secondary receptors present in algae makes them attractive candidates, as many of these receptors exhibit antibacterial effects by preventing metabolic activity or damage to the cell walls of microbes [27]. Accordingly, in this research, Cladophora algae was selected and the antimicrobial activities were evaluated and the bio active compounds were extracted from this alga using (GC-MS). According to the results, both ethanol and hexan extracts of Cladophora algae exhibit antibacterial activity, with the ethanol extract being more effective against both *E. coli* and *S. aureus*. Both extracts demonstrated antibacterial properties, but their efficacy varied depending on the concentration and the type of bacteria tested. The ethanol extract showed a significant increase in antibacterial activity for *E. coli* with increasing concentration, from 8.80 ± 0.83 mm at 25% to 16 ± 1 mm at 100%.

The p-value for this increase (<0.01) indicates a statistically significant effect. The Least Significant Difference (LSD) of 1.24 suggests that differences in means between concentrations are meaningful. Similar to *E. coli*, the extract exhibited increased activity with higher concentrations for *S. aureus*, starting at 8.40 ± 1.14 mm at 25% and reaching 11.8 ± 0.44 mm at 100%. The p-value for *S. aureus* is also significant (<0.01). However, the differences in means are less pronounced than for *E. coli*. The hexan extract showed antibacterial activity for *E. coli* as well, with values increasing from 9.20 ± 0.83 mm at 25% to 14.6 ± 0.89 mm at 100%. The p-value for the 50% concentration is significant (<0.01), indicating effective inhibition. The LSD of 1.15 reinforces the significance of differences between concentrations.

The activity was slightly lower on *S. aureus* compared to *E. coli*, showing a maximum inhibition of 13.4 ± 1.14 mm at the highest concentration. The p-value of 0.101 for the 100% concentration indicates no significant difference from lower concentrations, suggesting that hexan extract may not be as effective against *S. aureus* as the ethanol extract. Both extracts demonstrated increased antibacterial activity with higher concentrations, but the ethanol extract showed overall greater efficacy, especially against *E. coli*.

The differences in susceptibility between the two bacterial strains indicate that *E. coli* is more sensitive to Cladophora extracts than *S. aureus*. This could be due to differences

in cell wall structure and resistance mechanisms. The p-values indicate that both extracts have significant antibacterial properties, particularly at higher concentrations. The LSD values provide confidence that the observed differences are not due to random variation. The effectiveness of the *Cladophora Algae* can be attributed to its content of active compounds such as Hexadecanoic acid methyl ester has Antioxidant, Antimicrobial, Hypocholesterolemia, Hemolytic, Alpha reductase inhibitor [28]. In addition, 9-Octadecenoic acid (Z)-, 2,3-dihydroxypropyl ester has (Antibacterial, anti-candidal, anti-inflammatory, hypocholesterolemia, cancer preventive, hepatic protective, nematicide, insect Fuge anti histaminic, anti-arthritis, ant coronary, antieczemic, anti-acne, 5-Alpha reductase inhibitor and anti-androgenic activities [29].

Furthermore, this current study's identification of octadecenoic acid (Oleic acid) in *Cladophora* extract is corroborated by the prior work of Al-Khafaji and Saeed [30], where they found that octadecenoic acid is one of the active compounds present in *Cladophora* extract. Stabili also noted in their study that since Oleic acid is the most abundant among the fatty acids of *Cladophora* extract, it is likely responsible for the antibacterial activity [31].

■ CONCLUSION

Given the numerous side effects associated with most antibiotics employed in the medical profession, our current study aimed to investigate the effects of ethanol and hexane extracts of *Cladophora Algae* on pathogenic bacteria that cause (UTI), demonstrating superior inhibition compared to some medicines. The Ethanol and Hexane extracts exhibit antimicrobial properties due to their chemical composition, which includes compounds such as Hexadecanoic acid, ethyl ester, 9,12-Octadecadienoic acid (Z,Z),9-Octadecenoic acid (Z)-, 2,3-dihydroxypropyl ester, Heptadecane Pentadecanoic acid, 14-bromo, positioning them as potential alternative medicinal treatments.

■ REFERENCES

1. Moro PS, Aitken AR, Kohanpour F, Jessell MW. Anomalously fertile subcontinental lithospheric mantle beneath the intracontinental Canning Basin, Western Australia. *Geophysical Journal International*. 2024;239(2):769–97.
2. Wagenlehner FM, Bjerklund Johansen TE, Cai T, et al. Epidemiology, definition and treatment of complicated urinary tract infections. *Nature Reviews Urology*. 2020;17(10):586–600.
3. Mancuso G, Midiri A, Gerace E, et al. Urinary tract infections: the current scenario and future prospects. *Pathogens*. 2023;12(4):623.
4. Huang HY, Lin YC, Cui S, et al. miRTarBase update 2022: an informative resource for experimentally validated miRNA-target interactions. *Nucleic acids research*. 2022;50(D1):D222–30.
5. Hamim SS. Molecular characterization of *mecA* gene in Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. *University of Thi-Qar Journal of Science*. 2016;6(1):25–9.
6. Ameen IA, Okab HF. Phyto-activity of *Syzygium aromaticum* extract against pathogenic bacteria isolated from chronic tonsilitis patients. *Romanian J Infectious Diseases / Revista Romana de Boli Infectioase*. 2024;127(1):1–8.
7. Sher L. The Impact of Relationships Within Combat Units on Post-Deployment Suicide Risk. *Behavioral Sciences*. 2024;14(11):1040.
8. Amadi CN, Igweze ZN, Orisakwe OE. Heavy metals in miscarriages and stillbirths in developing nations. *Middle East Fertility Society Journal*. 2017;22(2):91–100.
9. Ahmed N, Sheikh MA, Ubaid M, et al. Comprehensive exploration of marine algae diversity, bioactive compounds, health benefits, regulatory issues, and food and drug applications. *Measurement: Food*. 2024;100163.
10. Menaa F, Wijesinghe U, Thiripuranathan G, et al. Marine algae-derived bioactive compounds: a new wave of nanodrugs? *Marine drugs*. 2021;19(9):484.
11. Menaa F, Wijesinghe U, Thiripuranathan G, et al. Marine algae-derived bioactive compounds: a new wave of nanodrugs? *Marine drugs*. 2021;19(9):484.
12. Gomez-Zavaglia A, Prieto Lage MA, Jimenez-Lopez C, et al. The potential of seaweeds as a source of functional ingredients of prebiotic and antioxidant value. *Antioxidants*. 2019;8(9):406.
13. Dora RR, Mondal R, Mohanty SK. Wave trapping by porous breakwater near a wall under the influence of ocean current. *Ocean Engineering*. 2024;303:117820.

14. Michalak I, Messyasz B. Concise review of *Cladophora* spp.: macroalgae of commercial interest. *Journal of Applied phycology*. 2021;33(1):133–66.
15. Sundaramoorthy RA, Palaniyappan S, Karthikeyan GV, Prakash RA. Smart City Charging Infrastructure: Energy-Driven Services for Electric Vehicle Charging Points With Mobile Assistance. In:Blockchain-Based Solutions for Accessibility in Smart Cities 2024 (pp. 359–384). IGI Global. <http://dx.doi.org/10.4018/979-8-3693-3402-7.ch013>
16. Messyasz B, Michalak I, Łęska B, et al. Valuable natural products from marine and freshwater macroalgae obtained from supercritical fluid extracts. *Journal of applied phycology*. 2018;30:591–603.
17. Srimaroeng C, Ontawong A, Saowakon N, et al. Antidiabetic and renoprotective effects of *Cladophora glomerata* Kützing extract in experimental type 2 diabetic rats: a potential nutraceutical product for diabetic nephropathy. *Journal of diabetes research*. 2015;2015(1):320167.
18. Al-Jaber M. Progress of Sustainable Goals in Qatar and Its Effect on Virtual Learning (Master's thesis, Hamad Bin Khalifa University (Qatar)). <https://researchportal.hbku.edu.qa/>
19. Ahmad S, Munir S, Zeb N, et al. Green nanotechnology: A review on green synthesis of silver nanoparticles – An ecofriendly approach. *International journal of nanomedicine*. 2019;5087–107.
20. Pikoš M, Czerwak-Marcinkowska J, Messyasz B. The effect of *Cladophora glomerata* exudates on the amino acid composition of *Cladophora fracta* and *Rhizoclonium* sp. *Open Chemistry*. 2019;17(1):313–24.
21. Prazukin AV, Anufrieva EV, Shadrin NV. Is biomass of filamentous green algae *Cladophora* spp. (Chlorophyta, Ulvophyceae) an unlimited cheap and valuable resource for medicine and pharmacology? A review. *Reviews in Aquaculture*. 2020;12(4):2493–510.
22. Lafta S, AL-Waheed AN. Identification Flavonoid of Bougainvillea spectabilis flowers in Nasiriyah by HPLC and Detection Effect of Extract as Antibacterial. *University of Thi-Qar Journal of Science*. 2024;11(2):111–5.
23. Nadhm SS, AL-Waheed AN. GC-MS Assay to Alkaloid Extract of *T. foenum-graecum* Seeds and Detection Effect of Extract as Antibacterialect Of Extract As Antibacterial. *University of Thi-Qar Journal of Science*. 2024;11(2):63–8.
24. Oladipo EK, Awoyelu EH, Adeosun IJ, Ayandele AA. Antibacterial susceptibility of clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* in Nigeria to carbapenems. *Iraqi Journal of Science*. 2021;396–401.
25. Maithili SS, Ramanathan G. Antimicrobial activities of *Chaetomorpha antennina* dichloromethane extract against isolated urinary tract infection pathogens. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*. 2019;18–21.
26. Okab HF, Salih MB, Jarulli BA. Immunopathy of COVID-19 Patients without Chronic Disease: Proinflammatory and Anti-Inflammatory Cytokines Attributable to Disease Severity. *Laboratory Research in Clinical Practice*. 2024;13(1):47–59.
27. Lowenthal MS, Andriamaharavo NR, Stein SE, Phinney KW. Characterizing *Vaccinium* berry Standard Reference Materials by GC-MS using NIST spectral libraries. *Analytical and bioanalytical chemistry*. 2013;405(13):4467–76.
28. Akhilraj BC, Suresh J, Rajamani K, et al. GC-MS Investigation of Unidentified Pharmaceutical ability of Indigenous herbaceous vine, *Tinospora cordifolia*'s fruits. *Research Journal of Pharmacy and Technology*. 2024;17(2):612–8.
29. Barzkar N, Jahromi ST, Poorsaheli HB, Vianello F. Metabolites from marine microorganisms, micro, and macroalgae: Immense scope for pharmacology. *Marine drugs*. 2019;17(8):464.
30. Al-Khafaji AH, Al-saedi ZA. Employing Educational Poetic Songs as Grammatical Rules in the Achievement of Fifth Grade Students in Arabic Grammar and Measuring Their Concentration Intensity. *Journal of Ecohumanism*. 2025;4(1):1952–66.
31. Stabile LP, Dacic S, Land SR, et al. Combined analysis of estrogen receptor β -1 and progesterone receptor expression identifies lung cancer patients with poor outcome. *Clinical Cancer Research*. 2011;17(1):154–64.



Бонда Н.А.¹, Марковский В.О.²✉, Степаненко Н.П.²

¹ Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Беларусь

² Гомельская областная детская клиническая больница, Гомель, Беларусь

Динамика антибиотикорезистентности возбудителей инфекций у детей в условиях отделения реанимации

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Бонда Н.А. – концепция и дизайн исследования, сбор материала, анализ данных, написание и окончательное редактирование текста; Марковский В.О. – проведение анализа данных, написание и окончательное редактирование текста, сбор и обработка литературных источников; Степаненко Н.П. – окончательное одобрение варианта статьи для опубликования.

Подана: 20.10.2025

Принята: 01.12.2025

Контакты: markovskiyv4@gmail.com

Резюме

Цель. Провести оценку динамики антибиотикорезистентности основных бактериальных возбудителей, выделенных у детей отделения реанимации в 2021–2024 годах, и определить ключевые тенденции, влияющие на выбор рациональной антибактериальной терапии.

Материалы и методы. В ретроспективное исследование включены результаты 1562 микробиологических исследований, выполненных в микробиологической лаборатории Гомельской областной детской клинической больницы. Определение видовой принадлежности и чувствительности микроорганизмов осуществлялось по стандартным методикам с использованием системы Vitek 2 Compact и интерпретацией по EUCAST (версии 12.0–13.0). Статистическая обработка данных проводилась с использованием программных пакетов Microsoft Excel и Python (pandas, scipy, matplotlib).

Результаты. За период наблюдения выделено 1562 бактериальных изолятов. Ведущие возбудители – *Klebsiella pneumoniae* (26%), *Acinetobacter baumannii* (16,8%), *Pseudomonas aeruginosa* (12%) и *Escherichia coli* (10,1%). Установлено устойчивое снижение чувствительности к β-лактамам, фторхинолонам и карбапенемам. Доля мультирезистентных штаммов выросла с 42% до 61% (χ^2 for trend, $p<0,001$). Наиболее выраженный рост MDR зафиксирован у *K. pneumoniae* (+18 п. п.) и *A. baumannii* (+23 п. п.). Корреляционный анализ выявил значимую связь между длительностью госпитализации и выделением MDR-штаммов ($r=0,72$, $p<0,01$). Проведенный статистический анализ показал повышенные MIC₉₀ у *A. baumannii* и *K. pneumoniae*.

Заключение. Нарастание антибиотикорезистентности в детском отделении реанимации определяется закреплением госпитальных штаммов *K. pneumoniae* и *A. baumannii*. Полученные данные подтверждают необходимость постоянного микробиологического мониторинга, пересмотра схем эмпирической терапии и внедрения принципов рационального использования антимикробных препаратов в педиатрической практике.

Ключевые слова: антибиотикорезистентность, мультирезистентные микроорганизмы, госпитальные инфекции, дети, отделение реанимации и интенсивной терапии, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, микробиологический мониторинг, антимикробная терапия, педиатрическая инфекция

Bonda N.¹, Markovsky V.²✉, Stepanenko N.²

¹Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

²Gomel Regional Children's Clinical Hospital, Gomel, Belarus

Dynamics of Antibiotic Resistance of Infectious Agents in Children in Intensive Care Units

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Bonda N. – study concept and design, material collection, data analysis, text writing and final editing; Markovsky V. – data analysis, text writing and final editing, literary sources collecting and processing; Stepanenko N. – final approval of the article for publication.

Submitted: 20.10.2025

Accepted: 01.12.2025

Contacts: markovskiyv4@gmail.com

Abstract

Purpose. To assess the dynamics of antibiotic resistance of the main bacterial pathogens isolated from children in the intensive care unit from 2021 to 2024 and to identify key trends influencing the choice of rational antibacterial therapy.

Materials and methods. This retrospective study included the results of 1,562 microbiological tests performed in the microbiology laboratory of the Gomel Regional Children's Clinical Hospital. Microorganism species and susceptibility testing were performed using standard methods using the Vitek 2 Compact system and interpreted using EUCAST (versions 12.0–13.0). Statistical data processing was performed using Microsoft Excel and Python software packages (pandas, scipy, matplotlib).

Results. A total of 1,562 bacterial isolates were isolated during the observation period. The leading pathogens were *Klebsiella pneumoniae* (26%), *Acinetobacter baumannii* (16.8%), *Pseudomonas aeruginosa* (12%), and *Escherichia coli* (10.1%). A steady decrease in susceptibility to β -lactams, fluoroquinolones, and carbapenems was observed. The proportion of multidrug-resistant strains increased from 42% to 61% (χ^2 for trend, $p<0.001$). The most pronounced increase in MDR was recorded for *K. pneumoniae* (+18 pp) and *A. baumannii* (+23 pp). Correlation analysis revealed a significant association between the duration of hospitalization and the isolation of MDR strains ($r=0.72$, $p<0.01$). A statistical analysis revealed elevated MICs for *A. baumannii* and *K. pneumoniae*.

Conclusion. The rise in antibiotic resistance in the pediatric intensive care unit is driven by the establishment of hospital-acquired strains of *K. pneumoniae* and *A. baumannii*. These data support the need for ongoing microbiological monitoring, revision of empirical treatment regimens, and implementation of rational antimicrobial use principles in pediatric practice.

Keywords: antimicrobial resistance, multidrug-resistant microorganisms, hospital-acquired infections, children, intensive care unit, Klebsiella pneumoniae, Acinetobacter baumannii, microbiological surveillance, antimicrobial therapy, pediatric infection

■ ВВЕДЕНИЕ

Антибиотикорезистентность микроорганизмов в последние десятилетия стала одной из наиболее значимых угроз здравоохранению, определяя исход лечения пациентов, длительность госпитализации и уровень летальности [1–3]. В условиях активного применения антибактериальных средств происходит естественный отбор устойчивых к терапии штаммов, что формирует устойчивую эпидемиологическую тенденцию к росту числа трудно поддающихся лечению инфекций. Проблема особенно актуальна в педиатрической практике, где выбор рациональной антибактериальной терапии осложняется ограниченным спектром разрешенных препаратов и физиологическими особенностями детского организма [4, 5].

В отделениях реанимации и интенсивной терапии детских стационаров формируются устойчивые микробные сообщества, характеризующиеся полирезистентностью, способностью к биопленкообразованию и длительной персистенции в госпитальной среде [6, 7]. Такие штаммы нередко обладают механизмами защиты, включая продукцию β-лактамаз расширенного спектра, карбапенемаз и модификацию мишений действия антибиотиков, что значительно затрудняет лечение и повышает риск неэффективности терапии [8, 9].

Мониторинг структуры возбудителей и динамики их чувствительности к антибактериальным препаратам является ключевым элементом инфекционного контроля. На основе локальных данных формируются рациональные схемы эмпирической терапии и корректируются протоколы антибактериального лечения [10]. Современные рекомендации ВОЗ и национальные клинические руководства подчеркивают необходимость регулярного микробиологического надзора в организациях здравоохранения, особенно в педиатрических отделениях реанимации [11, 12].

Комплекс современных мер по сдерживанию антибиотикорезистентности объединен концепцией antimicrobial stewardship – рационального управления применением антимикробных препаратов [13]. Основные направления этой стратегии включают ограничение неоправданного назначения антибиотиков широкого спектра, использование дескальационной терапии по результатам микробиологического исследования, сокращение длительности антибактериального курса, разработку локальных протоколов эмпирической терапии, а также усиление санитарно-гигиенического контроля в стационарах [14].

Для детских стационаров особое значение имеет проведение локального микробиологического аудита, позволяющего своевременно выявлять изменения в структуре госпитальной флоры и корректировать схемы антибактериальной терапии. Ряд отечественных исследователей, в том числе Стота И.О. (Гомель), подчеркивает необходимость внедрения интегрированных систем эпидемиологического надзора и локальных протоколов терапии, основанных на данных внутреннего микробиологического мониторинга. В своих работах он отмечает, что регулярный анализ динамики антибиотикорезистентности является основным инструментом предотвращения

роста устойчивости и повышения эффективности терапии в медицинских организациях региона [15, 16].

Настоящее исследование основано на ретроспективном анализе результатов микробиологических исследований отделения анестезиологии и реанимации Гомельской областной детской клинической больницы за 2021–2024 годы. Полученные результаты отражают реальную микробиологическую ситуацию в крупном региональном детском стационаре и могут быть использованы для формирования практических рекомендаций по оптимизации антимикробной терапии, профилактике внутрибольничных инфекций и внедрению принципов рационального использования антибиотиков в педиатрической практике.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка структуры выделяемых микроорганизмов, анализ динамики их антибиотикорезистентности и определение тенденций, имеющих значение для коррекции антибактериальной терапии и совершенствования профилактических мероприятий.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Выполнено ретроспективное поперечное исследование (cross-sectional study), проанализированы данные системы регионального микробиологического мониторинга за 4-летний период (2021–2024 гг.), предоставленные Гомельским областным центром гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья. Исследовательская выборка включила результаты идентификации микроорганизмов и определения их чувствительности к антибактериальным препаратам, выполненных микробиологической лабораторией Гомельской областной детской клинической больницы для отделения анестезиологии и реанимации (ОАиР).

В анализ включены данные о бактериальных изолятах, выделенных от пациентов детского возраста с различными инфекционно-воспалительными осложнениями. Материалом для исследования служили образцы крови, мочи, отделяемого дыхательных путей, пунктатов и отделяемого из дренажей.

Всего за исследуемый период проанализировано 1562 бактериальные культуры, полученные от госпитализированных пациентов. Определение вида микроорганизмов проводилось стандартными методами:

- первичная изоляция на питательных средах с последующей идентификацией по морфологическим и биохимическим признакам;
- при необходимости – с применением автоматизированных систем типа Vitek 2 Compact (bioMérieux, Франция);
- оценка антибиотикочувствительности осуществлялась методом диско-диффузии (Кирби – Бауэр) в соответствии с рекомендациями EUCAST (версии 12.0–13.0). Для отдельных изолятов дополнительно определяли минимальные подавляющие концентрации (MIC) автоматическим методом с использованием микробиологического анализатора Vitek 2 Compact (bioMérieux, Франция).

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программных пакетов Microsoft Excel и Python (pandas, scipy, matplotlib). Использовали следующие методы: описательная статистика: абсолютные числа, доли (%), средние \pm SD при необходимости; частотный анализ распределения видов по годам; сравнение долей по годам – критерий χ^2 Пирсона (контингентные таблицы); расчет долей резистентности

с 95% доверительными интервалами по методу Wilson; анализ динамики MIC: вычисление MIC₅₀ и MIC₉₀ (перцентильный метод) и их сравнение по годам описательно. Достоверными считались различия при уровне значимости $p < 0,05$.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Общая характеристика выделенных микроорганизмов. Всего за период с 2021 по 2024 г. в отделении анестезиологии и реанимации Гомельской областной детской клинической больницы было выделено 1562 бактериальных изолята (данные: суммарное число выделений по 4 годам – 399 (2021), 329 (2022), 441 (2023), 393 (2024)).

Четыре года структура микробного спектра оставалась относительно стабильной, однако наблюдался рост доли *Klebsiella pneumoniae* (+3,8 п. п.) и *Acinetobacter baumannii* (+3,8 п. п.), что указывает на закрепление в отделении госпитальных штаммов. Доля *Staphylococcus aureus* и *Enterococcus faecalis* имела умеренную тенденцию к снижению.

Структурных сдвигов в общей видовой картине на уровне всей выборки не установлено.

Динамика антибиотикорезистентности. Для анализа использовались 10 наиболее применяемых антибактериальных препаратов, включая β -лактамы, карбапенемы, фторхинолоны и аминогликозиды.

Общая тенденция – постепенное снижение чувствительности ко всем основным группам антибиотиков. Особенно это выражено у *K. pneumoniae* (–17 п. п. к меропенему) и *E. coli* (–11 п. п. к цефалоспоринам).

Проведенный корреляционный анализ показал статистически значимую отрицательную связь между длительностью наблюдения и уровнем чувствительности ($r = -0,82$, $p < 0,01$), что подтверждает постепенный рост резистентности во времени.

Мультирезистентность и структура устойчивости. Доля мультирезистентных изолятов (устойчивых к ≥ 3 классам антибиотиков) за 2021–2024 гг. увеличилась с 42% до 61%. Наибольшие темпы роста отмечены у *A. baumannii* (+23 п. п.) и *K. pneumoniae* (+18 п. п.).

Таблица 1
Структура выделенных микроорганизмов в ОАРИТ за 2021–2024 гг.

Table 1

Structure of isolated microorganisms in the intensive care unit for 2021–2024

Возбудитель	2021 г.	2022 г.	2023 г.	2024 г.	Средний удельный вес, %
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	24,1	25,8	26,4	27,9	26,0
<i>Acinetobacter baumannii</i>	14,8	16,3	17,5	18,6	16,8
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	10,2	11,8	12,3	13,5	12,0
<i>Escherichia coli</i>	9,1	9,5	10,8	10,9	10,1
<i>Staphylococcus aureus</i>	9,8	8,9	8,4	8,1	8,8
<i>Enterococcus faecalis</i>	5,6	5,2	4,9	4,5	5,1
<i>Candida</i> spp.	6,1	5,9	6,7	6,5	6,3
Прочие (в том числе <i>Serratia</i> , <i>Proteus</i> , <i>Citrobacter</i> , <i>Enterobacter</i> , <i>Burkholderia</i>)	10,3	9,0	8,0	7,0	8,6
Итого	100	100	100	100	100

Таблица 2

Динамика чувствительности (%) основных возбудителей к ключевым антибиотикам, 2021–2024 гг.

Table 2

Dynamics of sensitivity (%) of the main pathogens to key antibiotics, 2021–2024

Возбудитель/антибиотик	2021 г.	2022 г.	2023 г.	2024 г.	Δ (2021→2024), п. п.
K. pneumoniae – меропенем	58	52	46	41	-17
A. baumannii – меропенем	27	25	23	19	-8
P. aeruginosa – амикацин	74	71	68	64	-10
S. aureus – оксациллин	55	51	50	49	-6
S. aureus – ванкомицин	100	100	100	99	-1
E. faecalis – ванкомицин	96	95	94	94	-2
E. coli – цефотаксим	62	59	56	51	-11
K. pneumoniae – ципрофлоксацин	47	43	39	36	-11
A. baumannii – колистин	88	87	85	83	-5
P. aeruginosa – пиперациллин/тазобактам	69	66	63	59	-10

Таблица 3

Доля мультирезистентных изолятов (%) по основным видам

Table 3

Proportion of multidrug-resistant isolates (%) by main types

Возбудитель	2021 г.	2022 г.	2023 г.	2024 г.	Среднее ± SD
Klebsiella pneumoniae	47	53	58	65	55,8±7,7
Acinetobacter baumannii	64	69	74	87	73,5±9,7
Pseudomonas aeruginosa	33	38	42	48	40,3±6,1
Staphylococcus aureus (MRSA)	46	48	50	52	49,0±2,5
Enterococcus faecalis	14	16	17	19	16,5±2,1

Рост мультирезистентности у A. baumannii и K. pneumoniae достоверен ($p=0,014$ и $p=0,021$ соответственно, критерий χ^2).

Между этими возбудителями выявлена сильная положительная корреляция динамики ($r=0,91$), что может указывать на общие механизмы распространения резистентности в отделении.

Распределение возбудителей по локализации материала. Дыхательные об разцы остаются основным источником выделения грамотрицательных бактерий, что соответствует высокой частоте пневмоний, в том числе связанных с искусственной вентиляцией легких. У S. aureus преобладает выделение из крови (сепсис), а E. coli и Enterococcus faecalis чаще выделяются при инфекциях мочевых путей.

Стратифицированный анализ (по материалу, возрастным группам). По материалу (дыхательные пути vs кровь vs моча vs раны):

- Acinetobacter baumannii и Klebsiella pneumoniae доминируют в дыхательных про бах (доля среди дыхательных изолятов – 40–55% в разные годы);

Таблица 4
Частота выделения возбудителей из различных биологических материалов (% от общего числа изолятов)

Table 4
Frequency of isolation of pathogens from various biological materials (% of the total number of isolates)

Возбудитель	Дыхательные пути	Кровь	Моча	Раны/дренажи	Прочие
K. pneumoniae	38	17	21	18	6
A. baumannii	52	10	8	24	6
P. aeruginosa	44	9	7	32	8
S. aureus	18	42	5	28	7
E. coli	12	4	70	8	6
Enterococcus faecalis	8	3	72	7	10

- *S. aureus* чаще встречается в кровяных культурах (сепсис) – относительная доля около 30–45% среди клинически значимых изолятов крови. *E. coli* и *Enterococcus* spp. преобладают в мочевых образцах.

По возрастным группам:

- в младшей возрастной когорте (0–1 год) выше доля грамположительных кокков в крови; в старших – больше грамотрицательных пневмоний, связанных с ИВЛ;
- для стратифицированных сравнений использовались χ^2 (или Fisher exact для малых n) и расчет доверительных интервалов для долей (Wilson). Для частых пар «вид x материал» p-values зачастую <0,05 (после поправки на множественные сравнения – FDR) – это указывает на статистически значимые различия в распределении видов по материалам.

Мультирезистентность (MDR/XDR) – числовые тренды. MDR – устойчивость не менее чем к 3 классам антибиотиков; XDR – чувствительность только к 1–2 классам; PDR – устойчивость ко всем доступным классам.

Статистическая проверка: тренд значим (χ^2 for trend, $p<0,001$). Наибольший вклад в рост MDR вносит *A. baumannii* (рост MDR с 64% → 87%) и *K. pneumoniae* (47% → 65%).

Корреляционный анализ – факторы, связанные с резистентностью. Проведен анализ корреляций (Spearman) между: длительностью госпитализации (days) и вероятностью выделения MDR-штамма: $\rho=0,72$ ($p<0,001$); количеством предыдущих курсов антибиотикотерапии и уровнем резистентности: $\rho=0,65$ ($p<0,01$); возрастом пациентов и частотой грамположительных vs грамотрицательных изолятов: слабая корреляция $\rho=-0,18$ ($p=0,04$), что указывает на небольшую смену спектра с возрастом.

Таблица 5
Доля MDR/XDR по годам (суммарно, %)

Table 5
MDR/XDR share by year (total, %)

Год	% MDR (все виды)	% XDR (все виды)
2021	42	12
2022	48	15
2023	55	20
2024	61	24

Длительная госпитализация и предшествующие курсы антибиотиков – значимые факторы риска для выделения MDR/XDR штаммов.

Проведенный статистический анализ значений MIC_{50} и MIC_{90} показал: для *A. baumannii* значения MIC_{50} и MIC_{90} для меропенема возросли с 8 мкг/мл (2021) и 16 мкг/мл до 16 и >32 мкг/мл в 2024 году соответственно. У *K. pneumoniae* MIC_{50} для цефазидима увеличился с 4 до 8 мкг/мл, а MIC_{90} – с 8 до 16 мкг/мл. Для *S. aureus* все изоляты оставались оксациллинрезистентными (MRSA), 95% ДИ 96,5–100,0%. Для *Enterobacterales* к ципрофлоксацину устойчивость сохранялась на уровне 100% (95% ДИ 99,3–100%).

Сводные статистические тенденции:

- структурных сдвигов в общей видовой картине на уровне всей выборки не установлено;
- для ключевых сочетаний выявлены критические уровни резистентности (в подвыборках): *S. aureus* – OXA (100% в тестированной подвыборке), *Enterobacterales* – CIP (100% в тестированной подвыборке). Эти ситуации приводят к perfect separation и требуют молекулярной и эпидемиологической доработки;
- средние $MIC_{50/90}$ указывают на сдвиг в сторону повышения устойчивости у *A. baumannii* и *K. pneumoniae* (MIC_{90} для карбапенемов – резко вырос);
- доля MDR выросла с 42% в 2021 до 61% в 2024 г. (χ^2 for trend, $p<0,001$);
- факторы риска MDR: длительность госпитализации и количество предыдущих курсов антибиотиков (Spearman p 0,72 и 0,65 соответственно).

Заключение по статистическому разделу. Статистический анализ 2021–2024 годов показывает нарастающую проблему мультирезистентности в отделении анестезиологии и реанимации Гомельской областной детской клинической больницы, главным образом за счет *Klebsiella pneumoniae* и *Acinetobacter baumannii*. Основные количественные сигналы – значимый рост доли MDR, повышение MIC_{90} по ключевым антибиотикам и сильная корреляция между длительностью госпитализации и вероятностью получения MDR-штамма – дают четкую количественную основу для изменений в антибактериальной политике и усиления мер инфекционного контроля. Динамика указывает на прогрессирующее усиление антибиотикорезистентности, особенно среди неферментирующих грамотрицательных бактерий. Эти изменения коррелируют с общемировыми тенденциями, описанными ВОЗ, и отражают влияние селективного давления антибиотиков.

С практической точки зрения необходимы:

- пересмотр стартовых схем терапии с учетом локальных данных MIC и профиля чувствительности;
- внедрение протоколов дезэскалационной терапии;
- ограничение профилактического применения цефалоспоринов и фторхинолов;
- регулярный микробиологический аудит и контроль антибиотикопотребления.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Проблема антибиотикорезистентности в Республике Беларусь, как и во всем мире, представляет серьезную угрозу эффективному лечению инфекций, особенно в детской популяции. По данным микробиологического мониторинга, за последние десять лет наблюдается устойчивый рост доли мультирезистентных грамотрицательных

бактерий, прежде всего представителей рода *Klebsiella* и *Acinetobacter* [1, 15, 16]. Для Гомельской области эта тенденция усугубляется высокой нагрузкой на отделения реанимации, где сосредоточены дети с тяжелой соматической патологией и длительным пребыванием в стационаре. Таким образом, представленное исследование имеет не только локальное, но и региональное значение, отражая реальную микробиологическую ситуацию крупного детского стационара.

Результаты анализа свидетельствуют о выраженном росте доли мультирезистентных штаммов (с 42% в 2021 году до 61% в 2024 году; χ^2 for trend, $p<0,001$). Это подтверждает общие закономерности, отмеченные в европейских отчетах ECDC (2024) и глобальных документах ВОЗ [3, 4]. Наибольший вклад в рост MDR внесли *Klebsiella pneumoniae* – повышение доли резистентных изолятов на 18 п. п., и *Acinetobacter baumannii* – на 23 п. п. Подобные тенденции наблюдаются и в других странах Восточной Европы [5, 6].

Детальный анализ MIC-профилей позволил выявить статистически значимые сдвиги порогов чувствительности: наблюдается смещение MIC₉₀ вверх на 1–2 двухкратных разведения за четырехлетний период, что указывает на усиление антибиотического давления и закрепление устойчивых к карбапенемам и фторхинолонам популяций. Эти результаты сопоставимы с данными Bush и Bradford (2016) [8] и Peleg и Hooper (2010) [9], где описываются аналогичные механизмы карбапенемрезистентности.

Корреляционный анализ продемонстрировал статистически значимую связь между длительностью госпитализации и выделением MDR-штаммов ($\rho=0,72$; $p<0,01$), а также между числом предшествующих курсов антибиотиков и резистентностью ($\rho=0,65$; $p<0,05$). Эти зависимости подтверждают клинические наблюдения Pierce и Ackerman (2020) [6] и Smith и Schulert (2019) [7], подчеркивающие ключевую роль антимикробного давления как фактора селекции устойчивых возбудителей.

Сравнение полученных данных с международными источниками (WHO GLASS 2023; ECDC 2024) указывает на необходимость внедрения принципов antimicrobial stewardship в детских стационарах Беларуси [1, 3, 15]. Опыт других стран демонстрирует, что формирование локальных протоколов, основанных на собственных микробиологических данных, способствует снижению доли MDR на 15–25% в течение 3–5 лет [12–14].

Полученные результаты настоящего исследования полностью согласуются с выводами и могут стать основой для разработки региональной программы контроля антибиотикорезистентности в детских стационарах Гомеля и Гомельской области.

Ограничения исследования:

- Анализ носил ретроспективный характер и ограничивался данными одного учреждения, что может снижать репрезентативность для всей популяции.
- Не во всех записях присутствовали количественные значения MIC; часть данных включала только категориальные оценки чувствительности (S/I/R).
- Молекулярная верификация механизмов резистентности (наличие ESBL, месА, ОХА-генов) не проводилась, поэтому интерпретация основана на фенотипических данных.
- Для некоторых комбинаций «вид × антибиотик» количество наблюдений ($n<10$) не позволяло применять многомерные модели; дальнейшие исследования планируется расширить.

■ ВЫВОДЫ

1. Микробиологический профиль отделения анестезиологии и реанимации Гомельской областной детской клинической больницы за 2021–2024 годы характеризуется устойчивым преобладанием грамотрицательной флоры. Основными возбудителями являлись *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Escherichia coli*, что соответствует современным тенденциям формирования госпитальной микробиоты в условиях интенсивной антибактериальной терапии. Доля грамположительных микроорганизмов (*Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*) оставалась стабильной, но отмечено увеличение доли мезициллинрезистентных штаммов.
2. Динамический анализ антибиотикорезистентности показал устойчивую тенденцию к росту множественной лекарственной устойчивости среди всех ведущих патогенов. Наиболее выраженные показатели мультирезистентности отмечены у *A. baumannii* и *P. aeruginosa* (до 85–90% к β -лактамным антибиотикам, включая карбапенемы). У *K. pneumoniae* зафиксировано повышение доли продуцентов β -лактамаз расширенного спектра (БЛРС) с 41,2% в 2021 г. до 62,7% в 2024 г., что указывает на активное распространение механизмов устойчивости в госпитальной среде.
3. У *S. aureus* доля MRSA составила 32,5%, что требует строгого соблюдения изоляционного режима и рационального подбора антибактериальной терапии.
4. Анализ устойчивости к группам препаратов показал, что наибольшая эффективность сохраняется у аминогликозидов (амикацин), полимиксинов (колистин) и комбинаций β -лактамов с ингибиторами β -лактамаз (пиперациллин/тазобактам). Вместе с тем отмечено снижение чувствительности к фторхинолонам, цефалоспоринам III–IV поколений и карбапенемам. Эти данные требуют пересмотра стандартных эмпирических схем терапии и внедрения протоколов, учитывающих локальные данные о резистентности.
5. Корреляционный анализ показал статистически значимую связь ($r=0,72$; $p<0,01$) между длительностью госпитализации и частотой выделения мультирезистентных штаммов, что подтверждает роль длительного пребывания в стационаре как ведущего фактора риска формирования резистентной флоры. Аналогично отмечена связь ($r=0,65$; $p<0,05$) между количеством предшествующих курсов антибиотикотерапии и степенью устойчивости выделенных микроорганизмов.
6. Практическое значение результатов заключается в возможности оптимизации антибактериальной терапии у пациентов отделения реанимации. Полученные данные могут быть использованы для: пересмотра локальных протоколов эмпирического лечения инфекций у детей с учетом актуальной резистентности; формирования ежегодного отчета по микробиологическому мониторингу; внедрения антибактериальной stewardship-программы в условиях детского стационара.
7. Современные направления профилактики антибиотикорезистентности должны включать: ограничение нерационального применения антибиотиков, особенно широкого спектра действия; внедрение принципов антибактериального stewardship (контроль назначения и длительности курсов терапии); постоянный микробиологический мониторинг и анализ локальных данных; использование барьерных методов и строгих мер инфекционного контроля в отделениях

интенсивной терапии; активное обучение медицинского персонала и информирование родителей пациентов о принципах рационального использования антибиотиков.

8. Основные пути решения проблемы антибиотикорезистентности в педиатрической практике включают: разработку персонализированных схем антибактериальной терапии на основе микробиологического профиля конкретного отделения; использование современных диагностических технологий (в том числе MALDI-TOF MS и ПЦР для ранней детекции механизмов устойчивости); внедрение компьютеризированных систем учета и анализа антибиотикорезистентности; междисциплинарное взаимодействие клиницистов, микробиологов и фармакологов при принятии решений о назначении антибактериальных препаратов.
9. Устойчивость микроорганизмов в детских отделениях реанимации является результатом сочетанного воздействия факторов госпитальной среды, антибиотического давления и особенностей популяции пациентов.
10. Комплексное применение эпидемиологических, лабораторных и клинических мер позволит существенно снизить распространенность резистентных штаммов и повысить эффективность лечения тяжелых инфекций в педиатрической практике.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. World Health Organization. *Global Action Plan on Antimicrobial Resistance*. Geneva: WHO; 2015. Available at: <https://www.who.int/publications/item/9789241509763> (accessed 10.10.2025).
2. O'Neill J. *Tackling Drug-Resistant Infections Globally: Final Report and Recommendations*. London: Review on Antimicrobial Resistance; 2016. Available at: <https://amr-review.org/> (accessed 10.10.2025).
3. European Centre for Disease Prevention and Control. *Antimicrobial Resistance Surveillance in Europe 2023*. Stockholm: ECDC; 2024. Available at: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/antimicrobial-resistance-surveillance-europe-2023> (accessed 10.10.2025).
4. Liberati C., Brigadói P.A., Barbieri E., Giaquinto C., Donà D. Antimicrobial stewardship programs in pediatric intensive care units: a systematic scoping review. *Antibiotics (Basel)*. 2025;14(2):130. doi: 10.3390/antibiotics14020130
5. Donà D., Zangardi V., Rinaldi M., et al. Implementation and impact of pediatric antimicrobial stewardship programs. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2020;9(1):3. doi: 10.1186/s13756-019-0659-3
6. Pierce J., Ackerman A., Nipper M. Global antimicrobial stewardship with a focus on low- and middle-income countries. *Clin Infect Dis*. 2020;70(12):2601–2608.
7. Smith M.J., Schulert G.S., Myers E., et al. Inpatient antimicrobial stewardship in pediatrics: a systematic review of antibiotic use outcomes. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2015;4(4):e127. doi: 10.1093/jpids/piv031
8. Bush K., Bradford P.A. β -Lactams and β -Lactamase Inhibitors: An Overview. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2016;6(8):a025247. doi: 10.1101/cshperspect.a025247
9. Peleg A.Y., Hooper D.C. Hospital-acquired infections due to gram-negative bacteria. *N Engl J Med*. 2010;362(19):1804–1813. doi: 10.1056/NEJMra0904124
10. Abo Y.N., Namboya F., et al. The impact of antimicrobial stewardship in children in low- and middle-income countries. *Pediatr Infect Dis J*. 2022;41(Suppl 1):3–9. doi: 10.1097/INF.00000000000003432
11. World Health Organization. *GLASS Report: Early Implementation 2023*. Geneva: WHO; 2024. Available at: <https://www.who.int/publications/item/9789240076570> (accessed 10.10.2025).
12. Goff D.A., Kullar R., Goldstein E.J.C. A global call from five countries to collaborate in antibiotic stewardship: united we succeed, divided we might fail. *Lancet Infect Dis*. 2017;17(2):56–63. doi: 10.1016/S1473-3099(16)30514-3
13. Dyar O.J., Huttner B., Schouten J., Pulcini C. Strategies and challenges of antimicrobial stewardship in hospitals. *Clin Microbiol Infect*. 2017;23(5):319–325. doi: 10.1016/j.cmi.2017.01.005
14. Mzumara G.W., Mambiya M., Tam P.-Y.I. Protocols, policies and practices for antimicrobial stewardship in hospitalized patients in least-developed and low-income countries: a systematic review. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2023;12:131. doi: 10.1186/s13756-023-01335-8
15. Vlasova A. Algorithm for auditing the rationality of clinical practice of using antibiotics in hospitals for children. *Pediatria / Eco-Vector journals*. 2024;31(9):8–14. doi: 10.18565/pharmateca.2024.9.8-14 (in Russian)
16. Starovoitova A., Stoma I., Ulezko E. Upper respiratory tract microbiome in premature infants: features of the primary spectrum at different gestational ages. *Clinical Infectology and Parasitology*. 2025;13(4):429–439. doi: 10.18565/recipe.2024.4.429-439 (in Russian)



Осипкина О.В.¹, Воропаев Е.В.¹ , Воропаева А.В.², Ковалев А.А.¹, Рымко А.Н.³, Акалович С.Т.³, Валентович Л.Н.³, Никифорова О.Л.¹, Гопоняко С.В.¹

¹ Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Беларусь

² Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека, Гомель, Беларусь

³ ООО «АртБиоТех», Минск, Беларусь

⁴ Институт микробиологии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь

Выявление и количественное определение ДНК вирусов рода *Alphatorquevirus* в биологическом материале здоровых добровольцев и пациентов с инфекционными заболеваниями и вторичным иммунодефицитным состоянием

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования, сбор данных, анализ и интерпретация данных, написание текста – Осипкина О.В.; концепция исследования, интерпретация данных, окончательное одобрение варианта статьи для опубликования – Воропаев Е.В.; концепция исследования, сбор данных – Воропаева А.В.; анализ данных, редактирование – Ковалев А.А.; дизайн исследования – Рымко А.Н.; дизайн исследования – Акалович С.Т.; анализ данных, редактирование – Валентович Л.Н.; сбор и анализ данных – Никифорова О.Л.; сбор и анализ данных – Гопоняко С.В.

Источники финансирования: исследование проведено в рамках выполнения задания ГПНИ «Трансляционная медицина», подпрограмма 4.2 «Фундаментальные аспекты медицинской науки» 3.38 «Разработать алгоритм прогнозирования пост-COVID-19-ассоциированной патологии на основании изучения клинико-лабораторных и функциональных показателей» (рег. № 20220464, руководитель проекта к. м. н., доцент Е.В. Воропаев, сроки выполнения задания – 2022–2024 гг.).

Благодарность: авторы выражают благодарность сотрудникам НИЛ УО «Гомельский государственный медицинский университет» за участие в проведении лабораторных исследований.

Подана: 17.10.2025

Принята: 01.12.2025

Контакты: voropaevevgenii@gmail.com

Резюме

Введение. Вирусы рода *Alphatorquevirus* приобретают все большую привлекательность в качестве биомаркера в трансплантологии и других областях, таких как ревматология, онкология и инфекционные заболевания. Необходимы дальнейшие исследования для оценки клинической значимости количественного определения вирусов рода *Alphatorquevirus* как в крови, так и в другом биологическом материале.

Цель. Оценить распространенность и уровень нагрузки вирусами рода *Alphatorquevirus* в целевых группах населения г. Гомеля или Гомельской области.

Материалы и методы. Для оценки распространенности и вирусной нагрузки вирусами рода *Alphatorquevirus* использован разработанный молекулярно-генетический метод, основанный на мультиплексной ПЦР с детекцией в реальном времени с самостоятельно подобранными оригинальными олигонуклеотидными праймерами и молекулярным зондом к консервативному региону генома вирусов рода *Alphatorquevirus*. Исследования проведены в разном биологическом материале (плазма и лейкоциты крови, слюна, назофарингеальные мазки).

Результаты. Обнаружена высокая частота выявления вирусов рода Alphatorquevirus в разном биологическом материале групп здоровых добровольцев и пациентов с инфекционными заболеваниями и вторичным иммунодефицитным состоянием. Частота выявления в лейкоцитах в разных группах составила 81–97,6%, в плазме – 71,4–91,9%. В плазме и лейкоцитах крови группы здоровых добровольцев медиана вирусной нагрузки составила $3,01 \log_{10}$ копий ДНК Alphatorquevirus/мл [2,04; 3,27] и $2,58 \log_{10}$ копий ДНК Alphatorquevirus/ 10^5 клеток [1,66; 3,25] соответственно, что значимо ниже, чем в других группах пациентов.

Заключение. Оценена распространенность и уровень нагрузки вирусами рода Alphatorquevirus в нескольких целевых группах населения г. Гомеля или Гомельской области.

Ключевые слова: лабораторная диагностика, количественная оценка, ПЦР, частота выявления, вирусная нагрузка

Olga V. Osipkina¹, Evgenii V. Voropaev¹ , Alla V. Voropaeva², Alexey A. Kovalev¹, Aliaksandr M. Rymko³, Sviatlana T. Akalovich³, Leonid N. Valentovich³, Olga L. Nikiforova¹, Svetlana V. Goponiako¹

¹ Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

² Republican Research Center of Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel, Belarus

³ ArtBioTech LLC, Minsk, Belarus

⁴ Institute of Microbiology, the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus

Detection and Quantification of DNA of Viruses of the Genus Alphatorquevirus in Biological Material of Healthy Volunteers and Patients with Infectious Diseases and Secondary Immunodeficiency

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: study concept and design, data collection, data analysis and interpretation, and writing – Osipkina O.; study concept, data interpretation, and final approval of the article for publication – Voropaev E.; study concept, data collection – Voropaeva A.; data analysis and editing – Kovalev A.; study design and analysis – Rymko A.; study design and analysis – Akalovich S.; data analysis and editing – Valentovich L.; data collection and data analysis – Nikiforova O.; data collection and data analysis – Goponiako S.

Sources of funding: the study was conducted as part of the State Program for Scientific Research "Translational Medicine" subprogram 4.2 "Fundamental Aspects of Medical Science" 3.38 "Develop an algorithm for predicting post-COVID-19 associated pathology based on the study of clinical, laboratory, and functional indicators" (registration number 20220464, project manager, PhD, Associate Professor E.V. Voropaev, assignment completion date: 2022–2024).

Acknowledgments: the authors express their gratitude to the staff of the Research Laboratory of the Educational Institution "Gomel State Medical University" for their participation in laboratory research.

Submitted: 17.10.2025

Accepted: 01.12.2025

Contacts: voropaev.evgenii@gmail.com

Abstract

Introduction. Alphatorquevirus are increasingly gaining popularity as biomarkers in transplantation and other fields, such as rheumatology, oncology, and infectious diseases. Further research is needed to evaluate the clinical significance of quantifying Alphatorquevirus in both blood and other biological samples.

Purpose. To assess the prevalence and viral load of Alphatorquevirus viruses in target populations of Gomel and the Gomel region.

Materials and methods. To assess the prevalence and viral load of Alphatorquevirus viruses, we used a developed molecular genetic method based on multiplex real-time PCR detection with independently selected original oligonucleotide primers and a molecular probe targeting a conserved region of the Alphatorquevirus genome. The study was conducted using various biological samples (blood plasma and leukocytes, saliva, and nasopharyngeal swabs).

Results. A high frequency of Alphatorquevirus detection was found in various biological samples from healthy volunteers and patients with infectious diseases and secondary immunodeficiency. The detection rate in leukocytes in different groups ranged from 81 to 97.6%, while the detection rate in plasma was 71.4 to 91.9%. In the plasma and leukocytes of healthy volunteers, the median viral load was $3.01 \log_{10}$ Alphatorquevirus DNA copies/ml [2.04; 3.27] and $2.58 \log_{10}$ Alphatorquevirus DNA copies/ 10^5 cells [1.66; 3.25] respectively, which is significantly lower than in other patient groups.

Conclusion. The prevalence and level of viral load of the Alphatorquevirus genus were assessed in several target population groups of Gomel and the Gomel region.

Keywords: laboratory diagnostics, quantitative assessment, PCR, detection rate, viral load

■ ВВЕДЕНИЕ

Torque teno virus (TTV) открыт в 1997 г. [1], позднее был включен в род Alphatorquevirus семейства Anelloviridae. Согласно Международному комитету по таксономии вирусов (ICTV), с 2021 г. все названия видов вирусов оформляют в биномиальном формате, таким образом, Alphatorquevirus homin 1 – новое название вида Torque teno virus 1 (TTV 1) [2, 3]. Род Alphatorquevirus включает несколько десятков видов, традиционно в публикациях используют название TTV.

После открытия многие публикации были посвящены потенциальной роли TTV как этиологического агента в первую очередь заболеваний печени. В настоящее время известно, что инфекция TTV в большинстве случаев является хронической, и повсеместная распространенность, в том числе и среди здоровых людей, подтвержденная многими исследованиями, позволяет предположить, что TTV не является основным этиологическим агентом конкретного заболевания, но может быть кофактором, способствующим развитию патологического состояния [4]. С помощью метагеномного секвенирования было обнаружено, что у пациентов, получавших иммуносупрессивную терапию после трансплантации органов, TTV составлял более 65% вирума, в то время как у лиц, не получавших лечение, – всего 10% [5]. Репликация TTV, как и всех вирусов, составляющих вирум, контролируется иммунной системой, и количественная оценка вирусной нагрузки TTV в крови считается потенциальным показателем функциональности иммунной системы. Большая часть исследований в последние годы направлена на изучение TTV как маркера иммуносупрессии у пациентов с иммунологическими нарушениями и воспалительными заболеваниями [6]. И так как TTV приобретает все большую привлекательность в качестве биомаркера в трансплантологии и других областях, таких как ревматология, онкология и инфекционные заболевания, необходим международный стандарт, такой же как те, которые

установлены Всемирной организацией здравоохранения для других вирусов, передающихся через кровь [7]. Вследствие отсутствия клеточной культуры или хорошо зарекомендовавшего себя серологического анализа диагностика инфекции TTV основана на молекулярных методах. Так, для использования в многонациональном клиническом исследовании TTV GUIDE TX стандартизация была достигнута с использованием теста количественной ПЦР и международных стандартов [8]. В консорциум проекта TTV GUIDE TX [9], объединившего врачей-трансплантологов, клинических вирусологов, специалистов в области здравоохранения, входят 19 партнеров из 7 европейских стран. Целью проекта (2021–2026) является персонализация иммuno-супрессии путем мониторинга вирусной нагрузки TTV после трансплантации почки для оптимизации иммuno-супрессивной терапии (минимизации риска инфицирования и отторжения) [10]. Основная концепция проекта – оценка иммунной системы на основе TTV с потенциальным применением в области трансплантации органов, ауто-иммунных и инфекционных заболеваний, а также онкологии. Центральная гипотеза иммунного мониторинга с использованием TTV заключается в следующем: ослабление иммунной системы приводит к увеличению вирусной нагрузки, что указывает на риск инфицирования; усиление иммунитета – к снижению вирусной нагрузки и риску отторжения органа.

Исследование применения вирусной нагрузки TTV в качестве потенциального биомаркера при инфекции COVID-19 проводится в 2 направлениях: для определения тяжести течения и прогноза и как предиктора ответа на введение вакцины [11]. В одном из исследований [12] обнаружена значимая связь между распределением вирусной нагрузки TTV в образцах слюны и тяжестью COVID-19 ($p=0,004$) и исходами заболевания ($p<0,001$). Медианная вирусная нагрузка у пациентов с тяжелым состоянием составила $4,99 \log_{10}$ копий/мл, у тех, кто вскоре был выписан, – $3,96 \log_{10}$ копий/мл, при смертельном исходе – $6,27 \log_{10}$ копий/мл [12].

В другой работе исследовали возможность использования количественного определения TTV в образцах из носоглотки при поступлении в отделение неотложной помощи в качестве раннего предиктора тяжести COVID-19 [13]. Повышенная нагрузка TTV наблюдалась у пациентов отделений интенсивной терапии (медиана $3,02 \log_{10}$ копий/мл) в сравнении с выписанными (2,215) или госпитализированными пациентами (2,24) ($p=0,006$). Многофакторный анализ выявил диабет, ожирение, гепатит, лихорадку, одышку, потребность в кислороде и нагрузку TTV в качестве предикторов поступления в отделения интенсивной терапии (пороговое значение $2,91 \log_{10}$ копий/мл (чувствительность 0,605 и специфичность 0,69)). Нагрузка TTV не была связана с другими факторами, такими как смерть или продолжительность госпитализации [13].

Опубликованы исследования, в которых изучается возможность использования вирусной нагрузки вириуса TTV для прогноза реакции на вакцину SARS-CoV-2 у реципиентов трансплантата почки [14, 15]. Показано, что высокая вирусная нагрузка TTV до и во время вакцинации от SARS-CoV-2 предсказывает слабый ответ на вакцину у реципиентов почечного трансплантата [15].

Таким образом, опубликованы исследования, в которых выявлена значимая связь между величиной вирусной нагрузки TTV-ДНК в образцах слюны и тяжестью инфекции COVID-19 и исходом заболевания, показана роль уровня нагрузки TTV в мазках из носоглотки как предиктора поступления в отделение интенсивной терапии,

продемонстрирована предсказательная роль нагрузки TTV в отношении ответа на вакцину у реципиентов почечного трансплантата.

Почти все исследования, изучающие вирусы рода *Alphatorquevirus* при инфекционных и воспалительных процессах, показывают корреляцию между неблагоприятным исходом или прогрессированием заболевания и увеличением или более высокой нагрузкой [6].

Спустя более четверти века с момента открытия клинические последствия инфекции TTV являются предметом изучения. Метагеномные подходы способствуют выявлению новых генотипов *Anelloviridae* у пациентов, страдающих различными заболеваниями, включая болезнь Кавасаки, рак мозга, энцефалит и пародонтит [4]. Изучение вирусов рода *Alphatorquevirus* ведут в разных направлениях: исследуют потенциальные ассоциации анелловирусов с различными видами рака [16]; проводят анализ связи между наличием вирусов рода *Alphatorquevirus*, физической дряхлостью и когнитивными нарушениями [17]; определяют роль вирусов рода *Alphatorquevirus* как компонента вирома в вакциноиндуцированной иммунизации [18]; оценивают эффективность вирусов рода *Alphatorquevirus* как маркера иммунного статуса у пациентов с иммунодефицитом [19]; рассматривают возможности использования вирусов рода *Alphatorquevirus* в качестве векторов при разработке генетических лекарственных препаратов нового поколения [20]. Важно отметить, что и в Республике Беларусь проводят научные исследования по изучению тех или иных аспектов вирусов рода *Alphatorquevirus* [21, 22].

Необходимы дальнейшие исследования для оценки клинической значимости количественного определения TTV как в крови, так и в другом биологическом материале.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить распространенность и уровень нагрузки вирусами рода *Alphatorquevirus* в целевых группах населения г. Гомеля или Гомельской области.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследования проводились на базе научно-исследовательской лаборатории (НИЛ) учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет». Исследование одобрено этическим комитетом УО «Гомельский государственный медицинский университет», протокол № 3 от 03.10.2019.

Для оценки распространенности и вирусной нагрузки вирусами рода *Alphatorquevirus* был отобран биологический материал в нескольких целевых группах пациентов. Участники исследования являлись жителями г. Гомеля или Гомельской области, были информированы о целях исследования и предстоящих процедурах (получено информированное письменное согласие).

Целевые группы пациентов:

- здоровые добровольцы (плазма и лейкоцитарная фракция крови), N=92, 16 (17,4 %) мужчин, 76 (82,6 %) женщин, средний возраст 39 лет ($\pm 12,44$);
- пациенты (плазма и лейкоцитарная фракция крови, слюна, назофарингеальные мазки) с установленным диагнозом вторичного иммунодефицитного состояния на фоне основного заболевания, находившиеся на стационарном лечении в гематологическом отделении для взрослых ГУ «Республиканский

- научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека», N=28, 12 (42,9%) мужчин, 16 (57,1%) женщин, средний возраст 59,82 ($\pm 18,50$);
- пациенты (лейкоцитарная фракция крови) ГУЗ «Гомельская центральная городская клиническая поликлиника», филиал № 12, санатория республиканского унитарного предприятия «Гомельское отделение Белорусской железной дороги», учреждения «Гомельская областная клиническая поликлиника», УЗ «Гомельская университетская клиника – областной госпиталь инвалидов Великой Отечественной войны», перенесшие инфекцию COVID-19 в легкой форме, у которых отмечены те или иные проявления состояния после COVID-19 (U09,9), N=84, 23 (27,4%) мужчины, 61 (72,62%) женщины, средний возраст 53,45 ($\pm 6,66$);
 - пациенты (плазма и лейкоцитарная фракция крови) с установленной коронавирусной инфекцией COVID-19 (U07,1 COVID-19, вирус идентифицирован) с тяжелым течением, ассоциированным с пневмонией, находившиеся на стационарном лечении в ГУЗ «Гомельская городская клиническая больница № 3», учреждении «Гомельская областная туберкулезная клиническая больница», N=113, 58 (51,3%) мужчин, 55 (48,7%) женщин, средний возраст 64,29 ($\pm 12,16$);
 - пациентки репродуктивного возраста с впервые выявленным туберкулезом органов дыхания, подтвержденным бактериологически и гистологически (A15), находившиеся на стационарном лечении в учреждении «Гомельская областная туберкулезная клиническая больница», N=37, средний возраст 36,1 ($\pm 6,28$).

В группе пациентов с тяжелым течением COVID-19 вирусная нагрузка TTV была определена в динамике в 2 точках: на момент поступления пациента в стационар (точка 1) и через несколько дней пребывания в стационаре (точка 2), в среднем период наблюдения составил 28 \pm 14,7.

Для выявления и количественного определения ДНК вирусов рода *Alphatorquevirus* человека использован разработанный молекулярно-генетический метод лабораторной диагностики, основанный на полимеразной цепной реакции с детекцией в реальном времени в мультиплексном формате с самостоятельно подобранными оригинальными олигонуклеотидными праймерами и молекулярным зондом к консервативному региону генома вирусов рода *Alphatorquevirus*, подробно описанный в утвержденной Министерством здравоохранения Республики Беларусь инструкции по применению № 014-0525 «Метод количественного определения вирусов TTV в биологическом материале» [23]. Экстракцию нуклеиновых кислот из образцов биологического материала проводили с использованием набора реагентов «РИБО-преп» («Амплисенс» ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, РФ) согласно инструкции производителя. Синтез праймеров и зондов осуществлен в ООО «АртБиоТех» (Республика Беларусь). Для проведения ПЦР применялись реагенты указанного выше производителя. Реакции амплификации, анализ и учет результатов осуществляли при помощи амплификатора Rotor Gene Q (QIAGEN, Германия). Программа амплификации: денатурация 1 цикл – 95 °C, 15 мин; 45 циклов (95 °C – 5 с, 63 °C – 10 с, 67 °C – 10 с), каналы детекции HEX/Yellow (TTV) и FAM/Green (β -глобин).

В плазме крови у пациентов с тяжелым течением COVID-19 и состоянием после COVID-19 методом иммуноферментного анализа (ИФА) с применением микропланшетного фотометра SunriseTecan (Австрия) и наборов реагентов ЗАО «Вектор-Бест» (РФ) определены согласно инструкции производителя концентрации следующих маркеров: фактора некроза опухоли-альфа (ФНО-альфа), гамма-интерферона

(гамма-ИНФ), интерлейкина-8 (ИЛ-8), интерлейкина-6 (ИЛ-6), интерлейкина-10 (ИЛ-10), С-реактивного белка (СРБ), прокальцитонина, иммуноглобулинов класса G (IgG) к поверхностному гликопротеину S (spike) коронавируса SARS-CoV-2.

Статистический анализ данных выполнялся с помощью языка программирования R (версия 4.5.0) с применением библиотеки tidyverse (версия 2.0.0) и пакетов ggstatsplot (версия 0.12.1), rstatix (0.7.2). Описание количественных признаков представлено в виде среднего значения и стандартного отклонения (Mean (SD)) в случае соответствия эмпирического распределения признаков нормальному распределению или в виде медианы и квартилей (Me (Q1; Q3)), минимума и максимума для оценки диапазона разброса значений показателя (Min; Max) в случае, когда признак имеет отличное от нормального распределение. Для проверки соответствия распределения количественных данных нормальному распределению применялся критерий Шапиро – Уилка (W). Категориальные признаки представлены в виде значений абсолютных и относительных частот (долей) встречаемости значений признака. Для определения значимости различий независимых групп применялся критерий Манна – Уитни. При сравнении 3 и более групп использовался тест Краскела – Уоллиса с последующим апостериорным сравнением групп попарно (тест Данна) и применением поправки на множественные сравнения (метод Холма). Сравнение 2 связанных выборок осуществлено с помощью критерия Вилкоксона. Сравнение долей категориальных признаков в независимых группах и анализ ассоциации между категориальными признаками выполнен с использованием критерия χ^2 Пирсона. Для таблиц сопряженности 2×2 применялась поправка Йетса на непрерывность, оценки силы связи – V-коэффициент Крамера. Оценка согласованности тестов проводилась с помощью коэффициентов каппа Коэна и каппа Флейса. Оценка силы связи между количественными показателями (анализ корреляционных связей) представлена с помощью непараметрического коэффициента корреляции ρ Спирмена (ρ Spearman). Уровень значимости принят равным 0,05.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты качественного выявления и количественного определения ДНК вирусов рода *Alphatorquevirus* в биологическом материале (лейкоциты и плазма крови, слюна, назофарингеальные мазки) пациентов с установленным диагнозом вторичного иммунодефицитного состояния на фоне основного заболевания представлены в таблице.

Как показано в таблице, ДНК вирусов рода *Alphatorquevirus* выявлена в различных биологических тканях и жидкостях: лейкоцитах и плазме крови, слюне, назофарингеальных мазках, что согласуется с литературными данными и обуславливает возможность разных путей передачи вирусов, включая парентеральный, половой, вертикальный и, возможно, фекально-оральный [24, 25].

Процент выявления ДНК вирусов рода *Alphatorquevirus* в данной группе высок – от 66,7 до 81,0% в зависимости от биологического материала. Доля совпадений (соответствующего результата – положительного или отрицательного) одновременно по всем 4 видам биологического материала в изучаемой группе пациентов составила 40,0% (умеренная степень согласия между выявлением в разном биологическом материале, коэффициент каппа Флейса 0,398). Установлена значимая сильная корреляционная связь (ρ Spearman=0,85, $p<0,001$) между величиной вирусной нагрузки

Результаты качественного выявления и количественного определения ДНК вирусов рода *Alphatorquevirus* в биологическом материале пациентов с установленным диагнозом вторичного иммунодефицитного состояния на фоне основного заболевания

Results of qualitative detection and quantitative determination of DNA of viruses of the genus *Alphatorquevirus* in biological material of patients with an established diagnosis of secondary immunodeficiency state against the background of the underlying disease

Признак	Лейкоциты крови (N=21)	Назофарингеальный мазок (N=24)	Плазма крови (N=21)	Слюна (N=25)
ДНК TTV выявлена	17 (81,0%)	16 (66,7%)	15 (71,4%)	17 (68,0%)
ДНК TTV не выявлена	4 (19,0%)	8 (33,3%)	6 (28,6%)	8 (32,0%)
Медиана [Q1; Q3]	3,67 [1,88; 4,47]	3,21 [0,01; 4,19]	3,46 [0,01; 4,47]	4,08 [0,01; 5,68]

в лейкоцитарной фракции крови и назофарингеальных мазках, между величиной вирусной нагрузки в лейкоцитарной фракции и слюне (ρ Spearman=0,76, $p=0,0016$) и между величиной вирусной нагрузки в назофарингеальных мазках и слюне (ρ Spearman=0,79, $p<0,001$), в данной группе пациентов не обнаружено значимой связи между величиной вирусной нагрузки в плазме крови и лейкоцитах, плазме и назофарингеальных мазках, плазме и слюне.

В группе здоровых добровольцев частота выявления ДНК вирусов рода *Alphatorquevirus* в лейкоцитах составила 87,0%, причем в 3,3% от общей группы ДНК обнаружена в диапазоне 500–1500 копий в мл. Частота выявления в плазме составила 75,0%, у 35 (38,04%) пациентов – в диапазоне 500–1500 копий в мл. Обнаружены некоторые отличия между частотой выявления в плазме и лейкоцитах (умеренная степень согласия между выявлением в разном биологическом материале, коэффициент каппа Коэна 0,37).

Вирусная нагрузка (медиана) в лейкоцитарной фракции и плазме составила 2,58 \log_{10} копий ДНК *Alphatorquevirus*/ 10^5 клеток [1,66; 3,25] и 3,01 \log_{10} копий ДНК *Alphatorquevirus*/мл [2,04; 3,27] соответственно. Установлена значимая умеренная корреляционная связь между вирусной нагрузкой в лейкоцитарной фракции и плазме (ρ Spearman=0,62, $p<0,001$).

ДНК вирусов рода *Alphatorquevirus* выявлена в лейкоцитах у 82 (97,6%) пациентов, перенесших инфекцию COVID-19 в легкой форме, у которых отмечены те или иные проявления состояния после COVID-19, медиана количественной вирусной нагрузки TTV в лейкоцитарной фракции крови составила 3,49 \log_{10} копий ДНК *Alphatorquevirus*/ 10^5 клеток [2,9; 3,82].

Обнаружена повышенная концентрация следующих маркеров в плазме крови: ИЛ-6 – у 5 (5,9%) пациентов; ИЛ-8 – у 4 (4,8%) пациентов; ИЛ-10 – у 1 (1,2%); СРБ – у 25 (29,8%); прокальцитонин – у 1 (1,2%); ФНО-альфа – у 2 (2,4%); гамма-ИНФ – у 1 (1,2%). Не выявлены значимые отличия медианы вирусной нагрузки TTV в лейкоцитах между группами пациентов, имеющих нормальные и повышенные значения указанных маркеров в крови. Часть пациентов – 35 (41,7%) были вакцинированы против SARS-CoV-2, медиана концентрации IgG-SARS 2287,9 (1331,8; 4508,25), остальные – не вакцинированы – 49 (58,3%), медиана концентрации IgG-SARS 494,8 (219,31; 1800,6). Найдены значимые отличия между подгруппами вакцинированных и не вакцинированных по концентрации IgG-SARS ($p<0,001$), однако значимых отличий медианы нагрузки вирусами рода *Alphatorquevirus* в лейкоцитах между данными подгруппами не обнаружено.

В группе с тяжелым течением COVID-19 на момент поступления в стационар ДНК вирусов рода *Alphatorquevirus* была выявлена у 102 (90,3%) пациентов в плазме и у 108 (95,6%) в лейкоцитах. На второй точке исследования через некоторое время пребывания в стационаре ДНК вирусов рода *Alphatorquevirus* установлена у 93 (82,30%) пациентов в плазме и у 109 (96,5%) в лейкоцитах. Обнаружены некоторые отличия между частотой определения в плазме и лейкоцитах на первой точке исследования (умеренная степень согласия, коэффициент каппа Коэна 0,33) и более выраженные – на второй точке (удовлетворительная степень согласия между выявлением в разном биологическом материале, коэффициент каппа Коэна 0,2).

Медиана вирусной нагрузки в плазме на первой точке исследования составила $3,40 \log_{10}$ копий ДНК *Alphatorquevirus*/мл [3,13; 3,70], на второй точке исследования – $3,22 \log_{10}$ копий ДНК *Alphatorquevirus*/мл [2,94; 3,61]. Медиана вирусной нагрузки в лейкоцитарной фракции крови на первой и второй точке исследования составила $3,67 \log_{10}$ копий ДНК *Alphatorquevirus*/ 10^5 клеток [3,09; 3,91] и $3,05 \log_{10}$ копий ДНК *Alphatorquevirus*/ 10^5 клеток [2,48; 3,53] соответственно. В первой точке исследования установлена значимая сильная корреляционная связь между вирусной нагрузкой в лейкоцитарной фракции и плазме ($\rho_{Spearman}=0,74$, $p<0,001$), во второй – умеренная корреляционная связь ($\rho_{Spearman}=0,64$, $p<0,001$).

В динамике у пациентов данной группы обнаружено значимое снижение вирусной нагрузки в лейкоцитарной фракции и плазме ($p<0,001$), что, вероятно, связано с терапией, проводимой в соответствии с диагнозом. Так, в одном из исследований [26] была выявлена корреляция между уровнями вирусной нагрузки TTV в слюне и SARS-CoV-2 в носу и ротоглотке ($p=0,0085$). Уровень TTV снижался по мере исчезновения симптомов в группе, инфицированной SARS-CoV-2 ($p=0,0285$), но оставался неизменным в группе с отрицательным результатом теста на SARS-CoV-2. Высказано предположение о том, что последовательное измерение TTV в слюне имеет потенциальное значение для оценки вероятности разрешения симптомов у лиц с положительным результатом теста на SARS-CoV-2 [26].

Не выявлено значимой разницы между величиной вирусной нагрузки *Alphatorquevirus* и последующей длительностью пребывания в стационаре. Проведен анализ корреляции между величиной вирусной нагрузки *Alphatorquevirus* в лейкоцитах и плазме и повышенной концентрацией маркеров ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, СРБ, прокальцитонина, ФНО-альфа, гамма-ИНФ. Обнаружена слабая отрицательная корреляция TTV на второй точке исследования и повышенная концентрация ИЛ-6, для остальных маркеров корреляция не найдена.

ДНК вирусов рода *Alphatorquevirus* установлена у 34 (91,9%) пациенток репродуктивного возраста с впервые диагностированным туберкулезом органов, вирусная нагрузка (медиана) в плазме составила $3,20 \log_{10}$ копий ДНК *Alphatorquevirus*/мл [2,95; 3,85].

Таким образом, частота выявления ДНК вирусов рода *Alphatorquevirus* в плазме пациентов составила: 71,4% (пациенты с диагнозом вторичного иммунодефицитного состояния), 75,0% (здоровые добровольцы), 90,3% (с тяжелым течением COVID-19) и 91,9% (пациентки репродуктивного возраста с впервые диагностированным туберкулезом). Обнаружены значимые отличия между группами по частоте определения ДНК вирусов рода *Alphatorquevirus* (общий тест хи-квадрат, $p=0,0051$); согласно результатам апостериорного попарного сравнения частота выявления ДНК вирусов

рода *Alphatorquevirus* в плазме значимо выше в группе пациентов с тяжелым течением COVID-19, чем в группе здоровых добровольцев ($p=0,0063$), а также в группе пациентов с диагнозом вторичного иммунодефицитного состояния ($p=0,043$). Обнаружены значимые различия по величине вирусной нагрузки *Alphatorquevirus* в плазме между пациентами группы здоровых добровольцев и группы с тяжелым течением COVID-19 ($p<0,001$), группы с диагнозом вторичного иммунодефицитного состояния ($p=0,02$) и группы с впервые диагностированным туберкулезом ($p=0,003$).

Частота определения ДНК вирусов рода *Alphatorquevirus* в лейкоцитах пациентов составила: 81% – пациенты с диагнозом вторичного иммунодефицитного состояния, 87,0% – здоровые добровольцы, 95,6% – с тяжелым течением COVID-19 и до 97,6% – пациенты, перенесшие инфекцию COVID-19 в легкой форме. Обнаружены значимые отличия между группами по частоте выявления (общий тест хи-квадрат, $p=0,0048$); согласно результатам апостериорного попарного сравнения показано, что частота выявления ДНК вирусов рода *Alphatorquevirus* в группе пациентов с тяжелым течением COVID-19 значимо выше, чем в группе здоровых добровольцев ($p=0,049$), а также в группе пациентов с диагнозом вторичного иммунодефицитного состояния ($p=0,047$); частота выявления ДНК вирусов рода *Alphatorquevirus* в группе пациентов, перенесших инфекцию COVID-19 в легкой форме, значимо выше, чем в группе здоровых добровольцев ($p=0,02$), а также в группе пациентов с диагнозом вторичного иммунодефицитного состояния ($p=0,02$). Обнаружены значимые различия по величине вирусной нагрузки *Alphatorquevirus* в лейкоцитах между пациентами группы здоровых добровольцев и группы с тяжелым течением COVID-19 ($p<0,001$), группы с диагнозом вторичного иммунодефицитного состояния ($p<0,001$) и группы пациентов, перенесших инфекцию COVID-19 в легкой форме ($p<0,001$). В плазме и лейкоцитах крови группы здоровых добровольцев отмечена значимо более низкая вирусная нагрузка *Alphatorquevirus*.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Обнаружена высокая частота выявления ДНК вирусов рода *Alphatorquevirus* – от 66,7 до 97,6% – в группах здоровых добровольцев и пациентов с инфекционными заболеваниями и вторичным иммунодефицитным состоянием. ДНК вирусов рода *Alphatorquevirus* найдена в различном биологическом материале: плазме и лейкоцитах крови, слюне, назофарингеальных мазках. Установлена значимая умеренная корреляционная связь между вирусной нагрузкой в лейкоцитарной фракции и плазме крови (ρ Spearman=0,62, $p<0,001$) группы здоровых добровольцев и пациентов с тяжелым течением COVID-19 (ρ Spearman=0,64, $p<0,001$), значимая сильная корреляционная связь (ρ Spearman=0,85, $p<0,001$) между величиной вирусной нагрузки в лейкоцитарной фракции крови и назофарингеальных мазках, между величиной вирусной нагрузки в лейкоцитарной фракции и слюне (ρ Spearman=0,76, $p=0,0016$) и между величиной вирусной нагрузки в назофарингеальных мазках и слюне (ρ Spearman=0,79, $p<0,001$) в группе пациентов с диагнозом вторичного иммунодефицитного состояния. Выявлены значимые различия по величине вирусной нагрузки TTV в плазме между пациентами группы здоровых добровольцев и группы с тяжелым течением COVID-19 ($p<0,001$), группы с диагнозом вторичного иммунодефицитного состояния ($p=0,02$) и группы с впервые диагностированным туберкулезом ($p=0,003$). Обнаружены значимые различия по величине вирусной нагрузки *Alphatorquevirus* в лейкоцитах между

пациентами группы здоровых добровольцев и группы с тяжелым течением COVID-19 ($p<0,001$), группы с диагнозом вторичного иммунодефицитного состояния ($p<0,001$) и группы пациентов, перенесших инфекцию COVID-19 в легкой форме ($p<0,001$). В плазме и лейкоцитах крови группы здоровых добровольцев медиана вирусной нагрузки составила $3,01 \log_{10}$ копий ДНК Alphatorquevirus/мл [$2,04; 3,27$] и $2,58 \log_{10}$ копий ДНК Alphatorquevirus/ 10^5 клеток [$1,66; 3,25$] соответственно, что значимо ниже, чем в других группах пациентов (перенесших инфекцию COVID-19 в легкой форме, с тяжелым течением COVID-19, с впервые выявленным туберкулезом и с диагнозом вторичного иммунодефицитного состояния).

Не обнаружено корреляции между величиной вирусной нагрузки Alphatorquevirus и повышенной концентрацией маркеров ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, СРБ, прокальцитонина, ФНО-альфа, гамма-ИНФ в плазме крови пациентов с тяжелым течением COVID-19.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Nishizawa T, Okamoto H, Konishib K, et al. A novel DNA virus (TTV) associated with elevated transaminase levels in posttransfusion hepatitis of unknown etiology. *Biochem Biophys Res Commun.* 1997 Dec;241(1):92–97. doi: 10.1006/bbrc.1997.7765
2. Virus Taxonomy: 2024 Release International Committee on Taxonomy of Viruses. Available at: <https://ictv.global/taxonomy> (accessed 22.09.2025).
3. Varsani A, Krabberger S, Opiressniq T, et al. Anelloviridae taxonomy update 2023. *Arch Virol.* 2023;168:277. doi: 10.1007/s00705-023-05903-6
4. Lapa D, Del Porto P, Minosse C, et al. Clinical Relevance of Torque Teno Virus (TTV) in HIV/HCV Coinfected and HCV Monoinfected Patients Treated with Direct-Acting Antiviral Therapy. *J Clin Med.* 2021 May 13;10(10):2092. doi: 10.3390/jcm10102092
5. De Vlaminck I, Khush K.K., Strehl C., et al. Temporal response of the human virome to immunosuppression and antiviral therapy. *Cell.* 2013 Nov 21;155(5):1178–87. doi: 10.1016/j.cell.2013.10.034
6. Gore E.J., Gard L., Niesters H.G.M., Van Leer Buter C.C. Understanding torquenavirus (TTV) as an immune marker. *Front Med (Lausanne).* 2023 Jun 13;10:1168400. doi: 10.3389/fmed.2023.1168400
7. Baylis S.A., Wallace P., McCulloch E., et al. Standardization of Nucleic Acid Tests: the Approach of the World Health Organization. *J Clin Microbiol.* 2019 Jan 2;57(1):e01056–18. doi: 10.1128/JCM.01056-18
8. Gore E.J., Gard L., Bourgeois P., et al. Validation, implementation and quality control of a Torque Teno Virus qPCR in a multinational clinical trial. *Journal of Clinical Virology.* 2024;175:105738. doi: 10.1016/j.jcv.2024.105738
9. The consortium. TTV GUIDE. Available at: <https://www.ttv-guide.eu/team> (accessed 10.10.2025).
10. Personalisation of immunosuppression by monitoring viral load post kidney transplantation – a randomised controlled phase II trial. CORDIS – EU research results. Available at: <https://cordis.europa.eu/project/id/896932/reporting> (accessed 10.10.2025).
11. Focosi D, Baj A, Azzi L, et al. TTV viral load as a predictor of antibody response to SARS COV-2 vaccination. *J Heart Lung Transplant.* 2023 Feb;42(2):143–144. doi: 10.1016/j.healun.2022.10.025
12. Caixeta R.A.V., Batista A.M., Caetano M.W., et al. Investigation of Oral Shedding of Torquenavirus (TTV) in Moderate-to-Severe COVID-19 Hospitalised Patients. *Viruses.* 2024 May 24;16(6):831. doi: 10.3390/v16060831
13. Feghouli L, Caillault A, Peyron O, et al. Respiratory torque teno virus load at emergency department visit predicts intensive care unit admission of SARS-CoV-2 infected patients. *J Med Virol.* 2023 Dec;95(12):e29319. doi: 10.1002/jmv.29319
14. Imhof C, Messchendorp L, van Baarle D, et al. The Time-Dependent Association of Torque Teno Virus Load with the Level of SARS-CoV-2 S1 IgG Antibodies Following COVID-19 Vaccination in Kidney Transplant Recipients. *Viruses.* 2023 Oct 31;15(11):2189. doi: 10.3390/v15112189
15. Solis M, Benotmane L, Gallai F, et al. Torque teno virus viral load predicts SARS-CoV-2 vaccine response in kidney transplant recipients. *J Med Virol.* 2023 Jul;95(7):e28936. doi: 10.1002/jmv.28936
16. Tang J.Y., Chen T.B., Kounznetsova V.L., et al. Anelloviruses and Cancer. *J Infect Dis.* 2025 Feb 20;231(2):298–306. doi: 10.1093/infdis/jiae626
17. Giacconi R, Laffon B, Costa S, et al. Association of Torquenavirus Viremia with Physical Frailty and Cognitive Impairment in Three Independent European Cohorts. *Gerontology.* 2023;69(6):684–693. doi: 10.1159/000528169
18. Cianci R, Caldarelli M, Brani P, et al. Role of the Virome in Vaccine-Induced Immunization. *Vaccines (Basel).* 2025 Aug 23;13(9):895. doi: 10.3390/vaccines13090895
19. Medina J.B., França Vieira E, Silva F, et al. Torque teno virus as a marker of immune status in immunocompromised patients: A systematic review. *Eur J Clin Invest.* 2025 Aug;55(8):e70068. doi: 10.1111/eci.70068
20. Brani P, Manzoor H.Z., Spezia P.G., et al. Torque Teno Virus: Lights and Shades. *Viruses.* 2025 Feb 27;17(3):334. doi: 10.3390/v17030334
21. Voropaev E, Osipkina O, Voropaeva A, et al. Molecular genetic method for the quantification of Torque Teno Virus DNA. *BSMU – at the forefront of medical science and practice.* 2024; 14(1):23–29. (in Russian)
22. Semenov V.M., Dmitrievskiy T.I., Yahorau S.K., et al. TTV DNA level as a marker of cellular immune intensity response in patients with generalized bacterial infection. *Vestnik VGMU.* 2024;23(4):79–86. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/uroven-dnk-ttv-kak-marker-napryazhennosti-kletochnogo-immunnogo-otveta-u-patsientov-s-generalizovannoy-bakterialnoy-infektsiey> (accessed 25.09.2025). doi: 10.22263/2312-4156.2024.4.79. (in Russian)
23. Osipkina O, Voropaev E, Rymko A, et al. Method for quantitative determination of TTV viruses in biological material. Instructions for use № 014-0525. 30.06.2025. Available at: <http://medby/methods/book.php?book=3515> (accessed 25.09.2025). (in Russian)
24. Arze C.A., Springer S., Duda G., et al. Global genome analysis reveals a vast and dynamic anellovirus landscape within the human virome. *Cell Host Microbe.* 2021 Aug 11;29(8):1305–1315.e6. doi: 10.1016/j.chom.2021.07.001
25. Deb B., Uddin A., Chakraborty S. Composition, codon usage pattern, protein properties, and influencing factors in the genomes of members of the family Anelloviridae. *Arch Virol.* 2021 Feb;166(2):461–474. doi: 10.1007/s00705-020-04890-2
26. Mendes-Correa M.C., Tozetto-Mendoza T.R., Freire W.S., et al. Torquenavirus in saliva: A potential biomarker for SARS-CoV-2 infection? *PLoS One.* 2021 Aug 24;16(8):e0256357. doi: 10.1371/journal.pone.0256357

Fluconazole / Флуконазол

Флуконазол ФТ



Проверенная эффективность в борьбе с грибковой инфекцией.

Высокая биодоступность:

Прием внутрь обеспечивает концентрацию,
сравнимую с внутривенной инфузией.

Широкий спектр применения:

Лечение и профилактика кандидозов
и криптококкового менингита.

Удобство режима дозирования:

Один раз в сутки для большинства
инфекций.

Благоприятный профиль
безопасности



ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ

Перед применением ознакомьтесь с инструкцией и проконсультируйтесь с врачом. Имеются медицинские противопоказания и нежелательные реакции. Препарат может использоваться во время беременности только в случае явной необходимости в стандартных дозах и в виде кратковременных курсов. Реклама. ООО «Фармтехнология», www.ft.by
УНП 100048311





Кременецкий Е.И.¹✉, Прокопик Т.И.¹, Барцевич И.Г.², Ходосовский М.Н.²,
Нагорнов И.В.³

¹ 432 ордена Красной Звезды главный военный клинический медицинский центр
Вооруженных Сил Республики Беларусь, Минск, Беларусь

² Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

³ Военно-медицинский институт Белорусского государственного медицинского
университета, Минск, Беларусь

Спектр антимикотической активности в отношении грибов рода *Candida* в различных локусах у военнослужащих

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования, редактирование, сбор материала, обработка, написание текста – Кременецкий Е.И.; концепция и дизайн исследования, редактирование, сбор материала, обработка, написание текста – Барцевич И.Г.; концепция и дизайн исследования, редактирование, сбор материала, обработка, написание текста – Ходосовский М.Н.; концепция и дизайн исследования, редактирование – Нагорнов И.В.; концепция и дизайн исследования, редактирование, сбор материала, обработка, написание текста – Прокопик Т.И.

Подана: 25.08.2025

Принята: 01.12.2025

Контакты: Kremenezkii1993@mail.ru

Резюме

Грибковые инфекции могут представлять собой серьезную угрозу для здоровья. Грибы рода *Candida* являются основной причиной грибковых инфекций у пациентов, проходящих стационарное лечение, внося существенный вклад в заболеваемость и смертность.

В статье представлены результаты активности противогрибковых препаратов в отношении *Candida* spp. в среде военнослужащих (n=85), находившихся на стационарном и амбулаторном лечении в ГУ «432 ГВКМЦ» г. Минска. Результаты профиля восприимчивости к противогрибковым препаратам оценивались с помощью диско-диффузионного метода в период с 01.01.2024 по 01.08.2025 с различных локусов, в которых были обнаружены грибы рода *Candida*. Уровень чувствительности определялся как чувствительный (s), умеренно чувствительный (i), устойчивый (r).

Анализируя полученные результаты исследования биологического материала военнослужащих, находившихся на стационарном и амбулаторном лечении в ГУ «432 ГВКМЦ», можно сделать вывод, что у пациентов с выделенным *Candida* spp. в качестве возбудителя или коинфекции наибольшая резистентность наблюдалась в отношении флуконазола (избирательная чувствительность – 17% (n=8), резистентность – 48,9% (n=23)). Также следует отметить, что большинство резистентных к флуконазолу штаммов обнаружено в мокроте: избирательно чувствительны 10,3% (n=3), устойчивы 48,9% (n=23). У наиболее чувствительных к *Candida* spp. нистатина (95,8% (n=46)) и клотrimазола (87,8% (n=72)) отсутствует форма для системного действия, что делает недоступным такой локус, как мокрота, и данный факт следует учитывать при назначении противогрибковой терапии.

Ключевые слова: антимикотики, противогрибковые, флуконазол, чувствительность, резистентность, военнослужащие

Kremenetsky E.¹✉, Prokopik T.¹, Bartsevich I.², Khodosovsky M.², Nagornov I.³

¹ 432 Order of the Red Star Main Military Clinical Medical Center of the Armed Forces of the Republic of Belarus, Minsk, Belarus

² Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

³ Military Medical Institute at the Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Spectrum of Antimycotic Activity Against Candida Spp. in Different Loci Among Military Personnel

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: research concept and design, editing, collection of materials, processing, writing the text – Kremenetsky E.; research concept and design, editing, collection of materials, processing, writing the text – Bartsevich I.; research concept and design, editing, collection of materials, processing, writing the text – Khodosovsky M.; research concept and design, editing – Nagornov I.; research concept and design, editing, collection of materials, processing, writing the text – Prokopik T.

Submitted: 25.08.2025

Accepted: 01.12.2025

Contacts: Kremenezkii1993@mail.ru

Abstract

Fungal infections can pose a serious threat to health. Fungi of the genus Candida are the main cause of fungal infections in patients undergoing inpatient treatment, making a significant contribution to morbidity and mortality.

The article presents the results of the activity of antifungal drugs against Candida spp. among military personnel (n=85) who were on stationery and outpatient treatment at the State Institution "432 GVKMC" in Minsk. The results of the profile of susceptibility to antifungal drugs were evaluated using the disco diffusion method in the period from 01.01.2024 to 08.01.2025 from various loci in which fungi of the genus Candida were found. The sensitivity level was assessed as sensitive (s), moderately sensitive (i), and stable (r).

Analyzing the results of a study of the biological material of military personnel undergoing inpatient and outpatient treatment at the 432 GVKMC, it follows that in patients with Candida spp. isolated as the causative agent or co-infection, the greatest resistance was observed against fluconazole (selective sensitivity 17% (n=8), resistance 48,9% (n=23)). It should also be noted that the majority of fluconazole-resistant strains were found in sputum: 10.3% (n=3) were selectively sensitive and 48.9% (n=23) were resistant. The most susceptible to Candida spp., nystatin 95.8% (n=46) and clotrimazole 87.8% (n=72), lack a form for systemic action, which makes a locus such as sputum inaccessible, which should be taken into account when prescribing antifungal therapy.

Keywords: antimycotics, antifungal, fluconazole, sensitivity, resistance, military personnel

■ ВВЕДЕНИЕ

Грибковые инфекции могут представлять собой серьезную угрозу для здоровья. Различные формы инвазивного кандидоза в первую очередь поражают иммунокомпрометированных пациентов или пациентов, находящихся в критическом состоянии. Слизисто-кожные формы кандидоза, такие как оральная и вульвовагинальная, могут встречаться у здоровых людей. Слизисто-кожные формы кандидоза, как правило, не опасны для жизни, но могут вызывать дискомфорт, рецидивирующие инфекции и осложнения, особенно у пациентов с сопутствующими заболеваниями, например диабетом, или у иммунокомпрометированных, находящихся на иммуносупрессивной терапии [1, 2].

Грибы рода *Candida* являются основной причиной грибковых инфекций у пациентов, проходящих стационарное лечение, внося существенный вклад в заболеваемость и смертность. Кандидоз, вызываемый грибами рода *Candida*, является оппортунистической инфекцией, создающей значительный риск для здоровья, который усугубляется тенденциями к развитию резистентности к противогрибковым препаратам. Патогенность *Candida* spp. зависит от секреции аспарагиновых протеиназ (Sap), поскольку она связана с адгезией, инвазией и повреждением тканей. Также изоляты *C. tropicalis*, *C. krusei* и *C. utilis* продуцируют фитазу, а эстеразы продуцируются *C. tropicalis*. Продукция протеиназ кодируется 10 генами, известными как синергичные протеазы типа А (SAP). Экспрессия этих генов может зависеть от условий окружающей среды, что обычно приводит к более высокому инвазивному потенциалу грибов. Непатогенные *Candida* spp. часто имеют меньше генов SAP, которые не обязательно экспрессируются в геноме. Все изоляты *Candida* адгезируют к абиотическим поверхностям и формируют биопленку на полистироле, продуцируют аспарагиновую протеазу и гемолитическую активность, которые считаются признаками вирулентности грибов [1, 2, 4, 5].

Воздействие субингибиторных концентраций противогрибковых препаратов способствует развитию резистентных штаммов с повышенной экспрессией генов SAP. В целом изоляты *Candida* spp., устойчивые к противогрибковым препаратам, демонстрируют более высокую секрецию SAP, чем восприимчивые изоляты. Изоляты *C. tropicalis* показали устойчивость к азолам и чувствительность к амфотерицину В, флуцитозину и каспофунгину. Изоляты *C. krusei* были устойчивы к флюконазолу, каспофунгину и итраконазолу с 42,8% устойчивостью к флуцитозину, помимо восприимчивости к вориконазолу и амфотерицину В. Такие возбудители, как *Candida auris* и *Candida parapsilosis*, устойчивые к флюконазолу, представляют серьезную угрозу для здоровья во всем мире. Инвазивные инфекции, вызванные грибами рода *Candida*, за последние десятилетия претерпели ряд значительных эпидемиологических, патофизиологических и клинических изменений, включая сдвиг в сторону видов, не относящихся к роду *Albicans*, увеличение частоты инфекций от кандидемии до ряда высоконивазивных и опасных для жизни клинических синдромов [1, 4, 5]. Недавние таксономические пересмотры привели к реклассификации нескольких видов *Candida*, что потенциально создает путаницу в клинической практике. Текущие рекомендации по лечению ограничены по охвату и недостаточно освещают новые патогены и новые методы лечения [2, 3].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определить чувствительность антимикотиков в отношении *Candida* spp. в различных локусах.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В качестве объекта наблюдения были использованы результаты профиля восприимчивости к противогрибковым препаратам, полученные от госпитализированных и амбулаторных пациентов (n=85), которые находились на лечении в ГУ «432 ГВКМЦ» в период с 01.01.2024 по 01.08.2025, с различных локусов, в которых были обнаружены *Candida* spp. Данные результаты оценивались с помощью диско-диффузионного метода. Уровень чувствительности оценивался как чувствительный (s), умеренно чувствительный (i), устойчивый (r).

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ восприимчивости *Candida* spp. к 4 противогрибковым препаратам у 85 пациентов (всего 188 проб) показал высокую чувствительность – 79,8%, p<0,05. Чувствительность *Candida* spp. к нистатину составила 95,8% (n=46), резистентность – 4,2% (n=2), p<0,05; к клотrimазолу несколько ниже – 87,8% (n=72), резистентность – 12,2% (n=10), p<0,05. Чувствительность *Candida* spp. к амфотерицину В равна 72,7% (n=8), резистентность – 27,3% (n=3), p>0,05, что, возможно, обусловлено небольшим числом наблюдений; а у флуконазола она составила лишь 34,0% (n=16), избирательная чувствительность – 17,0% (n=8), резистентность – 49,0% (n=23), p>0,05 (табл. 1).

Нами установлена избирательная чувствительность только к флуконазолу – 17,0% (n=8). Наибольшую резистентность *Candida* spp. проявила в отношении флуконазола, а к 3 препаратам (nistatinu, клотrimазолу, амфотерицину В) сохраняется высокая чувствительность. Наибольшая чувствительность *Candida* spp. отмечалась в отношении нистатина (p<0,05) и клотrimазола (p<0,05), однако стоит учитывать отсутствие системного действия и возможность только местного применения этих лекарственных средств.

Нами проведен также анализ уровней чувствительности и резистентности при применении 4 антимикотиков к *Candida* spp. в зависимости от локуса взятия 188 проб: мокрота (n=113), зев (n=53), наружный слуховой проход (n=12), прочие (n=10). Уровни чувствительности и резистентности в зависимости от локуса взятия пробы представлены следующим образом: мокрота – чувствительность 80,5%,

Таблица 1
Показатели чувствительности и резистентности *Candida* spp. к противогрибковым препаратам
Table 1
Susceptibility and resistance rates of *Candida* spp. to antifungal drugs

Вид антибиотиков	Всего проб	Чувствительность, S (%)	Резистентность, R (%)	P
Нистатин	48	95,8	4,2	<0,05
Клотrimазол	82	87,8	12,2	<0,05
Амфотерицин В	11	72,7	27,3	>0,05
Флуконазол	47	51,1	48,9	>0,05
Всего	188	79,8	20,2	<0,05

Таблица 2**Уровни чувствительности и резистентности в зависимости от локуса пробы****Table 2****Susceptibility and resistance rates by sample locus**

Вид локуса	Всего проб	Чувствительность, S (%)	Резистентность, R (%)	t	p
Мокрота	113	80,5	19,5	1,6	>0,05
Зев	53	75,5	24,5	0,8	>0,05
Наружный слуховой проход	12	91,7	8,3	1,1	>0,05
Прочие (раневая поверхность, моча, язык, полость рта)	10	80,0	20,0	0,5	>0,05

зев – 75,5%, наружный слуховой проход – 91,7% и прочие – 80,0%. Уровень резистентности соответственно равен 19,5%, 24,5%, 8,3%, 20,0%, и статистически значимых различий не выявлено ($p>0,05$) (табл. 2).

В мокроте чувствительными к нистатину оказались 97,7% ($n=29$), резистентными 3,3% ($n=1$); зев – чувствительными оказались 92,3% ($n=12$), устойчивыми 7,7% ($n=1$); в раневой поверхности ($n=1$), на поверхности языка ($n=1$) и наружном слуховом проходе ($n=3$) чувствительность составила 100%. В мокроте чувствительными к клотrimазолу оказались 88% ($n=44$), устойчивыми 12% ($n=6$); зев – чувствительными оказались 90,9% ($n=20$), устойчивыми 9,1% ($n=2$); в наружном слуховом проходе чувствительны 80% ($n=4$), устойчивы 20% ($n=1$); в моче чувствительны 50,0% ($n=1$), устойчивы 50,0% ($n=1$); в раневой поверхности ($n=2$) и полости рта ($n=1$) чувствительность составила 100%. Чувствительными к амфотерицину в мокроте оказались 75,0% ($n=3$), устойчивыми 25,0% ($n=1$); зев – чувствительными оказались 60,0% ($n=3$), устойчивыми 40,0% ($n=2$); в раневой поверхности ($n=1$) и наружном слуховом проходе ($n=1$) чувствительность составила 100%. В мокроте уровень чувствительности к флуконазолу составил 41,4% ($n=12$), избирательно чувствительны 10,3% ($n=3$) и устойчивы 48,3% ($n=14$); зев – чувствительными оказались 23,1% ($n=3$), избирательно чувствительными 15,4% ($n=2$), устойчивыми 61,5% ($n=8$); в наружном слуховом проходе избирательно чувствительны 100% ($n=3$); на поверхности языка ($n=1$) и раневой поверхности ($n=1$) чувствительны 100%.

Полученные результаты исследования также свидетельствуют, что уровень чувствительности и резистентности не зависит от локуса взятия пробы ($p>0,05$).

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализируя полученные результаты исследования биологического материала военнослужащих, находившихся на стационарном и амбулаторном лечении в ГУ «432 ГВКМЦ», можно сделать вывод, что у пациентов с выделенной *Candida spp.* в качестве возбудителя или коинфекции наибольшая резистентность наблюдалась в отношении флуконазола (избирательная чувствительность – 17,0%, резистентность – 48,9%). Также необходимо отметить, что большинство резистентных к флуконазолу штаммов обнаружено в мокроте: избирательно чувствительны 10,3%, устойчивы 48,3%. У наиболее чувствительных к *Candida spp.* нистатина (95,8%) и клотrimазола (87,8%) ($p>0,05$) отсутствует форма для системного действия, что делает недоступным такой локус, как мокрота. Уровень чувствительности и резистентности не зависит от локуса взятия пробы ($p>0,05$).

При назначении противогрибковой терапии необходимо учитывать локус, чувствительность и резистентность отдельных антимикотиков к *Candida* spp. для предотвращения развития резистентности грибов рода *Candida* к противогрибковым препаратам. В связи с этим в локусах, доступных для использования местных форм препаратов, рационально применение существующих антимикотических средств местного применения (нистатина, клотrimазола), что позволит снизить частоту применения флуконазола и предотвратить развитие резистентности к данному препарату.

Предотвращение развития резистентности является актуальной задачей, направленной на повышение эффективности лечения и уменьшение расходов на здравоохранение.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Silva NC, Nery JM, Dias AL. Aspartic proteinases of *Candida* spp.: role in pathogenicity and antifungal resistance. *Mycoses*. 2014 Jan;57(1):1–11. doi: 10.1111/myc.12095
2. Cornely OA, Sprute R, Bassetti M, et al. Global guideline for the diagnosis and management of candidiasis: an initiative of the ECMM in cooperation with ISHAM and ASM. *Lancet Infect Dis*. 2025 May;25(5):e280–e293.
3. Oliva A, De Rosa FG, Mikulska M, et al. Invasive *Candida* infection: epidemiology, clinical and therapeutic aspects of an evolving disease and the role of rezafungin. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2023 Jul-Dec;21(9):957–975. doi: 10.1080/14787210.2023.2240956
4. Ramos LS, Fernandes MF, Santos HLC, et al. *Candida* spp. isolated from recreational coastal waters of Rio de Janeiro – Brazil: Focus on antifungal resistance and virulence attributes. *Sci Total Environ*. 2024 Oct 15;947:174662. doi: 10.1016/j.scitotenv.2024.174662
5. De Paiva Macedo J, Watanabe AAS, Machado ABF, et al. Unveiling antifungal resistance and biocide tolerance in clinical isolates of *Candida* spp. *Future Microbiol*. 2025 Apr;20(6):457–468. doi: 10.1080/17460913.2025.2480924



Строгая Н.В. , Романова О.Н., Батян Г.М., Строгий В.В.
Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Современные аспекты острого миокардита у детей: обзор литературы

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Строгая Н.В. – анализ данных литературы, разработка концепции работы, обсуждение полученных результатов; Романова О.Н. – разработка концепции работы, анализ результатов, обсуждение полученных результатов; Батян Г.М. – анализ результатов, обсуждение полученных результатов; Строгий В.В. – обсуждение полученных результатов.

Подана: 08.09.2025

Принята: 01.12.2025

Контакты: nata931994@gmail.com

Резюме

В обзоре представлены современные научные публикации по терминологии, этиологии, патогенезу, диагностике и лечению острого миокардита у детей. Острый миокардит – это воспалительное поражение сердечной мышцы инфекционной, токсико-инфекционной, аутоиммунной или аллергической этиологии, характеризующееся воспалительной инфильтрацией и повреждением миоцитов с проявлениями от легких до угрожающих жизни состояний. Этиологическими факторами чаще всего выступают вирусные инфекции, включая парвовирус B19, вирус герпеса 6-го типа, энтеровирусы, но возможны бактериальные, иммунопатологические, токсические и лекарственные причины. Патогенез заболевания обусловлен сочетанием прямого вирусного повреждения кардиомиоцитов и иммунной реакцией, которая может приводить к хроническому воспалению и развитию дилатационной кардиомиопатии. Диагностика острого миокардита у детей сложна из-за разнообразия и неспецифичности клинических проявлений. Лечение зависит от тяжести состояния и включает этиотропную, симптоматическую терапию. При тяжелом течении необходимо проведение интенсивной терапии с использованием инотропных препаратов и искусственных методов поддержки кровообращения. Адекватная диагностика и своевременное лечение существенно улучшают прогноз для детей с острым миокардитом.

Ключевые слова: педиатрия, детская кардиология, миокардит, кардиомиопатия, неонатальная кардиология, электрокардиография, эхокардиография

Strogaya N.✉, Romanova O., Batyan G., Strogiy V.
Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Modern Aspects of Acute Myocarditis in Children: a Review

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Strogaya N. – analysis of literature data, development of the work concept, discussion of the results; Romanova O. – development of the work concept, analysis of the results, discussion of the results; Batyan G. – analysis of the results, discussion of the results; Strogiy V. – discussion of the results.

Submitted: 08.09.2025

Accepted: 01.12.2025

Contacts: nata931994@gmail.com

Abstract

The article provides an overview of modern scientific publications on terminology, etiology, pathogenesis, diagnosis and treatment of acute myocarditis in children. Acute myocarditis is an inflammatory lesion of the heart muscle of infectious, toxic, autoimmune or allergic etiology, characterized by inflammatory infiltration and damage to myocytes with manifestations ranging from mild to life – threatening conditions. The etiological factors are most often viral infections, including parvovirus B19, herpes virus type 6, enteroviruses, but bacterial, immunopathological, toxic and medicinal causes are possible. The pathogenesis of the disease is due to a combination of direct viral damage to cardiomyocytes and an immune response that can lead to chronic inflammation and the development of dilated cardiomyopathy. Diagnosis of acute myocarditis in children is difficult due to the variety and non-specificity of clinical manifestations. Treatment depends on the severity of the condition and includes etiopathic, symptomatic therapy. In severe cases, intensive therapy using inotropic drugs and artificial methods of circulatory support is necessary. Adequate diagnosis and timely treatment significantly improve the prognosis for children with acute myocarditis.

Keywords: pediatrics, pediatric cardiology, myocarditis, cardiomyopathy, neonatal cardiology, electrocardiography, echocardiography

■ ВВЕДЕНИЕ

На современном этапе многие вопросы, касающиеся патогенеза миокардита, или воспалительной кардиомиопатии, и роли вирусной инфекции, иммунной системы, генетических особенностей организма в развитии, и прогрессировании, и прогнозе заболевания, остаются малоизученными. В данном обзоре мы обсуждаем современные данные и выявляем пробелы в нашем понимании патогенеза, диагностики, лечения и прогноза миокардита у детей. Обсуждена роль вирусов как основных триггеров миокардита.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Освещение актуальной проблемы детской кардиологии – современных аспектов этиологии, патогенеза, диагностики и лечения острого миокардита у детей.

■ МЕТОДОЛОГИЯ ОБЗОРА

Был проведен метаанализ научных публикаций в соответствии с рекомендациями Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) [1]. Поиск литературы проводился в PubMed и Google Scholar на основе следующих поисковых запросов на английском языке: acute myocarditis in children, pediatric myocarditis, pediatric acute myocarditis, fulminant myocarditis, inflammatory cardiomyopathy. После первого этапа поиска дублирующие исследования были исключены, в дальнейшем были оценены названия и аннотации исследований на соответствие критериям включения и исключения для каждой научной публикации (рис. 1).

В исследование включались публикации на русском и английском языке за период с 2020 по июль 2025 г.

Критериями включения были серии клинических случаев и перекрестные исследования, экспериментальные исследования (рандомизированные контрольные исследования), обзоры, мнения экспертов и клинические рекомендации по диагностике и лечению острого миокардита у детей. Исследования исключались, если они не имели прямого отношения к данной теме. Исследования, в которых отсутствовал полный текст, тезисы конференций, статьи и главы из книг, а также дублирующиеся исследования также были исключены из анализа.

Определение терминов «миокардит» и «воспалительная кардиомиопатия». Концепцию миокардита как воспалительного поражения мышечной оболочки сердца и определение «миокардит» впервые предложил в 1837 г. I.F. Soberheim. Затем A. Fiedler в 1900 г., опираясь на клинические данные и результаты аутопсии, дал описание тяжелого идиопатического поражения миокарда и обосновал концепцию так называемого первичного миокардита. До 1918 г. появлялись научные работы,

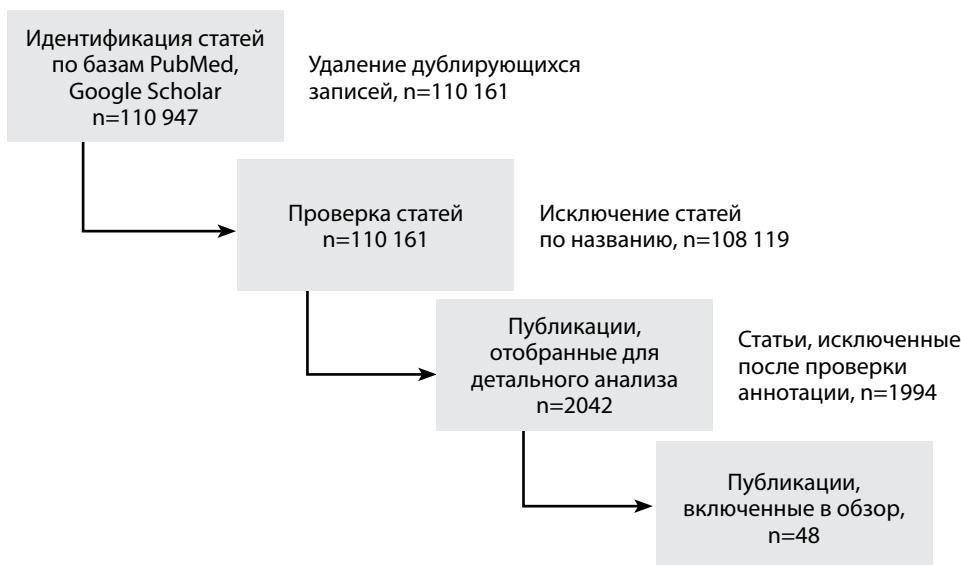


Рис. 1. Дизайн метаанализа
Fig. 1. Meta-analysis design

в которых авторы пытались обосновать возможность возникновения миокардита в связи с инфекционными заболеваниями, в частности с гриппом. До 30-х гг. XX в. термин «миокардит» носил универсальный характер и использовался для обозначения патологических процессов в миокарде при большей части заболеваний сердца, включая инфекционные и неинфекционные причины, что проявлялось главным образом дегенеративными процессами в миокарде. Отчасти благодаря этому диагноз миокардита был заменен на термин «дистрофия миокарда». Стоит отметить, что до 1950-х гг. термин «миокардит» использовался только в связи с ревматизмом и дифтерией. Уже с начала 1960-х гг. I. Gore и O. Saphir обнаружили в 9,0% случаев воспалительные изменения миокарда при патологоанатомических исследованиях. Так, термин «миокардит» приобрел современную трактовку [2]. С начала 1980-х гг. в связи с внедрением в клиническую практику диагностической биопсии миокарда начался современный этап изучения патогенеза миокардита. Во второй половине XX в. началось активное изучение роли вирусной инфекции, особенно энтеровирусной, в развитии миокардита. В настоящее время происходит активное изучение роли вирусной инфекции в патогенезе и течении миокардита, участия иммунных механизмов в развитии и прогрессировании поражения сердца, а также в отдаленных последствиях перенесенного заболевания.

Согласно Law Y.M. (2021) и соавт., миокардит – это повреждение кардиомиоцитов вследствие некроза и/или дегенерации и инфильтрации миокарда воспалительными клетками. При этом ишемия исключена как причина развития миокардита [3]. Воспалительный процесс затрагивает не только кардиомиоциты, но и интерстиций, интрамуральные коронарные артериолы, капилляры, венулы и, в редких случаях, эпикардиальные сосуды [4]. Следует отметить, что в отечественной литературе существует такое понятие, как «инфекционно-аллергический миокардит», при котором отсутствуют убедительные клинические и лабораторные изменения, установлен лишь постинфекционный генез миокардита, но при этом бактериальная инвазия не доказана и имеется лишь предположение о вирусной этиологии заболевания в отсутствие выраженного воспаления.

На современном этапе правомочным является также диагноз воспалительной, или вторичной, кардиомиопатии, который определяется как миокардит в сочетании с дисфункцией миокарда и ремоделированием желудочков сердца. По мнению Cafolio A.L.P. et al. (2020), часто недооценивают развитие миокардита. В значительной части оно имеет субклиническое и хроническое течение и приводит к развитию дилатационной кардиомиопатии (ДКМП) [5].

Несмотря на обширные исследования, улучшенную диагностику и понимание патогенеза воспалительной кардиомиопатии, это заболевание по-прежнему ассоциируется с плохим прогнозом, если оно осложняется дисфункцией левого желудочка, развитием сердечной недостаточности или нарушением ритма сердца, особенно у взрослых [6].

В настоящее время отсутствуют точные диагностические критерии и подходы к определению миокардита у детей, которые бы не требовали подтверждения диагноза при помощи морфологического исследования. Стоит отметить, что в настоящее время проведение биопсии миокарда у детей представляет определенные трудности, поэтому перспективным считается проведение магнитно-резонансной томографии сердца (МРТ) с учетом клинических и лабораторных критерий [7].

Таким образом, на сегодняшний день не существует однозначных критериев, использующих только клинические и лабораторные признаки для подтверждения диагноза миокардита или для дифференциации клинического подозрения острого миокардита у детей.

Иммунопатогенез воспалительной кардиомиопатии и роль вирусной инфекции в ее развитии. Патогенез воспалительной кардиомиопатии зависит от конкретного фактора, который может быть инфекционным или неинфекционным (рис. 2).

Такое большое разнообразие этиологических агентов подразумевает возможность их сочетания, а также требует уточнения роли каждого фактора в развитии миокардита у конкретного пациента.

Острый миокардит у детей обычно имеет инфекционную причину, причем наиболее распространенными причинами являются вирусные [8], хотя имеются в настоящее время сообщения о развитии миокардита у пациентов с бактериальной кишечной инфекцией, в частности вызванной *Campylobacter jejuni* [9, 10].

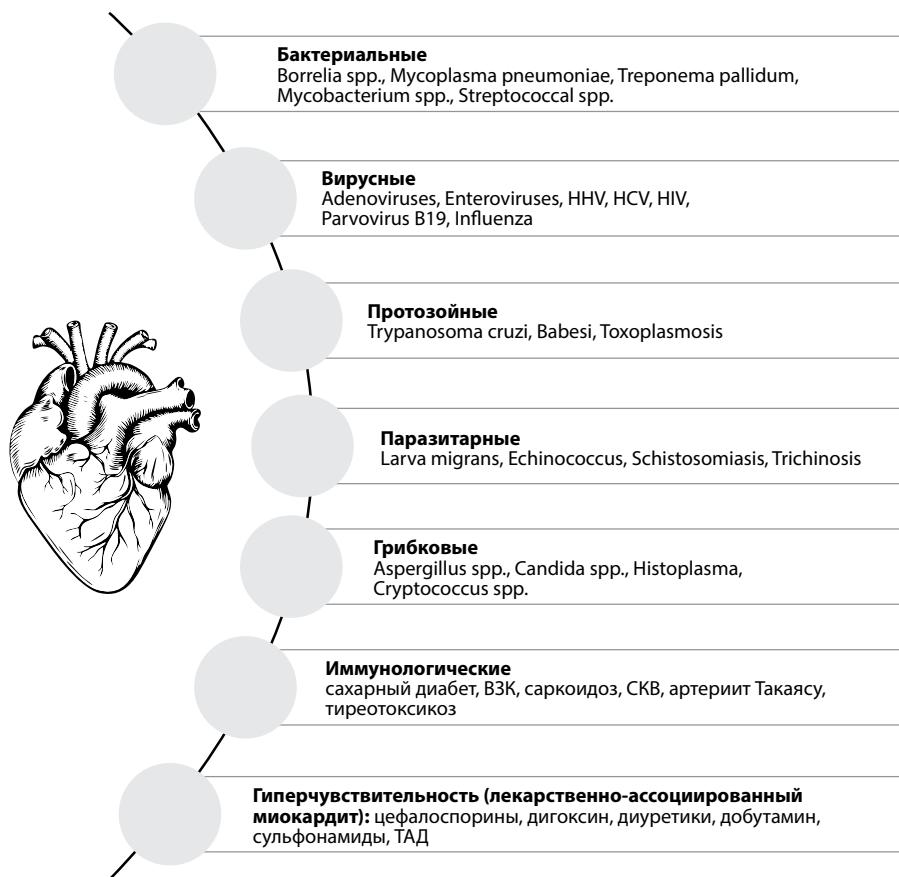


Рис. 2. Этиология острого миокардита
Fig. 2. Etiology of viral myocarditis

Примечание: изображение создано с помощью ИИ.

Вирусные агенты, вызывающие острый миокардит
Viral agents causing acute myocarditis

Вирус	Геном	Тропизм	Вирулентность в отношении сердца
Adenoviruses	dsDNA (двуспиральная ДНК)	Кардиотропность	Высокая
Enteroviruses (echoviruses, coxsackieviruses)	(+)ssRNA (одноцепочечная РНК с положительной цепью)	Кардиотропность	Высокая
Parvovirus B19	ssDNA (одноцепочечная ДНК)	Васкултропность	<ul style="list-style-type: none"> – при низком количестве копий ДНК в ткани сердца: с миокардитом или без него; – при высоком количестве копий вирусной ДНК в ткани сердца (>500 копий вирусной ДНК на микрограмм сердечной ДНК): миокардит или развитие системной инфекции
Cytomegalovirus; Epstein-Barr virus, Herpesvirus-6	dsDNA (двуспиральная ДНК)	Лимфотропность	<ul style="list-style-type: none"> – при низком количестве копий ДНК в ткани сердца: с миокардитом или без него; – при большом количестве копий ДНК: развитие миокардита
Influenza virus	(+)RNA (РНК с положительной цепью)	Кардиотоксичность	Миокардит с вирусемией
Hepatitis C virus; HIV	(+)RNA (РНК с положительной цепью)	Кардиотоксичность	Миокардит с вирусемией
Coronaviruses (MERS-CoV, SARS-CoV, SARS-CoV-2)	(+)ssRNA (одноцепочечная РНК с положительной цепью)	Кардиотоксичность (?), тропизм к рецепторам ACE2	Вирусемия, миокардит (?)

С течением времени и развитием лабораторной диагностики была установлена роль многих вирусов в развитии миокардита и воспалительной кардиомиопатии (см. таблицу, рис. 3).

Было доказано, что штаммы вируса гриппа, ответственные за вспышки пандемий 1957 и 1968 гг., давали высокую летальность в том числе из-за осложнений со стороны сердца [11].

В 1950–1960-х гг. было установлено, что некоторые энтеровирусы, в частности Коксаки, могут вызывать воспаление сердечной мышцы (рис. 3). В этот же временной промежуток были описаны случаи миокардита с нарушением ритма сердца и поражением ЦНС, ассоциированные с энтеровирусной инфекцией. Энтеровирусы, чаще всего вирусы Коксаки В, и некоторые серотипы адено-вирусов являются установленными причинами острого миокардита (воспалительной кардиомиопатии). Эти вирусы инфицируют кардиомиоциты путем связывания с общим трансмембранным рецептором клетки и, таким образом, могут вызывать прямое повреждение миокарда, включая разрушение цитоскелета, и неконтролируемый иммунный ответ даже после уничтожения вируса. Эти вирусы являются примерами цитолитических вирусов, которые вызывают миокардит, обусловливая репликацию вируса внутри клетки-хозяина с последующим лизисом клетки для высвобождения вируса. Персистенция

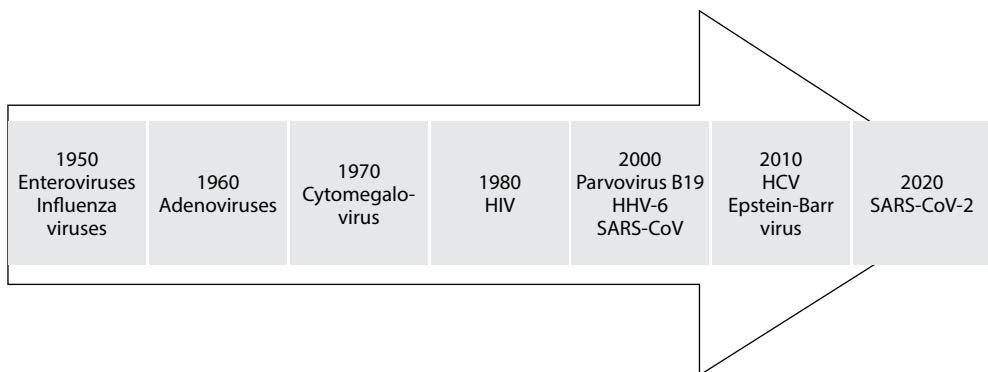


Рис. 3. Хронология определения роли вирусов в развитии острого миокардита
Fig. 3. Chronology of determining the role of viruses in the development of acute myocarditis

аденовирусов и энтеровирусов в миокарде приводит к дисфункции левого желудочка, плохим клиническим исходам и повышенной смертности у этих пациентов. Однако около 50,0% пациентов с энтеровирусным или адено-вирус-индуцированным миокардитом полностью выздоравливают без остаточных повреждений [12].

Цитомегаловирус впервые был обнаружен в 1881 г., но его роль в развитии миокардита стала предметом исследований позднее, в 1970-х гг. [13]. Роль вируса Эпштейна – Барр в поражении сердечной мышцы и развитии миоперикардита изучалась еще с 1970-х гг. и была доказана в 2010 г. В 1975 г. парвовирус B19 был впервые обнаружен в образце крови, но его роль в развитии миокардита была доказана позднее [14].

По состоянию на 2025 г. имеются данные о том, что Parechovirus B связан с развитием миокардита, энцефалита, сахарного диабета и высокой перинатальной смертностью [15].

За последние 2 десятилетия частота обнаружения энтеровирусов как причины развития миокардита снизилась, при этом чаще обнаруживались в образцах крови пациентов с миокардитом Parvovirus B19 и Human Herpesvirus-6, и примерно у 30,0% пациентов подросткового возраста были выделены 2 и более возбудителя вирусной инфекции [16]. Но стоит отметить, что среди детей первого года жизни наблюдается большое количество случаев острого энтеровирусного миокардита [12]. В целом частота выявления вирусов, ассоциированных с воспалительной кардиомиопатией, со временем меняется, отчасти под влиянием сезонности. Например, вирусы гриппа преобладают в зимние месяцы, в то время как энтеровирусы, включая вирусы Коксаки А и В, чаще выявляются летом и осенью. Эпидемиологические данные о пандемии коронавируса 2019–2022 гг. демонстрируют значительную взаимосвязь между инфекцией, вызванной SARS-CoV-2, и сердечно-сосудистыми заболеваниями. В настоящее время изучается вопрос о том, обладает ли SARS-CoV-2 прямым повреждающим действием на миокард или в первую очередь тропизмом к эндотелию с развитием васкулита. Исследование, проведенное с использованием аутопсийных тканей человека, кардиомиоцитов, полученных из плорипотентных стволовых клеток и искусственных тканей сердца, выдвинуло предположение, что SARS-CoV-2 непосредственно инфицирует кардиомиоциты и не инфицирует макрофаги, фибробласти и

эндотелиальные клетки. Было обнаружено, что инфицирование кардиомиоцитов приводит к индукции провоспалительных цитокинов, разрушению саркомеров миоцитов и гибели клеток. Помимо широкого спектра предыдущих клинических исследований, посвященных множеству других аспектов инфекции SARS-CoV-2, эти данные дают важное дополнительное представление о специфической патологии сердца, вызванной SARS-CoV-2 [17].

При вирусной этиологии миокардита возможно поражение не только кардиомиоцитов, но и эндотелиальных клеток (*Parvovirus B19*), иммунных клеток (*Herpesviruses*), что в конечном итоге приводит к некрозу кардиомиоцитов. Так развивается первая фаза миокардита – первичное повреждение миокарда. Рецепторы к вирусу Коксаки в большом количестве представлены в сердце, причем большее число рецепторов наблюдается в сердцах молодых крыс [12, 18]. Гибель инфицированных клеток активирует врожденный иммунный ответ посредством рецепторов, распознающих специфические молекулярные паттерны, ассоциированные с патогеном, или рецепторов распознавания паттернов, таких как *Toll-like receptors*. Гибель кардиомиоцитов вызывает повышение секреции медиаторов острого воспаления. Таким образом, происходит развитие аутоиммунного повреждения миокарда, или второй фазы воспалительного процесса. Фактор некроза опухоли (*Tumor Necrotizing Factor-α, TNF-α*), интерлейкин-1β (*ИЛ-1β*), интерлейкин-6 (*ИЛ-6*) и оксид азота (*NO*) высвобождаются и приводят к активации иммунных клеток (естественных киллеров, макрофагов и Т-лимфоцитов) в сердечной мышце.

Степень повреждения миокарда определяется как гибелью клеток сердечной мышцы, так и количеством иммунных клеток, вовлеченных в воспаление. Медиаторы воспаления приводят к активации стромальных клеток и фибробластов в сердце и, таким образом, инициируют развитие фиброзной ткани в миокарде после элиминации поврежденных миоцитов. Было установлено, что сердечные фибробlastы являются мощными продуцентами цитокинов и хемокинов [19]. Некоторые из медиаторов воспаления активируют костный мозг, который вырабатывает нейтрофилы и моноциты. Моноциты – это одни из основных типов клеток, которые проникают в сердце при миокардите. Данные, полученные на мышиных моделях миокардита, позволяют предположить, что воспалительные моноциты вызывают повреждение сердца во время миокардита, тогда как моноциты с фенотипом патрулирования являются защитными [18].

Следующая фаза заболевания – фаза выздоровления, которая характеризуется фиброзированием пораженного миокарда. Адаптивный иммунный ответ включается через несколько дней после заражения и характеризуется появлением антиген-специфических Т- и В-клеток в миокарде. С помощью CD4+ и CD8+ Т-клеток сердце пытается устраниć вирусы из тканей. Интерлейкин-17А (*ИЛ-17А*) приводит к развитию фиброза сердца посредством активации фибробластов и моноцитов, что в конечном итоге приводит к дилатации полостей сердца [20]. В случае стойкой воспалительной реакции с сохранением вируса или без него (хронический миокардит) могут развиться дисфункция и дилатация левого желудочка, а также потенциально опасные для жизни нарушения сердечного ритма [20].

Некоторые случаи миокардита, по-видимому, являются первоначально аутоиммунными, на что указывают семейная предрасположенность, наличие аутоиммунных заболеваний у пациента, слабая связь с человеческим лейкоцитарным антигеном

(HLA)-DR4, наличие аутоантител и аномальная экспрессия HLA-II и молекул адгезии [21]. Субклинический, или подострый, миокардит чаще встречается у пациентов с системными аутоиммунными заболеваниями. Хромосомный локус, кодирующий HLA-I и HLA-II, также был идентифицирован как предрасположенный к идиопатической ДКМП, вызванной аутовоспалением, что подтверждает аутоиммунное происхождение. Антитела IgG к тяжелой цепи α -миозина (иммуноглобулин G) специфичны для сердца и обнаруживаются у пациентов как с миокардитом, так и с ДКМП. Антитела, реагирующие на митохондрии, мускариновый рецептор M2, β 1-адренорецептор и тропонин, также могут повлиять на прогноз течения миокардита [22].

Повреждение и гибель кардиомиоцитов, а также инфильтрация тканей иммунными клетками являются отличительными признаками острого миокардита. Протеаза 2A CVB3 индуцирует апоптоз кардиомиоцитов и расщепляет дистрофины, которые способствуют развитию воспалительной кардиомиопатии [22]. Когда воспалительный процесс уменьшается, кардиомиоциты еще могут восстановиться, однако у некоторых пациентов воспаление и персистенция вируса прогрессируют и приводят к ремоделированию миокарда с сохранением нормального размера, уменьшением или увеличением размера желудочков [23].

Современные аспекты диагностики миокардита у детей. При исследовании сердечных маркеров острого миокардита у детей часто обнаруживается повышенный уровень N-концевого натрийуретического пептида про-В-типа и, реже, тропонинов Т и I. Однако, используя только лабораторные сердечные маркеры, нельзя провести дифференциальный диагноз острого миокардита с миокардиодистрофией. Неспецифические маркеры воспалительного процесса (лейкоциты, СРБ, скорость оседания эритроцитов) могут быть повышенны, но при нормальных значениях не исключают повреждения миокарда.

Следует также отметить, что в США, странах Европейского союза диагноз «миокардиодистрофия» в качестве отдельного диагноза не используется. Вместо этого состояния, которые могли бы быть отнесены к миокардиодистрофии, рассматриваются как метаболические или дистрофические изменения миокарда, часто связанные с другими заболеваниями или состояниями. В китайской научной медицинской литературе и практике термин «миокардиодистрофия» может использоваться, но не является основным и общепринятым, вместо данного термина чаще применяется более точное понятие – миокардиопатия (кардиомиопатия) [24].

Далласские критерии острого миокардита, включающие результаты морфологического исследования (наличие воспалительного инфильтрата, ПЦР-исследование образца миокарда и иммуногистохимию), считаются золотым стандартом для постановки точного диагноза миокардита.

Результаты полимеразной цепной реакции (ПЦР) и вирусологического исследования могут быть полезны для выявления инфекционного возбудителя миокардита. ПЦР позволяет идентифицировать бактериальный и вирусный геномы в образцах и качественно оценить вирусную нагрузку, однако корреляция образцов с острым течением миокардита оставляет желать лучшего. Werner B. и соавторы проанализировали диагностическую ценность серологических исследований и показали, что серологические данные об инфицировании тем же вирусом, который был обнаружен при эндомиокардиальной биопсии (ЭМБ), присутствовали только у 4% в обследованной популяции. Более того, высокая распространенность вирусных

патогенов в популяции и, следовательно, серопозитивность и длительное носительство в носоглотке многих вирусов могут привести к выявлению патогена, не связанного с миокардитом [25].

На электрокардиограмме (ЭКГ) обычно могут наблюдаться нарушения реполяризации миокарда, включая подъем или снижение сегмента ST от изолинии, и тахикардия. Могут присутствовать желудочковые или суправентрикулярные аритмии. Желудочковые аритмии часто встречаются у пациентов с острым миокардитом, вызванным вирусами Коксаки В, ВЭБ и аденовирусом, в то время как атриовентрикулярные блокады часто ассоциируются с ВГЧ-6, ЦМВ и болезнью Лайма [26]. Тень сердца на обзорной рентгенограмме грудной клетки может быть увеличена или находиться в пределах нормы.

Типичным является расширение левого или левого и правого желудочков сердца со сниженной сократительной способностью, но иногда размер и функция желудочков находятся в пределах нормы. При молниеносном, или фульминантном, миокардите обнаруживается утолщение миокарда вследствие отека со значительным снижением фракции выброса. Миокард может сопровождаться поражением перикарда, что наблюдается преимущественно при вирусных инфекциях, вызывая накопление выпота в полости перикарда, однако редко требует проведения перикардицентеза и дренирования полости. Следует отметить, что ПЦР-исследование перикардиальной жидкости может быть полезным для определения этиологии заболевания, особенности если получены отрицательные результаты предыдущих ПЦР-исследований других биологических материалов.

Для диагностики острого миокардита в настоящее время рекомендуется использовать магнитно-резонансную томографию (МРТ) сердца, если таковая имеется [27]. Диагностика воспаления миокарда основана на критериях Лейка – Луиса и включает в себя 3 признака: локальное или глобальное повышение сигнала на Т2-взвешенных изображениях, повышение соотношения сигнала миокарда к скелетной мышце в раннюю фазу контрастирования и наличие неишемического позднего накопления контрастного вещества (гадолиния) в миокарде. Помимо диагностики острого миокардита, МРТ сердца позволяет проводить количественную оценку объема желудочков, фракции выброса и массы миокарда.

Хотя общим показанием к проведению МРТ сердца у взрослых является дифференциальный диагноз острого миокардита от ишемической болезни сердца, основными целями у детей являются выявление признаков повреждения миокарда и воспалительного процесса, чтобы отличить острый миокардит от невоспалительных кардиомиопатий. Учитывая неоднородность и часто неспецифичность результатов эхокардиографии (Эхо-КГ) при остром миокардите, необходимы более чувствительные и специфичные методы визуализации [28].

В связи с расширением доступности МРТ компьютерная томография (КТ) и радионуклидные исследования обычно не рекомендуются для диагностики миокардита у детей.

Детям с тяжелым клиническим течением миокардита для принятия решения о лечении следует проводить эндомиокардиальную биопсию (ЭМБ) [29].

Лечение острого миокардита. Терапия острого миокардита зависит от тяжести состояния, клинического течения, этиологии и может включать лечение сердечной недостаточности, серьезных аритмий и нарушений проводимости в соответствии с

действующими клиническими протоколами. У пациентов с малосимптомным течением миокардита и стабильным, компенсированным общим состоянием обычно наблюдается спонтанное разрешение воспалительного процесса. Первоначально требуется постельный режим, а затем повторные исследования Эхо-КГ после острой фазы, направленные на мониторинг и вторичную профилактику развития в будущем ремоделирования миокарда и формирования ДКМП. Для снижения риска ремоделирования и развития ДКМП на современном этапе рекомендуют рассмотреть варианты назначения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, блокаторов рецепторов ангиотензина II, антагонистов минералокортикоидных рецепторов и β -адреноблокаторов. Последнюю группу препаратов рекомендуется назначать также пациентам, у которых на фоне снижения фракции выброса отмечается тахикардия и/или аритмия. Пациентам, у которых имеется выраженное снижение фракции выброса и наличие клиники недостаточности кровообращения, следует рассмотреть возможность назначения ингибитора фосфодиэстеразы-3 (милринона).

Наиболее неблагоприятное течение заболевания клинически проявляется в виде фульминантного, или молниеносного, миокардита. В настоящее время его этиология точно не известна, однако имеются предположения, что возбудителями могут быть *Parvovirus B19*, *Enterovirus* и ЦМВ [30]. Нестабильность гемодинамики, быстрое прогрессирование недостаточности кровообращения, развитие кардиогенного шока требуют варианты поддержки кровообращения, включая экстракорпоральную мембранный оксигенацию (ЭКМО), устройства вспомогательного кровообращения (LVAD), обеспечивающие успешное замещение функции левого желудочка до выздоровления или трансплантации сердца. Как экстракорпоральная мембранный оксигенация, так и использование устройств для поддержки желудочков может спасти жизнь пациентам с фульминантным миокардитом [31].

Идентификация генома инфекционного агента с помощью ПЦР-диагностики позволяет применять специфическое противовирусное лечение. Лечение может быть особенно эффективным на ранней стадии заболевания, когда происходит репликация вируса в клетках и тем самым развивается прямое повреждение миокарда, но при этом эффективность данной терапии при миокардите остается недоказанной.

Выявление возможной бактериальной причины миокардита в образцах биологического материала, таких как кровь, кал, образцы, полученные из носоглотки или задней стенки глотки, следует учитывать при принятии решения о назначении антибактериальной терапии.

Данные, полученные по результатам исследования на взрослой категории пациентов с вирусным миокардитом, вызванным гриппом А, свидетельствуют о том, что раннее назначение противовирусных препаратов может снизить смертность и улучшить прогноз заболевания, однако аналогичных данных в педиатрической практике не имеется. Озельтамивир является пероральной терапией гриппа А первой линии у детей. Он наиболее эффективен, если назначается в течение 48 ч с момента появления симптомов, а обычная продолжительность терапии в неосложненных случаях составляет 5 дней. У госпитализированных пациентов старше 6 месяцев может быть рассмотрен вопрос об однократном внутривенном введении перамивира (ингибитор нейраминидазы, не зарегистрирован в Республике Беларусь) [32]. Другие противовирусные препараты должны быть направлены против конкретных этиологических агентов, например ганцикловир и валганцикловир

для лечения инфекции, вызванной ЦМВ и ВГЧ-6, ацикловир для лечения ВПГ, цидофовир для лечения ЦМВ и тяжелого течения адено-вирусной инфекции и антиретровирусная терапия для лечения ВИЧ [33]. Энтеровирусы являются основной причиной развития тяжелого течения миокардита у новорожденных. В настоящее время не существует одобренных противовирусных препаратов против энтеровирусной инфекции, однако раннее внутривенное введение иммуноглобулина (ВВИГ) может быть полезным [34].

Противовирусное лечение SARS-CoV-2-инфекции назначается детям с высоким риском развития тяжелого течения заболевания, включая острый миокардит. Ремдесивир, вводимый внутривенно, и паксловид, вводимый перорально (нирматрелвир/ритонавир, не зарегистрирован в Республике Беларусь), разрешены для применения у пациентов детского возраста. При осложненном течении коронавирусной инфекции следует рассмотреть возможность иммуномоделирующего лечения внутривенным введением иммуноглобулина (в стандартной дозе 1 г/кг) и глюкокортикоидов. Стоит отметить, что после перенесенной коронавирусной инфекции у детей высокий риск развития мультисистемного воспалительного синдрома (MIS-C), при котором развивается повреждение миокарда, связанное с нарушением иммунной регуляции. В этих случаях иммуномодулирующая терапия, включающая ацетилсалициловую кислоту, внутривенный иммуноглобулин или в сочетании с глюкокортикоидами является терапией первой линии [35]. Антибактериальная терапия показана при болезни Лайма, туберкулезе, микоплазменной инфекции, паразитарных инвазиях.

Третья фаза течения острого миокардита заканчивается либо выздоровлением, либо дальнейшим прогрессированием заболевания до развития ДКМП из-за продолжающегося вялотекущего воспаления или выраженного повреждения в первой фазе заболевания. Поэтому в некоторых случаях может быть рассмотрено лечение иммуномодуляторами. Наиболее часто используемые иммуномодуляторы включают внутривенный человеческий рекомбинантный иммуноглобулин, глюкокортикоиды, азатиоприн и анакинру (моноклональное антитело к ИЛ-1 β). Недавние мета-анализы показывают, что внутривенное введение моноклональных антител к ИЛ-1 β улучшает фракцию выброса левого желудочка и снижает больничную смертность [36]. Назначение высоких доз глюкокортикоидов в сочетании с внутривенным введением иммуноглобулина показали, что общая выживаемость без трансплантации составила 92,5%, при этом не сообщалось о значительных побочных эффектах данной терапии [37]. Проведение рандомизированных контролируемых исследований необходимо для подтверждения эффективности иммуномодулирующей терапии при остром миокардите у детей, однако из-за ограниченной заболеваемости, разнообразной этиологии и неоднородного клинического течения проведение таких исследований может оказаться затруднительным.

Миокардит может быть проявлением многих неинфекционных иммуновоспалительных заболеваний, включая системную красную волчанку, острую ревматическую лихорадку, ювенильный идиопатический артрит, язвенный колит, болезнь Крона и болезнь Кавасаки. Лечение основного заболевания – это основа после исключения других потенциальных причин развития острого миокардита [38].

Таким образом, на современном этапе развития имеется широкий выбор препаратов для лечения миокардита, но следует отметить, что соотношение риска и

пользы от назначенной терапии должно определяться и оцениваться в индивидуальном порядке.

Вакцин-ассоциированный миокардит. Временная и предполагаемая связь между риском развития острого миокардита и несколькими вакцинами, включая ветряную оспу, столбняк, грипп, остается недоказанной. В настоящее время имеются убедительные доказательства того, что после вакцинации против SARS-CoV-2-инфекции с использованием мРНК-вакцин повышается риск развития миокардита [39]. Но при этом иммунизация против гриппа или SARS-CoV-2 снижает заболеваемость острым миокардитом, вызываемым этими вирусами. Следует отметить, что миокардит после вакцинации против SARS-CoV-2 является редким осложнением и вероятность возникновения миокардита у вакцинированных пациентов в 7 раз ниже, чем у непривитых [40]. Всего было описано 28 случаев миокардита, ассоциированного с вакцинацией против коронавирусной инфекции, в основном у подростков и молодых взрослых мужчин до 30 лет, который развивался после введения второй дозы вакцины типа мРНК. Течение заболевания было обычно легким и самоограничивающимся. По данным Эхо-КГ, отмечалась либо нормальная, либо слегка нарушенная систолическая функция левого желудочка с тенденцией к нормализации в течение нескольких дней [41]. В редких случаях может потребоваться назначение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и β -адреноблокаторов, а также дополнительное лечение (как описано выше). Есть некоторые доказательства того, что увеличение интервала между вакцинацией SARS-CoV-2 в $\frac{1}{2}$ дозе до 8 недель снижает риск развития вакцин-ассоциированного миокардита, и это следует учитывать, особенно в группах повышенного риска (мальчики-подростки и молодые мужчины) [41].

Следует подчеркнуть, что польза от вакцинации против многих инфекций, в том числе против гриппа и коронавирусной инфекции, перевешивает риск развития вакцин-ассоциированного миокардита среди детского населения, и вакцинация должна быть рекомендована каждому пациенту, не имеющему противопоказаний. Однако у пациентов с вакцин-ассоциированным миокардитом в анамнезе из-за отсутствия достоверных данных, подтверждающих безопасность вакцинации после первого перенесенного эпизода с развитием миокардита, современные рекомендации предполагают, что не следует вводить дополнительные вакцины любого типа [40].

Лекарственно-ассоциированный миокардит. Имеются редкие сообщения о развитии острого повреждения миокарда у детей, связанного с воздействием многих химических веществ, включая антибактериальные препараты, что основано большей частью на сообщениях о клинических случаях, в которых описывалась предполагаемая связь между развитием миокардита и применением антибактериальных препаратов, таких как ампициллин и противотуберкулезные препараты (рифампицин, изониазид и стрептомицин) [42]. В этих ситуациях повреждение миокарда развивалось в результате чрезмерного клеточно-опосредованного иммунного ответа, вызванного лекарственными препаратами, что приводило к разрушению кардиомиоцитов. После исключения другой этиологической причины развития миокардита, не связанной с приемом антибиотиков, следует отметить, что немедленное прекращение приема препарата должно быть первой линией лечения данного вида миокардита.

Неонатальный миокардит. Хотя в настоящее время сохранилось определение раннего и позднего врожденного миокардита, стоит отметить, что в изученных

публикациях, посвященных теме миокардита у новорожденных, часто встречается определение «неонатальный миокардит» [43, 44]. Данный термин является более обобщенным понятием, включающим развитие клинической картины, имитирующей бактериальный сепсис, который сопровождается застойной сердечной недостаточностью, кардиогенным шоком, аритмией, сердечно-сосудистым коллапсом и требует назначения инотропных препаратов и искусственной вентиляции легких, что подтверждается изменениями на ЭКГ в виде ишемии, а также повышением уровня сердечных ферментов и дисфункцией левого желудочка, по данным Эхо-КГ, с неизмененными коронарными артериями [45]. Согласно Международной классификации болезней X пересмотра, неонатальный миокардит при отсутствии выявленного этиологического агента относится к рубрике P29 (сердечно-сосудистые нарушения, возникшие в перинатальном периоде), в отличие от миокардита у детей старше 1 месяца жизни, который относится к рубрикам I40 (острый миокардит) и I41 (миокардит при болезнях, классифицированных в других рубриках).

Из-за обширного некроза кардиомиоцитов симптомы могут имитировать инфаркт миокарда и нарушение кровообращения. Характеризуется крайне тяжелым состоянием новорожденного вплоть до развития кардиогенного шока. Основным возбудителем неонатального миокардита, по данным литературы, является *Enterovirus*, который кроме миокардита вызывает развитие менингита и гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза. Имеются сообщения о развитии неонатального мультисистемного воспалительного синдрома и фульминантного миокардита на фоне неонатальной красной волчанки у новорожденных [45, 46]. При первичной Эхо-КГ у новорожденных с миокардитом отмечалась дисфункция левого желудочка со сниженной фракцией выброса. На ЭКГ выявлялись распространенные зубцы Q, низкий вольтаж и повышение сегмента ST выше изолинии.

Наилучшая тактика лечения миокардита у новорожденных – раннее выявление сердечной недостаточности, предотвращение развития артериальной гипотензии и перевод на экстракорпоральную мембранные оксигенацию. Специфического противовирусного лечения неонатального миокардита не существует. Даже при наличии достаточной поддержки органов дыхания и кровообращения смертность среди новорожденных с миокардитом вирусной этиологии достаточно высока. У большинства выживших развиваются серьезные осложнения со стороны сердца, включающие развитие ДКМП на первом году жизни [43]. Поскольку неонатальный миокардит является тяжелым заболеванием, приводит к высокой летальности и достаточно редко диагностируется, врачи-неонатологи должны проявлять высокую степень подозрительности при наличии у новорожденного признаков застойной сердечной недостаточности, кардиогенного шока, сердечно-сосудистого коллапса.

Возрастные особенности миокардита. Частота развития острого миокардита меняется с возрастом, она выше у детей до 6 лет, далее снижается и снова возрастает у подростков и молодых людей до 30 лет [47]. Причины миокардита также зависят от возраста, и пожилые пациенты, принимающие несколько лекарственных препаратов, имеют более высокий риск развития лекарственно-ассоциированного миокардита. У взрослых коронарный атеросклероз является важной причиной развития кардиомиопатии, который всегда необходимо дифференцировать с миокардитом при помощи инвазивной или неинвазивной ангиографии, в отличие от детей

младшего возраста. Недавние сообщения о вариантах генов, ассоциированных с развитием острого миокардита, вызвали интерес к генетическим причинам миокардита у людей всех возрастов. Признаки и симптомы схожи с острым миокардитом у детей, за возможным исключением того, что молниеносное течение чаще встречается у детей, чем у взрослых [48].

По мнению экспертов, подросткам с подозрением на перенесенный миокардит следует избегать занятий спортом, чтобы свести к минимуму развитие опасных для жизни аритмий, в настоящее время существует несколько проспективных исследований, подтверждающих эту стратегию [49]. Риск рецидива миокардита у взрослых, которые в детстве переносили острый миокардит, существует, хотя точные данные в настоящее время отсутствуют [49].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Миокардит у детей остается сложным заболеванием для диагностического поиска с учетом различной этиологии и разнообразного клинического течения. Для улучшения результатов диагностики и лечения пациентов необходимы индивидуальные стратегии диагностики, лечения и наблюдения, начиная от диагностики заболевания, назначения терапии и заканчивая диспансеризацией пациента, перенесшего острый миокардит.

Необходимы дальнейшие исследования для улучшения не только диагностических подходов к лечению, но и качества жизни у детей с острым миокардитом.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Page M.J., McKenzie J.E., Bossuyt P.M., et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmjn71
2. Williams J.L., Jacobs H.M., Lee S. Pediatric Myocarditis. *Cardiol Ther*. 2023;Jun;12(2):243–260. doi: 10.1007/s40119-023-00309-6
3. Law Y.M., Lal A.K., Chen S., et al. American Heart Association Pediatric Heart Failure and Transplantation Committee of the Council on Lifelong Congenital Heart Disease and Heart Health in the Young and Stroke Council. Diagnosis and Management of Myocarditis in Children: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2021;Aug;10;144(6):e123–e135. doi: 10.1161/CIR.0000000000001001
4. Putschoegl A., Auerbach S. Diagnosis, Evaluation, and Treatment of Myocarditis in Children. *Pediatr Clin North Am*. 2020;Oct;67(5):855–874. doi: 10.1016/j.pcl.2020.06.013
5. Tschöpe C., Ammirati E., Bozkurt B., et al. Myocarditis and inflammatory cardiomyopathy: current evidence and future directions. *Nat Rev Cardiol*. 2021;Mar;18(3):169–193. doi: 10.1038/s41569-020-00435-x
6. Kocioł R.D., Cooper L.T., Fang J.C., et al. Recognition and initial management of fulminant myocarditis: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2020;11;141(6):e69–e92. doi: 10.1161/CIR.0000000000000745
7. Drazner M., Bozkurt B., Cooper L.T., et al. 2024 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Strategies and Criteria for the Diagnosis and Management of Myocarditis: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *JACC*. 2025;85(4):391–431. doi: 10.1016/j.jacc.2024.10.080
8. Ying C. Viral Myocarditis. *Yale J Biol Med*. 2024;19;97(4):515–520. doi: 10.59249/BSHH8575
9. Craveiro Costa R., Ribeiro Stevens M., Correia M., et al. From gastroenteritis to myocarditis: a case series of *Campylobacter*-mediated cardiac involvement. *Eur Heart J Case Rep*. 2025;9;9(1):ytaf003. doi: 10.1093/ehjcr/ytaf003
10. Ream S.C., Giafaglione J., Quintero A., et al. *Campylobacter*-Associated Myocarditis in a 17-Year-Old Male. *Cureus*. 2024;31;16(8):e68326. doi: 10.7759/cureus.68326
11. Alam M.M., Paul T., Aggarwal A., et al. Influenza associated cardiac arrhythmia- a systematic review. *Am J Med Sci*. 2024;367(4):235–242. doi: 10.1016/j.amjms.2024.01.004
12. Neagu O., Rodriguez A.F., Callon D., et al. Myocarditis Presenting as Sudden Death in Infants and Children: A Single Centre Analysis by ESGFOR Study Group. *Pediatr Dev Pathol*. 2021;24(4):327–336. doi: 10.1177/1093526211007262
13. Yan H.W., Feng Y.D., Tang N., et al. Viral myocarditis: From molecular mechanisms to therapeutic prospects. *Eur J Pharmacol*. 2024;5;982:176935. doi: 10.1016/j.ejphar.2024.176935
14. Pelzl L., Mantino S., Sauter M., et al. Lymphocytic Myocarditis in Children with Parvovirus B19 Infection: Pathological and Molecular Insights. *Biomedicines*. 2024;20;12(8):1909. doi: 10.3390/biomedicines12081909
15. Alam F., Li Y., Vogt M.R. Parechovirus: neglected for too long? *J Virol*. 2025;15;99(4):e0184624. doi: 10.1128/jvi.01846-24
16. Van Linthout S., Klingel K., Tschöpe C. SARS-CoV2 related myocarditis- like syndroms: Shakespeare's question: What's in a name? *Eur. J. Heart Fail*. 2020;22(6):922–925. doi: 10.1002/ejhf.1899

17. Schultheiss H.P., Baumeier C., Pietsch H., et al. Cardiovascular consequences of viral infections: from COVID to other viral diseases. *Cardiovasc Res.* 2021;22:117(13):2610–2623. doi: 10.1093/cvr/cvab315
18. Cohen C.D., Rousseau S.T., Bermea K.C., et al. Myocardial Immune Cells: The Basis of Cardiac Immunology. *J Immunol.* 2023;1:210(9):1198–1207. doi: 10.4049/jimmunol.2200924
19. Baumeier C., Escher F., Aleshcheva G., et al. Plasminogen activator inhibitor-1 reduces cardiac fibrosis and promotes M2 macrophage polarization in inflammatory cardiomyopathy. *Basic Res Cardiol.* 2021;11:116(1):1. doi: 10.1007/s00395-020-00840-w
20. Crisci G., Bobbio E., Gentile P., et al. Biomarkers in Acute Myocarditis and Chronic Inflammatory Cardiomyopathy: An Updated Review of the Literature. *J Clin Med.* 2023;21:12(23):7214. doi: 10.3390/jcm12237214
21. Wang C., Luo H. Crosstalk Between Innate Immunity and Autophagy in Viral Myocarditis Leading to Dilated Cardiomyopathy. *Rev Med Virol.* 2024;34(6):e2586. doi: 10.1002/rmv.2586
22. Lasrado N., Reddy J. An overview of the immune mechanisms of viral myocarditis. *Rev Med Virol.* 2020;30(6):1–14. doi: 10.1002/rmv.2131
23. Badrinath A., Bhatta S., Kloc A. Persistent viral infections and their role in heart disease. *Front Microbiol.* 2022;24:13:1030440. doi: 10.3389/fmicb.2022.1030440
24. Kong Q., Li M., Wang M., et al. Analysis of the disease burden of cardiomyopathy in children aged 0–14 years in China from 1990 to 2019. *Front Public Health.* 2023;4:11:1198924. doi: 10.3389/fpubh.2023.1198924
25. Werner B., Rożnowska-Wójtowicz A., Puchalski M. Diagnosis and Management of Pediatric Myocarditis. *Pediatr Infect Dis J.* 2025;1:44(3):e95–e98. doi: 10.1097/INF.00000000000004678
26. Lee P.Y., Garan H., Wan E.Y., et al. Cardiac arrhythmias in viral infections. *J Interv Card Electrophysiol.* 2023;66:1939–1953. doi: 10.1007/s10840-023-01525-9
27. Fogel M.A., Anwar S., Broberg C., et al. Society for Cardiovascular Magnetic Resonance / European Society of Cardiovascular Imaging / American Society of Echocardiography/Society for Pediatric Radiology/North American Society for Cardiovascular Imaging Guidelines for the use of cardiovascular magnetic resonance in pediatric congenital and acquired heart disease: Endorsed by The American Heart Association. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2022;24:37. doi: 10.1186/s12968-022-00843-7
28. Kocioł R.D., Cooper L.T., Fang J.C., et al. American Heart Association Heart Failure and Transplantation Committee of the Council on Clinical Cardiology. Recognition and Initial Management of Fulminant Myocarditis: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2020;141:e69–e92. doi: 10.1161/CIR.0000000000000745
29. Vidusa L., Kalejs O., Maca-Kaleja A., et al. Role of endomyocardial biopsy in diagnostics of myocarditis. *Diagnostics (Basel).* 2022;12:2104. doi: 10.3390/diagnostics12092104
30. Briglio S.E., Khanduja V., Lothan J.D., et al. Fulminant Myocarditis and Venoarterial Extracorporeal Membrane Oxygenation: A Systematic Review. *Cureus.* 2024;22:16(2):e54711. doi: 10.7759/cureus.54711
31. Kobayashi R.L., Przybylski R., Gauvreau K., et al. Contemporary outcomes of children with acute fulminant myocarditis supported with peripheral extracorporeal membrane oxygenation. *ASAIO J.* 2024;70:321–327. doi: 10.1097/MAT.0000000000002103
32. Abraham K., Key P., Pelletier M.C., et al. Fulminant Influenza Myocarditis Requiring Extracorporeal Membrane Oxygenation (ECMO) Support. *Cureus.* 2025;29:17(4):e83183. doi: 10.7759/cureus.83183
33. Jayaweera S., Sarwan N., Arghode S., et al. Adenovirus Pneumonitis and Disseminated Viremia in a Neonate Successfully Treated With Steroids, Cidofovir and ECMO. *Pediatr Infect Dis J.* 2025;1:44(5):462–464. doi: 10.1097/INF.00000000000004670
34. Zhang M., Wang H., Tang J., et al. Clinical characteristics of severe neonatal enterovirus infection: a systematic review. *BMC Pediatr.* 2021;15:21(1):127. doi: 10.1186/s12887-021-02599-y
35. Mahmoud S., El-Kalliny M., Kotby A., et al. Treatment of MIS-C in children and adolescents. *Curr Pediatr Rep.* 2022;10:1–10. doi: 10.1007/s40124-021-00259-4
36. Maunier L., Charbel R., Lambert V., et al. Anakinra in pediatric acute fulminant myocarditis. *Ann Intensive Care.* 2022;26:12(1):80. doi: 10.1186/s13613-022-01054-0
37. Schauer J., Newland D., Hong B., et al. Treating pediatric myocarditis with high dose steroids and immunoglobulin. *Pediatr Cardiol.* 2023;44(2):441–450. doi: 10.1007/s00246-022-03004-w
38. Ammirati E., Moslehi J.J. Diagnosis and treatment of acute myocarditis: a review. *JAMA.* 2023;329:1098–1113. doi: 10.1001/jama.2023.3371
39. Oster M.E., Shay D.K., Su J.R., et al. Myocarditis cases reported after mRNA-based COVID-19 vaccination in the US from December 2020 to August 2021. *JAMA.* 2022;327:331–340. doi: 10.1001/jama.2021.24110
40. Costa C., Moniati F. The Epidemiology of COVID-19 Vaccine-Induced Myocarditis. *Adv Med.* 2024;18:2024:4470326. doi: 10.1155/2024/4470326
41. Buchan S.A., Seo C.Y., Johnson C., et al. Epidemiology of myocarditis and pericarditis following mRNA vaccination by vaccine product, schedule, and interdose interval among adolescents and adults in Ontario, Canada. *JAMA Netw Open.* 2022;5:e2218505. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.18505
42. Dhochak N., Ram Jat.K., Sankar J., et al. Hypersensitivity myocarditis due to antitubercular drugs in children. *Pediatr Infect Dis J.* 2020;39:1088–1091. doi: 10.1097/INF.0000000000002844
43. Mamun M.A.A., Hussain M. Neonatal Myocarditis: A Review. *Dhaka Shishu (Children) Hospital Journal.* 2021;35(1):70–73. doi: 10.3329/dshj.v35i1.51718
44. Tanabe T., Osaki M., Sato K., et al. Neonatal myocarditis that needed to be differentiated from myocardial ischemia. *Pediatr Int.* 2022;64(1):e14739. doi: 10.1111/ped.14739
45. Saha S., Pal P., Mukherjee D. Neonatal MIS-C: Managing the Cytokine Storm. *Pediatrics.* 2021;148(5):e2020042093. doi: 10.1542/peds.2020-042093
46. Tan S., Li L., Zhang H., et al. A rare case report: fulminant myocarditis in neonatal lupus erythematosus. *Front Cardiovasc Med.* 2025;1:12:1538903. doi: 10.3389/fcvn.2025.1538903
47. Piriou N., Marteau L., Kyndt F., et al. Familial screening in case of acute myocarditis reveals inherited arrhythmogenic left ventricular cardiomyopathies. *ESC Heart Fail.* 2020;7:1520–1533. doi: 10.1002/ehf2.12686
48. Monda E., Bakalakos A., Cannie D., et al. Prevalence of Pathogenic Variants in Cardiomyopathy-Associated Genes in Acute Myocarditis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JACC Heart Fail.* 2024;12(6):1101–1111. doi: 10.1016/j.jchf.2024.02.012
49. Ammirati E., Raimondi F., Piriou N., et al. Acute Myocarditis Associated With Desmosomal Gene Variants. *JACC Heart Fail.* 2022;10(10):714–727. doi: 10.1016/j.jchf.2022.06.013



Карпова И.С. , Ванкович Е.А., Козлов И.Д., Русских И.И.
Республиканский научно-практический центр «Кардиология», Минск, Беларусь

Отдаленные последствия после перенесенной коронавирусной инфекции COVID-19 у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Карпова И.С. – концепция и дизайн исследования, выполнение эхокардиографии, статистический анализ, написание статьи (резюме, материалы и методы, результаты); Ванкович Е.А. – выполнение компьютерной томографии коронарных артерий, анализ данных, написание части раздела «Результаты»; Козлов И.Д. – набор клинического материала, анализ данных, написание части раздела «Результаты»; Русских И.И. – выполнение лабораторных методик, анализ данных, написание части раздела «Результаты».

Подана: 12.06.2025

Принята: 01.12.2025

Контакты: irenakarpova59@mail.ru

Резюме

Цель. Оценка отдаленных последствий перенесенной коронавирусной инфекции COVID-19 у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом.

Материалы и методы. В исследование включены 135 пациентов с постинфарктным кардиосклерозом: лица, перенесшие коронавирусную инфекцию COVID-19, – 85 человек (I группа) и лица, не переносившие инфекцию, – 50 человек (II группа). Пациенты I группы были взяты в исследование в среднем через 11 месяцев после COVID-19. Пациентам выполнялась эхокардиография, компьютерная томография коронарных артерий с оценкой тяжести коронарного атеросклероза (Leiden Score Calculator). В течение следующих 12 месяцев проводили динамическое клиническое обследование пациентов, определяли концентрацию высокочувствительного С-реактивного белка, сердечного тропонина I, содержание мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) в сыворотке венозной крови. Данные исследований сравнивались с показателями этих пациентов в доковидном периоде (2018 г.), имеющимися в базе данных.

Результаты. Анализ выраженности поражения коронарных артерий свидетельствует об увеличении степени коронарного атеросклероза у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом после коронавирусной инфекции на 36,4% в сравнении с исходными данными, в то время как этот показатель в группе лиц, не переносивших COVID-19, возрос только на 15,7%. По данным ЭхоКГ, после COVID-19 произошло достоверное увеличение конечно-диастолического объема левого желудочка и систолического давления в легочной артерии, а среднее давление в легочной артерии превысило норму, по сравнению с данными 2018 г. После коронавирусной инфекции претерпели изменения и правые отделы сердца: достоверно повысился объем правого предсердия, снизилась фракция изменения площади правого желудочка. По данным ЭхоКГ, также значительно ухудшилась диастолическая функция правого желудочка, о чем свидетельствует превышение нормы индекса Tei – раннего маркера диастолической дисфункции. Во II группе отрицательной динамики показателей

ЭхоКГ в сравнении с данными 2018 г. не произошло. У пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию, в постковидном периоде длительно сохранялись изменения в крови: в течение 12 месяцев – повышенный уровень маркера воспаления hsCRP, в течение 3 месяцев – интерлейкина-6, в течение 6 месяцев превышал норму маркер повреждения миокарда тропонин I, в течение 12 месяцев – маркер дисфункции левого желудочка NT-proBNP. На фоне коронавирусной инфекции у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом увеличилось число отдаленных последствий ИБС в виде острого ИМ, прогрессирования коронарной сердечной недостаточности.

Ключевые слова: COVID-19, хроническая ишемическая болезнь сердца, постинфарктный кардиосклероз, воспаление, отдаленные последствия

Karpova I. , Vankovich E., Kozlov I., Russkikh I.

Republican Scientific and Practical Center "Cardiology", Minsk, Belarus

Long-Term Effects after Coronavirus Infection COVID-19 in Patients with Post-Infarction Cardiosclerosis

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Karpova I. – the concept and design of the study, performing echocardiography, statistical analysis, writing an article (abstract, materials and methods, results); Vankovich E. – performing computed tomography of the coronary arteries, analyzing the data, writing part of the "Results" section; Kozlov I. – clinical material set, data analysis, writing part of the "Results" section; Russkikh I. – performing laboratory techniques, analyzing data, writing part of the "Results" section.

Submitted: 12.06.2025

Accepted: 01.12.2025

Contacts: irenakarpova59@mail.ru

Abstract

Purpose. To assess the long-term consequences of coronavirus infection COVID-19 in patients with post-infarction cardiosclerosis.

Materials and methods. The study included 135 patients with post-infarction cardiosclerosis: 85 people who had suffered from the COVID-19 coronavirus infection (Group I) and 50 people who had not suffered from the infection (Group II). Patients in Group I were enrolled in the study on average 11 months after COVID-19. Patients underwent echocardiography, computed tomography of the coronary arteries with an assessment of the severity of coronary atherosclerosis (Leiden Score Calculator).

Over the next 12 months, a dynamic clinical examination of patients was carried out, the concentration of high-sensitivity C-reactive protein, cardiac troponin I, and the content of brain natriuretic peptide (NT-proBNP) in venous blood serum were determined. The study data were compared with the indicators of these patients in the pre-COVID period (2018), available in the database.

Results. Analysis of the severity of coronary artery damage indicates an increase in the degree of coronary atherosclerosis in patients with post-infarction cardiosclerosis after coronavirus infection by 36.4%, compared with the baseline data, while this indicator in the group of people who did not have COVID-19 increased by only 15.7%. According to echocardiography data, after COVID-19 there was a significant increase in

the left ventricular end-diastolic volume and pulmonary artery systolic pressure, and the average pulmonary artery pressure exceeded the norm, compared with 2018 data. After coronavirus infection, the right chambers of the heart also underwent changes: the volume of the right atrium significantly increased, the fractional change in area of the right ventricle decreased. According to echocardiography, the diastolic function of the right ventricle also significantly worsened, as evidenced by the excess of the Tei index, an early marker of diastolic dysfunction. In group II, there was no negative dynamics of echocardiography indicators compared to the 2018 data. In patients who had coronavirus infection, changes in the blood persisted for a long time in the post-COVID period: elevated levels of the inflammation marker hsCRP for 12 months, interleukin 6 for 3 months, the myocardial damage marker troponin I exceeded the norm for 6 months, and the left ventricular dysfunction marker NT-proBNP exceeded the norm for 12 months. Against the background of coronavirus infection, the number of long-term consequences of coronary heart disease in the form of acute MI and progression of coronary heart failure has increased in patients with post-infarction cardiosclerosis.

Keywords: COVID-19, chronic ischemic heart disease, post-infarction cardiosclerosis, inflammation, long-term consequences

■ ВВЕДЕНИЕ

Проблема кардиоваскулярных осложнений после перенесенной вирусной инфекции, ухудшающих прогноз и выживаемость этих пациентов, остается в числе актуальных и социально значимых. В отличие от других ОРВИ, коронавирусная инфекция протекает тяжелее и нередко приводит к осложнениям сердечно-сосудистой системы, включая тромбозы, развитие или прогрессирование хронической сердечной недостаточности (ХСН) и летальные исходы. У пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) COVID-19 утяжеляет течение болезни вследствие дестабилизации имеющейся атеромы и высокого риска ее разрыва [1]. Системное воспаление занимает центральное место в патогенезе COVID-19. Однако недостаточно известна длительность его сохранения в постковидном периоде. SARS-CoV-2, связываясь с трансмембранным АПФ2, проникает в пневмоциты 2-го типа, макрофаги, кардиомиоциты и периваскулярные перициты (последние определяют функцию эндотелия, регулируют просвет капилляров и экспрессируют особенно высокие уровни ACE2 в сердце) [2]. При проникновении SARS-CoV-2 развивается повреждение эндотелия с экзоцитозом на фоне эндотелиита, гиперпродукция провоспалительных медиаторов и микрососудистое воспаление [1]. Механизмы SARS-CoV-2-индуцированного повреждения миокарда соотносят с повышенной экспрессией АПФ2 в сердце и сосудистом эндотелием, что способствует пролиферации, воспалению и окислительному стрессу, что тем самым потенцирует развитие или прогрессирование атеросклероза [3]. А у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом после COVID-19 увеличивается риск развития тромбоза стентов и шунтов [4]. Пациенты с ИБС составляют группу обострения ранее стабильного течения ИБС. Очень характерными клиническими проявлениями ИБС при COVID-19 являются развитие или прогрессирование сердечной недостаточности [5].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка отдаленных последствий перенесенной коронавирусной инфекции COVID-19 у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 135 пациентов с постинфарктным кардиосклерозом: лица, перенесшие коронавирусную инфекцию COVID-19, – 85 человек (I группа) (65,0 (62,0; 71,0) года) и лица, не переносившие инфекцию, – 50 человек (II группа) (67,9 (65,0; 72,0) года) (группа сравнения). Обе группы были сопоставимы по основным клиническим параметрам, а также по возрасту и полу. Время после перенесенного инфаркта миокарда (ИМ) в среднем составило 5,96 (4,00; 7,00) года. Пациенты I группы были взяты в исследование в среднем через 11 месяцев после COVID-19 (0,92 (0,41; 1,30) года). Трансторакальную эхокардиографию (ЭхоКГ) выполняли с использованием стандартного протокола оценки систоло-диастолической функции левого и правого желудочков (ПЖ) на ультразвуковом аппарате Vivid-7. Для оценки систолической функции ПЖ в 4-камерной позиции измерялась фракция изменения площади ПЖ (ФИП), а также индекс производительности ПЖ – модифицированный индекс Tei. Для вычисления модифицированного индекса использовался верхушечный 4-камерный срез в режиме ИТД импульсно-волновой тканевой доплерографии с синхронной записью ЭКГ при задержке дыхания пациента по графикам максимальной скорости движения латеральной части фиброзного кольца триkuspidального клапана. Для количественной оценки размеров ПП в В-режиме в 4-камерной позиции измерялся его объем. Также пациентам проводилась компьютерная томография (КТА) коронарных артерий на томографе премиум-класса Siemens Somatom Force. Сканирование осуществлялось одновременно 2 рентгеновскими трубками с регистрацией данных 2 панелями детекторов. Для оценки просвета коронарных артерий анализировались последовательные поперечные томографические срезы, а также реконструкции изображений: многоплоскостные (MPR), трехмерные (3D) и в проекции максимальной интенсивности (MIP). При анализе ангиограмм использовали стандартизированное деление коронарных артерий на 15 сегментов в соответствии с классификацией Американской ассоциации кардиологов. У всех пациентов КТА коронарных артерий дополнялась оценкой тяжести коронарного атеросклероза (Leiden Score Calculator) [6]. Показатель КТА рассчитывался путем сложения показателей отдельных сегментов, которые получаются путем умножения коэффициента веса бляшки, коэффициента веса стеноза и коэффициента веса его локализации. Данные КТА коронарных артерий после перенесенного COVID-19 сравнивались с показателями этих пациентов в доковидном периоде. Части пациентов выполнялась коронароангиография коронарных артерий по стандартной методике на ангиографическом комплексе Siemens Artis Zee.

Содержание мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) в сыворотке венозной крови определялось с помощью хемилюминесцентного иммуноферментного анализа с использованием технологии MAGTRATION. Расчет результата проводится по стандартной калибровочной кривой. Концентрацию высокочувствительного С-реактивного белка (hsCRБ) в сыворотке венозной крови определяли иммунотурбидиметрическим методом, содержание высокочувствительного сердечного тропонина I – с помощью хемилюминесцентного иммуноферментного анализа,

концентрацию интерлейкина-1 β (IL-1) и интерлейкина-6 (IL-6) – с использованием иммуноферментного метода с измерением оптической плотности на анализаторе Sunrise. Кратность забора крови после взятия в исследование составила 3, 6 и 12 месяцев. Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась методом вариационной статистики с использованием t критерия Стьюдента с помощью пакета программ Statistica 7.0. Для описания распределений применяли медиану (Me) и интерквартильный размах, указанный в виде 25-го и 75-го процентилей. Различия считались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Группы наблюдения были сформированы из пациентов, которые исследовались в РНПЦ «Кардиология» в 2018 г. Из них 85 человек в последующем перенесли коронавирусную инфекцию (I группа), а 50 пациентов не болели COVID-19 и были включены в группу сравнения (II группа). Количественная оценка степени поражения коронарных артерий с использованием индекса Лейдена позволяет объективизировать динамику коронарного атеросклероза после перенесенной коронавирусной инфекции.

Динамика данных КТА коронарных артерий у наблюдавшихся пациентов до и после перенесенной коронавирусной инфекции представлена в табл. 1.

Анализ выраженности поражения коронарных артерий свидетельствует об увеличении степени коронарного атеросклероза у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом после коронавирусной инфекции на 36,4% в сравнении с исходными данными. В то же время индекс Лейдена в группе лиц, не переносивших COVID-19, возрос только на 15,7%. По данным литературы, на фоне коронавирусной инфекции возможна дестабилизация атеросклеротических бляшек вплоть до развития атеротромботического сценария острого коронарного синдрома [7, 8].

О системической дисфункции ПЖ у лиц, перенесших тяжелую коронавирусную пневмонию, через 3 и 12 месяцев свидетельствуют литературные данные [9–11]. Однако наблюдавшиеся нами пациенты с постинфарктным кардиосклерозом представляли собой более тяжелый контингент в связи с перенесенным ранее инфарктом миокарда. Поэтому у них наблюдались не только функциональные, но и структурные нарушения как правых, так и левых отделов сердца. Длительное воспаление при SARS-CoV-2 неблагоприятно сказывается на процессах патологического ремоделирования сердца. Среди эхокардиографических показателей в настоящем исследовании выявлены особо значимые, которые характеризуют этот процесс (табл. 2).

Таблица 1
Динамика индекса Лейдена по данным компьютерной томографии коронарных артерий в исследуемых группах в динамике наблюдения (M (LQ; UQ))

Table 1
Dynamics of the Leiden Index based on coronary artery CT scan data in the study groups over time (M (LQ; UQ))

Показатель	2018 г.	2022 г.	Динамика индекса Лейдена, %
I группа	13,69 (8,90; 17,82)*	18,67 (13,61; 22,80)*	36,4
II группа	15,51 (11,94; 20,00)*	17,94 (11,56; 20,20)*	15,7

Примечание: * достоверные различия в сравнении со здоровыми.

Таблица 2

Показатели структурно-функционального ремоделирования миокарда у лиц I группы, по данным ЭхоКГ, в доковидном и постковидном периоде (M (LQ; UQ))

Table 2

Indicators of structural and functional myocardial remodeling in Group 1 individuals based on echocardiography data in the pre- and post-COVID-19 periods (M (LQ; UQ))

Показатель	До COVID-19	После COVID-19	Достоверные различия
Конечно-диастолический объем левого желудочка (В-режим), мл	147,3 (126,0; 168,0)	160,3 (136,0; 173,0)*	p=0,077
Ср. ДЛА (АТ), мм рт. ст.	23,2 (16,0; 29,5)	25,5 (20,5; 34,0)*	–
Систолическое ДЛА, мм рт. ст.	21,6 (16,0; 25,0)	27,4 (18,0; 29,0)	p=0,04
Конечно-диастолическая площадь правого желудочка, см ²	20,7 (18,9; 23,8)	26,5 (24,0; 30,0)	p=0,012
Фракция изменения площади правого желудочка, %	44,7 (42,0; 47,0)	42,1 (40,0; 45,0)	p=0,00000
Объем правого предсердия, мл	48,7 (20,0; 54,5)	55,4 (48,0; 65,0)*	p=0,017
Модифицированный индекс TEI правого желудочка	0,49 (0,36; 0,52)	0,63 (0,49; 0,78)*	–

Примечание: * достоверные различия в сравнении со здоровыми; p – достоверные различия в сравнении с исходными данными.

По данным ЭхоКГ, у 30% пациентов I группы после коронавирусной инфекции повысилась постсистолическая волна PSm, которая характерна для пациентов с ХСН при ИБС и может свидетельствовать о серьезном поражении миокарда (у 13,9% во II группе). Как представлено в табл. 2, после COVID-19 произошло достоверное увеличение конечно-диастолического объема левого желудочка (ЛЖ) (p=0,077) и систолического давления в легочной артерии (ДЛА) (p=0,0000), а среднее давление в легочной артерии превысило норму по сравнению с данными 2018 г. После коронавирусной инфекции претерпели изменения и правые отделы сердца. Так, у пациентов достоверно повысился объем правого предсердия (ПП) (p=0,017), а также снизилась фракция изменения площади (ФИП) ПЖ (p=0,00000). По данным ЭхоКГ, также значительно ухудшилась диастолическая функция ПЖ, о чем свидетельствует превышение нормы индекса Tei – раннего маркера диастолической дисфункции (индекс Tei – это отношение суммы времени изоволюмического расслабления и времени изоволюмического сокращения, деленного на время изgnания по тканевому Доплеру (в норме составляет менее 0,54)).

Во II группе отрицательной динамики показателей ЭхоКГ в сравнении с данными 2018 г. не произошло. В 2022 г. у этих пациентов на фоне лечения наблюдалось даже улучшение диастолической функции левого желудочка (исходно 7,75 (5,80; 7,40), повторно 6,21 (5,33; 7,00) (p=0,004)) и правого желудочка (исходно 5,87 (4,75; 5,98), повторно 4,68 (3,58; 6,00) (p=0,05)) по данным E/E' – отношения максимальной скорости раннего диастолического наполнения митрального (трикуспидального) потока к ранней диастолической скорости движения фиброзного кольца митрального клапана (трикуспидального клапана) (в норме <8 для ЛЖ и <6 для ПЖ).

У пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию, в постковидном периоде длительно сохранялись воспалительные изменения в крови. Как представлено в табл. 3, у лиц, перенесших коронавирусную инфекцию, несмотря на прием статинов,

**Таблица 3****Воспалительные и кардиальные маркеры в динамике исследования после COVID-19 в I группе (M (LQ; UQ))****Table 3****Inflammatory and cardiac markers over time after COVID-19 in Group 1 (M (LQ; UQ))**

Показатель	Исходно	3 месяца	6 месяцев	12 месяцев
hsCRP, мг/л	3,01 (0,74; 2,80)*	2,19 (0,59; 2,46)*	2,24 (0,51; 3,29)*	2,51 (0,86; 2,19)*
Тропонин, нг/л	12,21 (3,21; 8,82)	–	11,38 (2,71; 8,03)	–
NT-proBNP, пг/мл	291,8 (87,0; 357,5)*	–	–	247,8 (42,4; 249,0)*

Примечание: * достоверные различия в сравнении со здоровыми.

повышенный уровень hsCRP в сыворотке крови сохранялся и через 1 год наблюдения, в то время как этот показатель не превышал референсные значения у лиц II группы.

Еще один маркер повреждения миокарда – тропонин I после COVID-19 возрос в сравнении с данными до перенесенной коронавирусной инфекции (6,41 (2,32; 7,24) пг/л) и составил 12,21 (3,21; 8,82) пг/л ($p=0,03$), а маркер дисфункции левого желудочка NT-proBNP в группе после COVID-19 был достоверно выше, чем у пациентов, не переносивших COVID-19 (246,9 (84,0; 371,0) пг/мл ($p=0,005$)). Тропонин I продолжал оставаться выше, чем во II группе, и через полгода наблюдения. По данным В.Д. Гараниной и соавт. [12], уровень СРБ, СОЭ, лейкоцитов, фибриногена через 3 месяца после выписки из стационара после коронавирусной инфекции был выше, чем у лиц, не переносивших COVID-19, что подтверждает наличие у реконвалесцентов латентного сосудистого воспалительного потенциала. Хотя маркер дисфункции ЛЖ NT-proBNP в группе через год после COVID-19 имел тенденцию к снижению, все же он оставался достоверно выше нормальных значений. Напротив, воспалительные маркеры и NT-proBNP в сыворотке крови пациентов группы сравнения в исходном состоянии были и оставались значительно ниже, чем в основной группе, и не претерпевали изменений в динамике наблюдения. Полученные данные о достоверно более высоком уровне NT-proBNP согласуются с результатами исследования Старичковой А.А. и соавт. [13]. Так, по данным автора, этот показатель через 20–24 недели после перенесенной коронавирусной инфекции оставался достоверно повышенным в сравнении с группой лиц, не переносивших COVID-19 ($p<0,0001$).

Все вышеперечисленные данные свидетельствуют о продолжающемся процессе системного воспаления у пациентов с ИБС через 1 год после перенесенной коронавирусной инфекции.

Выраженность воспалительного процесса в организме определяет и увеличение сывороточной концентрации ранних провоспалительных цитокинов – интерлейкинов IL-1 β и IL-6. При взятии в исследование у пациентов I группы уровень интерлейкина IL-6 оказался достоверно выше, чем у лиц II группы ($p=0,0003$), и оставался на этом уровне в течение следующих 3 месяцев ($p=0,047$), что определяет сохранение воспалительного процесса у этих пациентов в течение 14 месяцев после инфицирования COVID-19. Однако концентрация интерлейкина IL-1 β в постковидном периоде была в норме.

Среди взятых в исследование пациентов клинически негативные последствия перенесенной коронавирусной инфекции проявились: повторными ИМ у 15 пациентов

(причем у 2 из них рецидивы по 2 за год и у 1 по 3 ИМ ежегодно), прогрессированием коронарного атеросклероза с необходимостью выполнения стентирования коронарных артерий (19 пациентов) и аортокоронарного (АКШ) – маммарокоронарного шунтирования 2 пациентам (всего интервенционное и хирургическое лечение стеноизирующего атеросклероза коронарных артерий выполнено 24,7% лиц).

У 11 пациентов в сравнении с доковидным периодом после перенесенной коронавирусной инфекции наблюдалось прогрессирование ХСН и у 9 лиц – развитие ишемической кардиомиопатии (ИКМП). Трем пациентам этой группы в связи с развитием синдрома слабости синусового узла понадобилась постановка электрокардиостимулятора и 2 пациентам – кардиоресинхронизирующих устройств CRT-D. Во II группе повторный ИМ в период с 2020 по 2024 г. имел место у 6 пациентов, признаки ИКМП развились у 3 человек. Прогрессирование ХСН среди лиц, не перенесивших коронавирусной инфекции, имело место только у 1 пациента, еще 1 пациенту было выполнено плановое АКШ и 6 – стентирование коронарных артерий. Летальные исходы имели место только в группе лиц, переболевших COVID-19. Смертность среди этих лиц в острый период COVID-19 составила 11,8%. Еще 2 пациента умерли в постковидном периоде.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У пациентов с постинфарктным кардиосклерозом в течение 17–23 месяцев после перенесенной коронавирусной инфекции сохраняются проявления системного воспаления (повышенный уровень IL-6, hsCRP), признаки повреждения и дисфункции миокарда (повышенные значения тропонина I и NT-proBNP), что подтверждает продолжение латентного атерогенного и сосудистого воспалительного процесса в этой группе лиц.

COVID-19 у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом опасен своими последствиями по влиянию на сердечно-сосудистую систему и учащением летальных исходов. На фоне коронавирусной инфекции увеличивается риск декомпенсации и осложнений ИБС в виде острого ИМ, прогрессирования коронарного атеросклероза с необходимостью интервенционного лечения, риск развития или прогрессирования сердечной недостаточности вплоть до патологического ремоделирования с развитием ишемической кардиомиопатии.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Pons S, Fodil S, Azoulay E, Zafraani L. The vascular endothelium: the cornerstone of organ dysfunction in severe SARS-CoV-2 infection. *Crit Care*. 2020;24(1):353. PMID: 32546188. doi: 10.1186/s13054-020-03062-7
2. Chen L, Li X, Chen M, Feng Y, Xiong C. The ACE2 expression in human heart indicates new potential mechanism of heart injury among patients infected with SARS-CoV-2. *Cardiovasc Res*. 2020. doi: 10.1093/cvr/cvaa078
3. *Intensive Care Med*. 2020;46(4):586–590. doi: 10.1007/s00134-020-05985-9
4. Chashchin M.G., Gorskova A.Yu., Drapkina O.M. Acute coronary syndrome in COVID-19 patients. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(5):2806. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2021-2806>
5. ESC Guidance for the Diagnosis and Management of CV Disease during the COVID-19 Pandemic. Available at: <https://www.escardio.org/Education/COVID-19-and-Cardiology/ESCCOVID-19-Guidance>.
6. Van Rosendaal, et al. *Cardiovascular Imaging*. 2019;12(Iss. 10):1987–1997.
7. Barbarash O.L., et al. New coronavirus disease (COVID-19) and cardiovascular disease. *Complex Issues of Cardiovasc. Dis.* 2020;2(9):17–28. doi: 10.17802/2306-1278-2020-9-2-17-28
8. Lozhkina N.G., Gushchina O.I., Evdokimova N.E., Parkhomenko O.M. SARS-CoV-2 infection accelerates atherosclerosis and leads to myocardial infarction: hypothesis or objective reality? *Medical and pharmaceutical journal "Pulse"*. 2021;23(3):95–102. doi: 10.26787/nvd-2a-2686-6838-2021-23-3-95-102

9. Shirokov N.E., et al. Latent systolic dysfunction of the right ventricle in patients with increased pulmonary vascular resistance 3 months after COVID-19 pneumonia. *Cardiology*. 2022;62(3):16–20.
10. Lysenko M.A., et al. The state of the right heart in patients who had COVID-19-associated pneumonia: long-term results. *General Medicine*. 2023;2(2):97–104.
11. Osokina N.A., et al. Latent systolic right ventricular dysfunction 3 months after COVID-19 pneumonia in young patients. In: XII Int. Congress "Cardiology at the Crossroads of Sciences" jointly with the XV International Symposium on Echocardiography and Vascular Ultrasound, XXVII Annual Scientific and Practical Conf. "Current Issues in Cardiology", Tyumen, May 25–27, 2022. Collection of abstracts. Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tyumen Cardiological Research Center. Tyumen; 2022. P. 211–212.
12. Garanina V. D., et al. Analysis of biomarkers in patients with cardiovascular diseases who had COVID-19-associated pneumonia. In: XII Int. Congress "Cardiology at the Crossroads of Sciences" jointly with the XV International Symposium on Echocardiography and Vascular Ultrasound, XXVII Annual Scientific and Practical Conf. "Current Issues in Cardiology", Tyumen, May 25–27, 2022. Collection of abstracts. Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tyumen Cardiological Research Center. Tyumen; 2022. P. 72–75.
13. Starichkova A.A., Tsygankova O.V., Khidirova L.D., et al. Cardiometabolic characteristics of post-COVID-19 syndrome in elderly and senile patients with comorbidities. *Russian Medical Inquiry*. 2022;6(9):501–508. doi: 10.32364/2587-6821-2022-6-9-501-508. (in Russian)



Чуланов В.П., Абдурахманов Д.Т., Адоньева В.С., Бахтина В.А., Бессонова Е.Н., Богомолов П.О., Дмитриев А.С., Зуева А.Г., Маевская М.В., Сагалова О.И., Симакова А.И., Хабудаев В.А.

Резолюция Совета экспертов «Лечение пациентов с хроническим вирусным гепатитом С – новые возможности и перспективы»

Гепатит С остается одной из наиболее значимых глобальных проблем общественного здравоохранения и выделен Всемирной организацией здравоохранения как ключевое заболевание в глобальной стратегии по ликвидации вирусных гепатитов к 2030 году. По обновленным оценкам ВОЗ, в мире живут около 50 миллионов людей с хроническим гепатитом С (ХГС), ежегодно регистрируется около 1 миллиона новых случаев заболевания. Несмотря на то, что для ХГС существует эффективное лечение, заболевание продолжает приводить к высоким показателям смертности: в 2022 году заболевание стало причиной 240 тысяч смертей в мире. Ключевые показатели глобального охвата диагностикой и лечением остаются недостаточными: лишь 36% инфицированных знают о своем диагнозе, лишь 20% от общего числа людей с ХГС получают лечение. Это говорит о необходимости наращивания усилий по реализации глобальной стратегии, чтобы достижение ее целей к 2030 году стало возможным [1].

Для Российской Федерации проблема гепатита С является стратегически значимой. ХГС остается одной из ведущих причин цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы, что влияет на показатели смертности трудоспособного населения. Распространенность гепатита С, по оценкам экспертов, остается высокой, что требует системных мер по борьбе с данным заболеванием.

В последние годы в России уже предпринят ряд ключевых шагов, направленных на устранение барьеров к диагностике и лечению ХГС. Принят национальный план борьбы с гепатитом С до 2030 года; обновлены клинические рекомендации; в программу диспансеризации включен скрининг на ВГС; создан и введен в действие Федеральный регистр пациентов с вирусными гепатитами, позволяющий системно планировать и мониторировать медицинскую помощь; лечение включено в программу государственных гарантий, что расширило доступ к терапии во всех субъектах РФ; полностью решена проблема лечения детей и подростков благодаря поддержке фонда «Круг добра».

На сегодняшний день дальнейшая системная работа по борьбе с ХГС развивается в рамках федерального проекта «Борьба с гепатитом С и минимизация рисков распространения данного заболевания», являющегося частью национального проекта «Продолжительная и активная жизнь». В рамках федерального проекта осуществляется масштабирование скрининга, расширение возможностей амбулаторного лечения и лечения в условиях дневного стационара с использованием высокоэффективных противовирусных препаратов, что создает реальные предпосылки для достижения национальных и глобальных целевых показателей по элиминации гепатита С. Неотъемлемой частью борьбы с ХГС являются научно-практические конференции, симпозиумы, советы экспертов. Так, 5 ноября в г. Сочи был проведен экспертный

совет, в состав которого вошли ведущие специалисты в области инфекционных болезней, гастроэнтерологии и общественного здравоохранения. Экспертами были подняты вопросы современных подходов к лечению ХГС, особенностей оказания помощи пациентам в условиях необходимости расширения охвата противовирусной терапией. Особым фокусом мероприятия было обсуждение новых возможностей и перспектив дальнейшего повышения эффективности и безопасности лечения. В ходе активной междисциплинарной дискуссии участники экспертного совета рассмотрели наиболее сложные аспекты: лечение пациентов с сопутствующими заболеваниями, эффективность лечения на стадии цирроза печени при различных генотипах вируса, генетическая резистентность вируса к современным противовирусным препаратам и подходы к ее преодолению, длительность лечения, факторы, определяющие приверженность пациентов терапии, и другие. Также эксперты обсудили новые возможности применения препарата равидасвир. Препарат равидасвир (RDV) – это пангенотипный ингибитор белка NS5A вируса гепатита С (ВГС), разработанный компанией Presidio Pharmaceuticals (Сан-Франциско, США). Группа компаний «ХимРар» (Россия) приобрела лицензию на препарат и осуществила трансфер технологии фармацевтической субстанции и готовой лекарственной формы, таким образом, равидасвир является препаратом полного цикла производства в Российской Федерации. Равидасвир включен в перечень основных лекарственных средств ВОЗ как пангенотипный ингибитор NS5A [2].

Эксперты обсудили результаты 16 клинических исследований равидасвира, проведенных в мире с участием более 2000 пациентов. Об основных и важных с клинической точки зрения рассказал Дмитриев А.С., к. м. н., руководитель центра эпидемиически значимых инфекционных болезней ФГБУ «НМИЦ ФПИ» МЗ РФ.

Исследование STORM-C-1 II/III фазы

- Двухэтапное открытое клиническое исследование II/III фазы в 10 центрах Малайзии и Таиланда. Пациенты (n=603) с ВГС независимо от генотипа, коинфекции вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), предшествующего лечения на основе интерферона, с компенсированным циррозом печени (F4 и класс А) или без цирроза печени (F0–3) получали равидасвир 200 мг один раз в сутки в комбинации с софосбувиром один раз в сутки в течение 12/24 недель. Первичная конечная точка – УВО12.
- Заключительные результаты исследования – суммарная эффективность терапии комбинацией равидасвира и софосбувира составила 96,8% вне зависимости от длительности лечения (УВО12 и УВО24 ~97%) и статуса цирроза печени, что позволяет применять комбинацию в течение 12 недель.
- Различий в достижении УВО12 в зависимости от отсутствия или наличия коинфекции ВИЧ не выявлено, комбинация равидасвира и софосбувира, УВО12 – 97%.
- УВО12 с ВГС генотипа 3 – 97,6%, в том числе и с циррозом печени (УВО12 – 96%).
- Наиболее частыми нежелательными явлениями (НЯ), возникшими во время лечения, были лихорадка – 8%, кашель – 6%, инфекция верхних дыхательных путей – 6%, головокружение – 5% и головная боль – 5%. Частота НЯ при применении равидасвира значительно ниже, чем частота НЯ среди других препаратов класса NS5A [3].

Исследование EVEREST

- Исследование II фазы, открытое многоцентровое исследование оценки эффективности и безопасности 12-недельного курса равидасвира у пациентов (n=38) без цирроза печени, ранее не получавших лечение, с ВГС генотипа 1, без коинфекции ВИЧ. Пациенты получали равидасвир (200 мг однократно в день) и данопревир (DNVr) (100/100 мг два раза в день) в комбинации с ритонавиром (RBV) (1000/1200 мг в день при массе тела <75/≥75 кг соответственно), Тайвань. Первичная конечная точка – УВО12.
- В 100% случаев достигнут УВО12, в том числе у 16% пациентов с вариантами RASs, резистентными к NS5A-ингибиторам.
- В ходе исследования не было зарегистрировано серьезных побочных эффектов, связанных с лечением, ни один пациент не прекратил лечение из-за побочных эффектов [4].

Двойное слепое плацебо-контролируемое исследование II/III фазы

- Многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование фазы 2/3. Пациенты (n=424) с ВГС генотипа 1, ранее не получавшие лечение, без цирроза печени и коинфекции ВИЧ, получали RDV (200 мг, один раз в день) + DNVr (100 мг/100 мг два раза в день) + RBV (1000/1200 мг в день при массе тела <75/≥75 кг соответственно) в течение 12 недель, Китай. Первичной конечной точкой была частота УВО12.
- УВО12 – 99%, рецидивов не было.
- УВО12 – 96% с резистентными вариантами (Y93H и др.) [5].

Исследование EASE

- Открытое рандомизированное многоцентровое исследование. Пациенты с ХГС без ЦП были рандомизированы в соотношении 1 : 1 на 8-недельный (n=161) или 12-недельный (n=161) курс лечения равидасвиром в комбинации с софосбувиром. Исследование не меньшей эффективности.
- Подтвердило не меньшую эффективность 8-недельного курса по сравнению с 12-недельным (разница в УВО12: -0,04%, p=0,048), что позволило зарегистрировать 8-недельную схему терапии равидасвиром с софосбувиром в инструкции по медицинскому применению (Малайзия) [6].

Это открывает возможности для снижения стоимости курса терапии, повышения приверженности пациентов, ускорения достижения целей ВОЗ по элиминации ВГС к 2030 году.

В настоящее время в Российской Федерации под руководством заведующего отделением гепатологии ГБУЗ Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт им. М.Ф. Владимиরского», к. м. н. Богомолова П.В. проводится моноцентровое однокогортное наблюдательное клиническое исследование, направленное на оценку частоты достижения УВО12 у пациентов с хроническим гепатитом С генотипа 3 и минимальным или слабо выраженным фиброзом печени (стадии F0-F2 по шкале METAVIR), получавших противовирусную терапию препаратом равидасвир в комбинации с софосбувиром (RDV + SOF) в течение 8 недель в условиях реальной клинической практики. В исследование включено 30 пациентов.

Активная дискуссия членов экспертного совета на основании анализа клинических данных, включая результаты исследований II–III фаз (STORM-C-1, EVEREST, двойного слепого плацебо-контролируемого исследования II/III фазы, EASE и др.), а также сравнительных характеристик равидасвира, комбинации равидасвир + софосбувир с другими зарегистрированными схемами терапии на основе препаратов прямого противовирусного действия (ПППД), позволила экспертам прийти к следующим выводам:

1. Равидасвир представляет собой новый препарат прямого противовирусного действия класса ингибиторов NS5A с пангенотипной активностью, предназначенный для лечения пациентов с ХГС.
2. Комбинация равидасвира с софосбувиром продемонстрировала высокую эффективность в клинических исследованиях независимо от наличия цирроза печени (компенсированного), сопутствующей ВИЧ-инфекции и предшествующей терапии препаратами интерферона.
3. Было показано, что лечение комбинацией препаратов равидасвира с софосбувиром сохраняет высокую эффективность при наличии у вируса наиболее распространенных мутаций лекарственной устойчивости к препаратам из класса ингибиторов NS5A (Y93H, 30Q, 31M, 62L, 92T), что открывает перспективы для использования данной комбинации при повторном лечении пациентов с неудачей предыдущего курса лечения.
4. Равидасвир в сочетании с софосбувиром может быть рекомендован в качестве пангенотипной схемы лечения пациентов, в том числе с генотипами вируса 1а, 2 и 3, с компенсированным циррозом печени и без него, при этом у пациентов с компенсированным циррозом печени отсутствует необходимость в усилении терапии рибавирином.
5. Равидасвир в сочетании с софосбувиром – высокоэффективная схема у пациентов с генотипом 3 вируса (УВО12 с ВГС генотипа 3 – 97,6%), в том числе с компенсированным ЦП (УВО – 96%).
6. Отсутствие у равидасвира значимых межлекарственных взаимодействий с основными классами антиретровирусных препаратов дает возможность считать его перспективным препаратом для лечения пациентов с ХВГС и ВИЧ-инфекцией. Благоприятный профиль межлекарственных взаимодействий также определяет его преимущество при лечении соматически коморбидных пациентов.
7. Рекомендуется рассмотреть возможность применения 8-недельного курса равидасвира в сочетании с софосбувиром у пациентов, исходя из данных исследования EASE (2025), с целью оптимизации длительности терапии и снижения ее стоимости.
8. Равидасвир характеризуется благоприятным профилем безопасности и хорошей переносимостью.
9. Комбинация равидасвира и софосбувира может быть рекомендована для включения в клинические рекомендации после получения клинического опыта терапии данной схемой у российских пациентов с ХВГС.

Председатель Совета экспертов: Чуланов Владимир Петрович, д. м. н., профессор, заместитель директора по научной работе и инновационному развитию ФГБУ «НМИЦ ФПИ» МЗ РФ.

Члены Совета экспертов:

- 1) Чуланов Владимир Петрович, д. м. н., профессор, заместитель директора по научной работе и инновационному развитию ФГБУ «НМИЦ ФПИ» МЗ РФ, Москва.
 - 2) Абдурахманов Джамал Тинович, д. м. н., проф. кафедры внутренних, профессио-нальных болезней и ревматологии, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва.
 - 3) Адоньева Виктория Сергеевна, заведующая областным гепатологическим цен-тром городской больницы им. С.П. Боткина, Орел.
 - 4) Бахтина Виктория Александровна, к. м. н., доцент кафедры инфекционных болез-ней ИНО ФГБОУ ВО КубГМУ, главный врач ГБУЗ «Специализированная клиниче-ская инфекционная больница» МЗ КК, Краснодар.
 - 5) Бессонова Елена Николаевна, д. м. н., заведующая отделением, врача-гастроэнтеролог высшей категории, доцент кафедры терапии ФПК и ПП УГМУ, главный внештатный гастроэнтеролог МЗ СО, руководитель областного гепато-логического центра, Екатеринбург.
 - 6) Богомолов Павел Олегович, к. м. н., заведующий отделением гепатологии ГБУЗ Московской области «Московский областной научно-исследовательский инсти-тут им. М.Ф. Владимиরского», Москва.
 - 7) Дмитриев Александр Сергеевич, к. м. н., руководитель центра эпидемически зна-чимых инфекционных болезней ФГБУ «НМИЦ ФПИ» МЗ РФ, Москва.
 - 8) Зуева Анна Григорьевна, к. м. н., и. о. заведующего консультативно-диагностиче-ским отделением Центра по лечению хронических вирусных гепатитов, Москва.
 - 9) Маевская Марина Викторовна, д. м. н., профессор, отделение гепатологии / кли-ники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко / лечебно-диагностическое отделение № 3 с функциями при-емного отделения, Москва.
 - 10) Сагалова Ольга Игоревна, д. м. н., профессор кафедры инфекционных болезней, ФГБОУ ВО «ЮУГМУ» Минздрава России, Челябинск.
 - 11) Симакова Анна Ивановна, д. м. н., профессор, заведующая Приморским краевым центром вирусных гепатитов, заведующая кафедрой инфекционных болезней ТГМУ, Владивосток.
 - 12) Хабудаев Владимир Анатольевич, к. м. н., главный врач ОГБУЗ «Иркутская област-ная инфекционная клиническая больница» (ОГБУЗ «ИОИКБ»), Иркутск.
-

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *Global hepatitis report 2024: action for access in low- and middle-income countries*. Geneva: World Health Organization; 2024.
2. *The selection and use of essential medicines, 2025: WHO Model List of Essential Medicines, 24th list*. Available at: <https://www.who.int/publications/item/B09474>
3. Andrieux-Meyer I, Tan S.S., Thanprasertsuk S., Salvadori N., et al. Efficacy and safety of ravidasvir plus sofosbuvir in patients with chronic hepatitis C infection without cirrhosis or with compensated cirrhosis (STORM-C-1): interim analysis of a two-stage, open-label, multicentre, single arm, phase 2/3 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2021;6(6):448–458. doi: 10.1016/S2468-1253(21)00031-5. Epub 2021 Apr 16. Erratum in: *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2022;7(8):704. doi: 10.1016/S2468-1253(22)00209-6
4. Kao J.H., Yu M.L., Chen C.Y., Peng C.Y., Chen M.Y., Tang H., Chen Q., Wu J.J. Twelve-week ravidasvir plus ritonavir-boosted danoprevir and ribavirin for non-cirrhotic HCV genotype 1 patients: A phase 2 study. *J Gastroenterol Hepatol.* 2018;33(8):1507–1510. doi: 10.1111/jgh.14096. Epub 2018 Mar 12.
5. Xu X., Feng B., Guan Y., Zheng S., Sheng J. et al. Efficacy and Safety of All-oral, 12-week Ravidasvir Plus Ritonavir-boosted Danoprevir and Ribavirin in Treatment-naïve Noncirrhotic HCV Genotype 1 Patients: Results from a Phase 2/3 Clinical Trial in China. *J Clin Transl Hepatol.* 2019;7(3):213–220. doi: 10.14218/JCTH.2019.00033. Epub 2019 Sep 30.
6. Abu Hassan M.R.B., Mohammed N.S., Suan M.A.M., Supramanian D.Z., Jogulu S., Salleh M.F.M., Soelar S.A., Chan H.K. Multicenter, open-label, randomized non-inferiority study comparing 8-week vs 12-week Sofosbuvir/Ravidasvir treatment for non-cirrhotic chronic hepatitis C patients (EASE trial). *J Hepatol.* 2025;82(Suppl 1):S75. doi: 10.1016/S0168-8278(25)00431-3

От редакции

В номере 3 за 2025 год на С. 318 была допущена опечатка.

Предложение «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 раз ($p<0,01$)» следует читать так:

«Были сформированы две группы: группы риска (пациенты, имевшие синдром Уотерхауса – Фридериксена или некрозы) и группы сравнения (пациенты, у которых не было синдрома Уотерхауса – Фридериксена или некрозов). Результаты показали, что наличие синдрома Уотерхауса – Фридериксена увеличивает риск неблагоприятного исхода (летального) в 8,6 раз ($p<0,01$)».

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ, ПЛАНИРУЮЩИХ ПУБЛИКАЦИЮ В ЖУРНАЛАХ ИЗДАТЕЛЬСТВА «ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ ИЗДАНИЯ»

С подробной версией и примерами оформления статьи можно ознакомиться на сайте recipe.by.

В журнале публикуются оригинальные статьи, описания клинических наблюдений, лекции и обзоры литературы.

Журнал рассматривает материалы от аспирантов, соискателей, докторантов, специалистов и экспертов.

Представление статьи в журнал подразумевает, что:

- статья не была опубликована ранее в другом журнале;
- статья не находится на рассмотрении в другом журнале;
- все соавторы согласны с публикацией текущей версии статьи.

Перед отправкой статьи на рассмотрение убедитесь, что в файле (файлах) содержится вся необходимая информация на русском и английском языках, указаны источники информации, размещенной в рисунках и таблицах, все цитаты оформлены корректно.

Параметры форматирования: Times New Roman, кегль – 12, межстрочный интервал – 1,5. Объем оригинального исследования, описания клинического случая – 30 000 знаков с пробелами (15–17 страниц), обзора, лекции – 50 000 знаков с пробелами (20–25 страниц). Количество рисунков и таблиц – не более 5 для каждой позиции. Количество литературных источников: для оригинального исследования, описания клинического случая – не более 30, обзора, лекции – не более 50. Допускается 10–15%-е отклонение от заданных объемов.

На титульном листе статьи размещаются (на русском и английском языках):

І. Имя автора (авторов)

На русском языке при указании авторов статьи фамилию следует указывать до инициалов имени и отчества (Иванов П.С.).

На английском языке при указании авторов статьи используется формат «Имя, инициал отчества, фамилия» (Ivan I. Ivanov). Фамилию на английском языке необходимо указывать в соответствии тем, как она была указана в ранее опубликованных статьях, или использовать стандарт BSI.

ІІ. Информация об авторе (авторах)

В этом разделе перечисляются звание, должность, иные регалии. Здесь также указываются e-mail и телефон ответственного автора.

ІІІ. Аффилиация автора (авторов)

Аффилиация включает в себя официальное название организации, включая город и страну. Авторам необходимо указывать все места работы, имеющие отношение к проведению исследования.

Если в подготовке статьи принимали участие авторы из разных учреждений, необходимо указать принадлежность каждого автора к конкретному учреждению с помощью надстрочного индекса.

Необходимо официальное англоязычное название учреждения для блока информации на английском языке.

ІV. Название статьи

Название статьи на русском языке должно соответствовать содержанию статьи. Англоязычное название должно быть грамотно с точки зрения английского языка, при этом по смыслу полностью соответствовать русскоязычному названию.

V. Аннотация

Рекомендуемый объем структурированной аннотации для оригинальных исследований: 1000–2000 знаков с пробелами. Аннотация содержит следующие

разделы: Цель, Методы, Результаты, Заключение. Для обзорных статей и описаний клинических случаев требований к структуре резюме нет, его объем должен составлять не менее 1000 знаков с пробелами.

В аннотации не следует включать впервые введенные термины, аббревиатуры (за исключением общезвестных), ссылки на литературу.

VI. Ключевые слова

5–7 слов по теме статьи. Желательно, чтобы ключевые слова дополняли аннотацию и название статьи.

VII. Благодарности

В этом разделе указываются все источники финансирования исследования, а также благодарности людям, которые участвовали в работе над статьей, но не являются ее авторами.

VIII. Конфликт интересов

Автор обязан уведомить редактора о реальном или потенциальном конфликте интересов, включив информацию о конфликте интересов в соответствующий раздел статьи. Если конфликта интересов нет, автор должен также сообщить об этом. Пример формулировки: «Конфликт интересов: не заявлен».

Текст статьи

В журнале принят формат IMRAD (Introduction, Methods, Results, Discussion; Введение, Методы, Результаты, Обсуждение).

Рисунки

Рисунки должны быть хорошего качества, пригодные для печати. Все рисунки должны иметь подрисуночные подписи. Подрисуночная подпись должна быть переведена на английский язык.

Таблицы

Таблицы должны быть хорошего качества, пригодные для печати. Обязательны таблицы, пригодные для редактирования, а не отсканированные или в виде рисунков. Все таблицы должны иметь заголовки. Название таблицы должно быть переведено на английский язык.

Список литературы

В журнале используется Ванкуверский формат цитирования, который подразумевает отсылку на источник в квадратных скобках и последующее указание источников в списке литературы в порядке упоминания: [6].

При описании источника следует указывать его DOI, если его можно найти (для зарубежных источников удается это сделать в 95% случаев).

В ссылках на статьи из журналов должны быть обязательно указаны год выхода публикации, том и номер журнала, номера страниц.

В описании каждого источника должны быть представлены не более 3 авторов.

Ссылки должны быть верифицированы, выходные данные проверены на официальном сайте.

Списки литературы приводятся только на английском языке, без транслитерации. После описания русскоязычного источника в конце ссылки ставится указание на язык работы: (in Russian).

Для транслитерации имен и фамилий авторов в русскоязычных источниках, названий журналов следует использовать стандарт BSI.

Редакция журнала ведет переписку с ответственным (контактным) автором.

Редакция вправе отклонить статью без указания причины.

ПРИ ОСЛАБЛЕННОМ ИММУНИТЕТЕ И ЧАСТЫХ ИНФЕКЦИЯХ



ГРОПРИНОСИН®

для поддержки иммунитета

в качестве дополнительной терапии у лиц с ослабленным иммунитетом
при рецидивирующих инфекциях верхних дыхательных путей



ГЕДЕОН РИХТЕР ОАО



На правах рекламы. Курс лечения 5-14 дней. Противопоказан в период беременности. Имеются медицинские противопоказания и нежелательные или побочные реакции.

ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ С ВРАЧОМ.