

Клиническая инфектология и паразитология

МЕЖДУНАРОДНЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
ЖУРНАЛ

2026, том 15, № 3

Clinical Infectology and Parasitology
International Scientific Journal

2026 Volume 15 Number 3



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



9 772306 1878003



ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ
ИЗДАНИЯ

МЕНИНГОКОККОВАЯ ИНФЕКЦИЯ МОЖЕТ УНЕСТИ ЖИЗНЬ ЧЕЛОВЕКА ЗА 24 ЧАСА¹

Вакцинация –
эффективный способ борьбы
с менингококковой инфекцией⁵



В РБ более половины всех
заболевших МИ – дети⁴.



Прививать детей против
менингококковой инфекции
нужно как можно раньше:

- Летальность от менингококковой инфекции у детей до года может достигать **30%**⁶.
- 65%** случаев заболевания приходится на детей в возрасте **0–2 года**⁴.
- У детей, перенесших ГФМИ на 1 году жизни, повышен риск смертности в краткосрочной и долгосрочной перспективе, а также через 10 лет в 5 раз выше риск тяжелых нервно-психических нарушений⁷.



Вакцинация против
менингококковой инфекции
доступна в Республике
Беларусь с самого раннего
возраста – **6 недель**⁸



каждый

5-8

заболевший ГФМИ
умирает^{2,4*}

~20%

пациентов, выживших
после перенесенной
инфекции, сталкиваются
с необратимыми
серьезными
осложнениями,
снижающими качество
их жизни³

Серогруппы менингококка
в Республике Беларусь
(2021–2024 гг)

**A,C,W,Y –
40,8%**

B – 16,5%

**42,7% – нетипирующиеся
и прочие⁴**

* по данным 2023 г. в РБ

1. Thompson M. J., Ninis N., Perera R. Clinical recognition of meningococcal disease in children and adolescents. Lancet. 2006; 367 (9508): 397–403.

2. Давыденко М. А., Чурилова Н. С., Королева И. С. Эпидемиологические проявления гнойного бактериального менингита в РФ. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2024; 23(5): 33–41.

3. Olbrich K. J., Muller D., Schumacher S., Beck E., Meszaros K., Koerber F. Systematic Review of Invasive Meningococcal Disease: Sequelae and Quality of Life Impact on Patients and Their Caregivers. Infect Dis Ther. 2018; 7(4): 421–438.

4. Министерство здравоохранения Республики Беларусь. Доклад «О санитарно-эпидемиологической обстановке в Республике Беларусь в 2024 году». Минск, 2025, 178 стр.

5. Адаптировано из: Всемирная организация здравоохранения. Менингит. Электронный ресурс: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/meningitis> (Дата обращения: 22.05.2026).

6. Вакцины и иммунопрофилактика в современном мире: руководство для врачей / под ред. Намазовой-Барановой Л. С., Брико Н.И., Фельдблюм И.В. – Москва: ПедиатрЪ; 2021. – 646 с.

7. Linde Snoek et al. Short-term and long-term risk of mortality and neurodevelopmental impairments after bacterial meningitis during infancy in children in Denmark and the Netherlands: a nationwide matched cohort study. The Lancet Child & Adolescent Health. 2022; 6 (9): 633–642.

8. Общая характеристика лекарственного препарата (вакцины) МенКвадфи (регистрационное удостоверение ЛП-№001514-ГП-ВУ от 24.02.2026).

АО «Санофи Россия». 125375, г. Москва, ул. Тверская, д. 22. Тел.: (495) 721-14-00, Факс: (495) 721-14-11.
МАТ-BY-2600005-1.0-09.2026

МАТЕРИАЛ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ. ИНФОРМАЦИЯ НОСИТ РЕКЛАМНЫЙ ХАРАКТЕР.

Клиническая инфектология и паразитология

МЕЖДУНАРОДНЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
ЖУРНАЛ

International Scientific Journal

Clinical infectology and parasitology

KLINICHESKAJA INFЕКТОLOGIJA I PARAZITOLOGIJA

infecto.recipe.by

2026, том 15, № 3

2026 Volume 15 Number 3

Основан в 2012 г.

Founded in 2012

Беларусь

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

Учредитель:
УП «Профессиональные издания»

Редакция:
Директор Л.А. Евтушенко
Заместитель директора Ю.В. Дроздов
Начальник отдела рекламы и маркетинга М.А. Коваль
Заведующий редакционно-корректорским бюро А.В. Лейман
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: 11.09.2026
Формат 70х100 1/16 (165х240 мм)
Печать офсетная
Тираж 800 экз.
Заказ №

Отпечатано в типографии
Производственное дочернее предприятие
«Типография Федерации профсоюзов Беларуси».
Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя, распространителя печатных изданий
№2/18 от 26.11.2013.
пл. Свободы, 23-94, г. Минск. ЛП №3820000006490 от 12.08.2013.

© «Клиническая инфектология и паразитология»
Авторские права защищены. Любое воспроизведение материалов издания возможно только с письменного разрешения редакции с обязательной ссылкой на источник.
© УП «Профессиональные издания», 2026
© Оформление и дизайн УП «Профессиональные издания», 2026

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 L. Evtushenko
Deputy director Yu. Drozdov
Head of advertising and marketing department M. Koval
Head of the editorial and proofreading bureau A. Leiman
Technical editor S. Kaulkin

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

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

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

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

Sent for the press 11.09.2026
Format 70х100 1/16 (165х240 mm)
Litho
Circulation is 800 copies
Order №

Printed in printing house

© "Clinical infectology and parasitology"
Copyright is protected. Any reproduction of materials of the edition is possible only with an obligatory reference to the source.
© UE "Professional Editions", 2026
© Design and decor of UE "Professional Editions", 2026

НА ПЕРВУЮ

НА СЛЕДУЮЩУЮ

НА ПРЕДЫДУЩУЮ

К СОДЕРЖАНИЮ

Беларусь

Главный редактор

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

Редакционный совет:

Горбич Ю.Л., к.м.н., доц., Комитет по здравоохранению Мингорисполкома (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)

Мусабаев Э.И., д.м.н., проф., академик АН МЗ РУз,

НИИ вирусологии Республиканского специализированного центра эпидемиологии, микробиологии, инфекционных и паразитарных болезней (Ташкент, Узбекистан)

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

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

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

Редакционная коллегия:

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

Козорез Е.И., к.м.н., доц., Гомельский государственный медицинский университет (Гомель)

Литвинчук Д.В., к.м.н., доц., Белорусский государственный медицинский университет (Минск)

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

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

Стома И.О., д.м.н., проф., филиал ФГБУ «Национальный исследовательский центр "Курчатовский институт"» в Республике Беларусь (Минск)

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

Цыркунов В.М., д.м.н., проф., Гродненский медицинский государственный университет (Гродно)

Россия

Главный редактор

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

Редакционная коллегия:

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

Волчкова Е.В., д.м.н., проф., Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Москва)

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

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

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

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

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

Лукашев А.Н., член-корр. РАН, д.м.н., Институт медицинской паразитологии, тропических и трансмиссивных заболеваний им. Е.И. Марциновского Сеченовского Университета Минздрава России (Москва)

Рецензируемое издание

Журнал включен в базы данных Scopus, РИНЦ, Ulrich's Periodicals Directory, EBSCO, CNKI.

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

Ответственность за точность приведенных фактов, цитат, собственных имен и прочих сведений, а также за разглашение закрытой информации несут авторы. Редакция может публиковать статьи в порядке обсуждения, не разделяя точки зрения автора.

Ответственность за содержание рекламных материалов и публикаций с пометкой «На правах рекламы» несут рекламодатели.

Клиническая инфектология и паразитология

МЕЖДУНАРОДНЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
ЖУРНАЛ

International Scientific Journal

Clinical infectology and parasitology

KLINICHESKAJA INFЕКТОЛОГИЈА I PARAZITOLOGIJA

infecto.recipe-russia.ru

2026, том 15, № 3

2026 Volume 15 Number 3

Основан в 2012 г.

Founded in 2012

Россия

Журнал зарегистрирован

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

Подписка

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

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

Подписано в печать: 11.09.2026

Дата выхода в свет: 21.09.2026

Формат 70x100 1/16 (165x240 мм)

Печать офсетная

Тираж 3000 экз.

Заказ №

16+

Отпечатано в типографии

Производственное дочернее унитарное предприятие
«Типография Федерации профсоюзов Беларуси».
Свидетельство о государственной регистрации издателя,
изготовителя, распространителя печатных изданий
№2/18 от 26.11.2013.
пл. Свободы, 23-94, г. Минск. ЛП №38200000006490 от 12.08.2013.

Журнал выходит 1 раз в 3 месяца

Цена свободная

© «Клиническая инфектология и паразитология»

Авторские права защищены.

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

© ООО «Вилин – Профессиональные издания», 2026

Russia

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

April 27, 2024

Registry entry ПИ № ФС77-87322

Founder and Publisher

LLC "Vilin – Professional Editions"

Editorial office:

Director A. Sakmarov

Editor-in-Chief V. Chulanov

Editorial and publisher address:

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

Subscription

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

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

Sent for the press 11.09.2026

Release date: 21.09.2026

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, 2026

НА ПЕРВУЮ

НА СЛЕДУЮЩУЮ

НА ПРЕДЫДУЩУЮ

К СОДЕРЖАНИЮ

Belarus

Editor-In-Chief

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

Editorial Board:

Yuriy L. Gorbich, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Health Committee of the Minsk City Executive Committee (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)

Erkin I. Musabayev, PhD, Professor, Academician of the Academy of Sciences of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan, Research Institute of Virology of the Republican Specialized Center for Epidemiology, Microbiology, Infectious and Parasitic Diseases (Tashkent, Uzbekistan)

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

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)

Elena I. Kozorez, Candidate of Medical Science, Associate Professor, Gomel State Medical University (Gomel)

Dmitry V. Litvinchuk, Candidate of Medical Science, Associate Professor, Belarusian State Medical University (Minsk)

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

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

Igor O. Stoma, Doctor of Medical Sciences, Professor, Branch of the National Research Center "Kurchatov Institute" in the Republic of Belarus (Minsk)

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

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

Russia

Editor-In-Chief

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

Editorial Council:

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

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

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

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

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

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

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

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

Peer-reviewed publication

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

The journal is included into a List of scientific publications of the Republic of Belarus for the publication of the results of the dissertation research. HCC board decision of 06/27/2013 (protocol № 15/3).

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

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

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

ЦЕЛЕНАПРАВЛЕННЫЙ ОТВЕТ НА MBL И КО-ПРОДУКЦИЮ¹⁻⁵

ЭМБЛАВИО (азтреонам/авибактам) — фиксированная комбинация монобактама/ингибитора β -лактамаз, активная в отношении энтеробактерий, которые могут одновременно продуцировать металло- β -лактамазы (MBL) и сериновые β -лактамазы (SBL), включая BLPC, AmpC, KPC и OXA-48-подобные ферменты, а также в отношении *Stenotrophomonas maltophilia*.¹

- **Фиксированное соотношение азтреонама и авибактама 3:1** для эффективной концентрации авибактама^{1,2#}
- **Оптимизированный режим введения**, включающий нагрузочную дозу и продленные 3-часовые инфузии каждые 6 часов, направлен на достижение совокупных ФК/ФД-целевых показателей и обеспечивает фармакодинамически оптимизированный подход¹⁻³
- **Валидированная коррекция дозы при нарушении функции почек** у критических пациентов с совокупной РТА>90%^{1-3*}

Препарат Эмблацио показан к применению у взрослых для лечения следующих инфекций:

- осложненные интраабдоминальные инфекции;
- госпитальная пневмония, включая пневмонию, ассоциированную с искусственной вентиляцией легких;
- осложненные инфекции мочевыводящих путей, включая пиелонефрит.

Препарат Эмблацио также показан для лечения инфекций, вызванных аэробными грамотрицательными микроорганизмами, у взрослых пациентов с ограниченными вариантами терапии. Следует учитывать рекомендации официальных руководств по надлежащему применению антибактериальных средств.¹

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВЕННОМУ ПРЕПАРАТУ ЭМБЛАВИО

МНН: азтреонам + [авибактам]. **Состав:** действующее вещество - азтреонам 1500 мг + авибактам 500 мг в виде лиофилизата для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий; состав вспомогательных веществ (ВсВ) указан в общей характеристике лекарственного препарата (ОХЛП).

Показания:

- осложненные интраабдоминальные инфекции (оИАИ);
- госпитальная пневмония, включая пневмонию, ассоциированную с искусственной вентиляцией легких (ИВЛ);
- осложненные инфекции мочевыводящих путей (оИМВП), включая пиелонефрит.

Эмблавио также показан для лечения инфекций, вызванных аэробными грамотрицательными микроорганизмами у взрослых пациентов с ограниченными вариантами терапии.

Противопоказания: гиперчувствительность к азтреонаму, авибактаму или к любому из вспомогательных веществ, входящих в состав препарата; тяжелая гиперчувствительность (например, анафилактическая реакция, тяжелая кожная реакция) к любому другому типу бета-лактамов антибактериальных препаратов, например, пенициллинам, цефалоспорином или карбапенемам.

Нежелательные реакции: наиболее частые - анемия (6,9%), диарея (6,2%), повышенный уровень аланинаминотрансферазы (АЛТ) (6,2%) и повышенный уровень аспартатаминотрансферазы (АСТ) (5,2%).

Особые указания и меры предосторожности при применении:

Реакции гиперчувствительности: следует проявлять осторожность при введении препарата Эмблавио пациентам с наличием в анамнезе любого другого типа реакций гиперчувствительности к другим бета-лактамам.

В случае возникновения тяжелых реакций гиперчувствительности применение препарата должно быть немедленно прекращено и должны быть приняты адекватные экстренные меры.

Нарушение функции почек: у пациентов с нарушением функции почек в ходе лечения препаратом Эмблавио рекомендуется тщательный мониторинг. Азтреонам и авибактам преимущественно выводятся почками, поэтому у пациентов с нарушением функции почек доза препарата Эмблавио должна быть снижена в соответствии со степенью тяжести этого нарушения. Нарушение функции печени: при применении препарата Эмблавио наблюдалось повышение уровня печеночных ферментов. У пациентов с нарушением функции печени в ходе лечения препаратом Эмблавио рекомендуется тщательный мониторинг.

Лекарственные взаимодействия: азтреонам не метаболизируется изоферментами цитохрома P450, а авибактам не демонстрирует значимой индукции изоферментов цитохрома P450 и ингибирования почечных или печеночных транспортных белков, поэтому потенциал межлекарственных взаимодействий Эмблавио считается низким. Не рекомендуется применять азтреонам-авибактам в комбинации с пробенецидом (из-за риска ускоренного выведения авибактама из организма).

Условия отпуска: по рецепту. **Форма выпуска:** лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий.

Производитель: Хоспира Австралия Пти Лтд,

Австралия. **Держатель регистрационного удостоверения:** США, Пфайзер Инк., 66 Хадсон Бульвар Ист, Нью-Йорк, штат Нью-Йорк 10001-2192.

Представительство “Pfizer Export B.V.” в Республике Беларусь: г. Минск, пр-т Дзержинского, 8-403, тел. 375-17-309-38-00, факс 375-17-309-38-19. Дата согласования ОХЛП МЗ РБ: 09.07.2026, приказ №795. Регистрационный номер: ЛП-№011299-ГП-ВУ.

Сообщения о любых нежелательных реакциях при приеме лекарственных препаратов Пфайзер могут быть направлены в адрес представительства.

ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНЫМ ТЕКСТОМ ОХЛП. РЕКЛАМА. ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ, В ТОМ ЧИСЛЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ. ВОЗМОЖНЫ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ.

Литература: 1.Общая характеристика лекарственного препарата ЭМБЛАВИО. Приказ МЗ РБ № 795 от 09.07.2026. 2. Xie R, et al. Antimicrob Agents Chemother 2025;69(8):e0195024. 3. Das S, et al. Eur J Clin Pharmacol 2024;80(4):529-543. (адаптировано). 4.Carmeli Y et al. Aztreonam-avibactam versus meropenem for the treatment of serious infections caused by Gram-negative bacteria (REVISIT): a descriptive, multinational, open-label, phase 3, randomized trial. Lancet Infect Dis. 2025;25:218-30. 5. Daikos GL et al. Aztreonam-avibactam for the treatment of serious infections caused by metallo- β -lactamase-producing Gram-negative pathogens: a Phase 3 randomized trial (ASSEMBLE). JAC Antimicrob Resist. 2025 Jul 28;7(4):dlaf131. doi: 10.1093/jacamr/dlaf131. *при терминальной стадии и у пациентов на гемодиализе РТА>89%; #по сравнению с экстензоральной комбинацией;

Сокращения: ФК, фармакокинетика; ФД, фармакодинамика; РТА, вероятность достижения ФК/ФД целей, моделирование методом Монте-Карло, 5000 виртуальных пациентов на каждую группу по функции почек; АТМ, азтреонам; АВИ, авибактам; БАРС, бета-лактамазы расширенного спектра; МВЛ, металло-бета-лактамазы; АМРС, цефалоспорины; КРС, карбапенемазы *Klebsiella pneumoniae*; ОХА-48-подобные, оксациллины (карбапенемазы класса D)

Оригинальные исследования

Матиевская Н.В., Козловский Д.В.,
Смолянинов М.И., Калач А.С.
Клинико-эпидемиологические
особенности
и результаты лечения болезни
Лайма с нарушением опорно-
двигательного аппарата 293

Мательский Н.А.
Этиологическая структура
и антибиотикорезистентность
возбудителей сепсиса
у онкогематологических
пациентов ОРИТ 305

Щелкунов Д.С., Семенов В.М.,
Кубраков К.М., Окулич В.К., Лятос И.А.,
Матусевич Е.А., Дмитраченко Т.И.
Этиологическая структура
нозокомиального риносинусита у
пациентов, находящихся
на пролонгированной интубации 323

Абянова П.И., Романова О.Н.,
Коломиец Н.Д., Сергиенко Е.Н.,
Молодянович В.П.
Прогностическая значимость
полуколичественного уровня
токсинов A/B у детей с Clostridioides
difficile-ассоциированной инфекцией 333

Полякова Е.А., Мательский Н.А.,
Дмитриева А.В., Пузанов Р.М.,
Горбич О.А., Горбич Ю.Л., Походня Ю.Г.,
Солнцева А.В.
Генетические предикторы
нефротоксичности колистина
и вариабельности плазменных
концентраций вориконазола
у пациентов с сепсисом 347

Лазрег Л., Зиан М., Бен Брайек О.,
Буамра М.
Профиль антибиотикорезистентности
энтеробактерий, выделенных
из мочи амбулаторных пациентов
с инфекциями мочевыводящих путей
в Оране, Алжир 360

Коронавирусная инфекция COVID-19

Аниско Л.А.
Гематологические и биохимические
предикторы неблагоприятного
исхода у пациентов
с коронавирусной инфекцией
COVID-19 374

Вирусные гепатиты и ВИЧ-инфекция

Рахимова В.Ш., Ибадуллаева Н.С.,
Эгамова И.Н., Казакова Е.И.
Профиль мутаций резистентности
к НИОТ у пациентов, получающих
вторую линию АРВТ 382

Козорез Е.И., Демчило А.П.,
Севдалева К.С., Кривенок В.В., Стома И.О.
Неинфекционные коморбидные
заболевания у ВИЧ-инфицированных
пациентов, получающих
вирусологически эффективную
антиретровирусную терапию 388

Лукашик С.П., Карпов И.А.,
Мятникова И.В.
Гепатит А: современное состояние
проблемы 399

Цейко З.А., Ковалев А.А., Стома И.О.
Анализ корреляционных связей
между составом кишечной
микробиоты и спектром
биохимических маркеров
повреждения печени при
хроническом гепатите С 409

Актуальные вопросы

Мамчиц Л.П., Тумаш О.Л.,
Кузьминская Е.В.
Актуальные вопросы
заболеваемости ротавирусной
инфекцией населения г. Гомеля 419

Клинический случай

Строгая Н.В., Батян Г.М., Ластовка И.Н.
Миокардит у подростка
с генерализованной парвовирусной
инфекцией В19 с летальным
исходом: клинический случай 430

Original Research

Matievskaya N., Kozlovsky D., Smolyaninov M., Kalach A.
Clinical and Epidemiological Features and Treatment Results for Lyme Disease with Musculoskeletal Disorders294

Matselski N.
Etiological Structure and Antibiotic Resistance of Sepsis Pathogens in Oncohematological Patients in Intensive Care Unit307

Schelkunov D., Semenov V., Kubrakov K., Okulich V., Liatos I., Matusevich E., Dmitrachenko T.
Etiological Structure of Nosocomial Rhinosinusitis in Patients on Prolonged Intubation324

Abianava P., Romanova O., Kolomiets N., Sergienko E., Molodyanovich V.
Prognostic Significance of Semi-Quantitative Toxin A/B Level in Children with Clostridioides Difficile-Associated Infection334

Polyakova E., Matselsky N., Dmitrieva A., Puzanov R., Gorbich O., Gorbich Yu., Pokhodnya Yu., Solntsava A.
Genetic Predictors of Colistin Nephrotoxicity and Variability of Plasma Concentrations of Voriconazole in Patients with Sepsis348

Lazreg Louiza, Ziane Mohammed, Ben Braïek Olfa, Bouamra Mohammed
Antibiotic Resistance Profile of Enterobacteriaceae Isolated from the Urine of Outpatients with Urinary Tract Infection in Oran, Algeria359

Coronavirus Infection COVID-19

Anis'ko L.
Hematological and Biochemical Predictors of Adverse Outcome in Patients with COVID-19375

Viral Hepatitis and HIV Infection

Rakhimova V., Ibadullaeva N., Egamova I., Kazakova E.
Profile of NRTI Resistance Mutations in Patients Receiving Second-Line Antiretroviral Therapy383

Kozorez E., Demchilo A., Sevdaleva K., Kryvianok V., Stoma I.
Non-infectious Comorbid Diseases in HIV-infected Patients Receiving Virologically Effective Antiretroviral Therapy389

Lukashik S., Karpov I., Miatnikova I.
Hepatitis A: Current State of the Problem399

Zinaida A. Tseiko, Alexey A. Kovalev, Igor O. Stoma
Analysis of Correlations between the Composition of the Gut Microbiota and the Spectrum of Biochemical Markers of Liver Damage in Chronic Hepatitis C410

Topical Issues

Mamchyts L., Tumash O., Kuzminskaya K.
Current Issues of Rotavirus Infection in the Population of Gomel420

Clinical Case

Strohaya N., Batsian G., Lastauka I.
Myocarditis Caused by Parvovirus B19 in a Teenager with an Acute Course and Fatal Outcome: A Clinical Case431



<https://doi.org/10.34883/PI.2026.15.3.016>



Матиевская Н.В.¹ ✉, Козловский Д.В.¹, Смольянинов М.И.¹, Калач А.С.²

¹ Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

² Гродненская областная инфекционная клиническая больница, Гродно, Беларусь

Клинико-эпидемиологические особенности и результаты лечения болезни Лайма с нарушением опорно-двигательного аппарата

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция, редактирование – Матиевская Н.В.; концепция, сбор материала, обработка, написание текста – Козловский Д.В.; сбор материала, обработка, написание текста – Смольянинов М.И.; сбор материала, обработка, написание текста – Калач А.С.

Подана: 01.09.2026

Принята: 11.09.2026

Контакт: natamati@mail.ru

Резюме

Введение. Болезнь Лайма (БЛ) – самое распространенное трансмиссивное заболевание в Северном полушарии, вызываемое спирохетами комплекса *Borrelia burgdorferi sensu lato*, передаваемыми через укусы иксодовых клещей.

Цель. Представить клинико-эпидемиологические особенности и результаты лечения БЛ с нарушением опорно-двигательного аппарата (ОДА).

Материалы и методы. Выполнен ретроспективный анализ 51 медицинской карты стационарного пациента (форма 003/у-07). Все пациенты находились на лечении в УЗ «ГОИКБ» в периоды 2018–2019 и в 2022–2025 гг., выписаны с диагнозом: А69.2 – болезнь Лайма с поражением опорно-двигательного аппарата. Отдаленные результаты лечения оценивались путем телефонного опроса 46 пациентов от 0,5 года до 7 лет после выписки из стационара (Me [min; max] – 2,5 [0,5; 7] года). Статистический анализ выполнялся с использованием пакета Statistica, v.12. Количественные показатели представлены в виде медианы (Me) с минимальными и максимальными показателями (Me [min; max]).

Результаты. Болезнь Лайма с поражением опорно-двигательного аппарата выявлена у 51 пациента – 21,6% (95% ДИ 16,8–27,3) среди всех госпитализированных с диагнозом «болезнь Лайма», возраст Me [min; max] – 56 [30; 78] лет, мужчин было 47%, женщин – 53%. БЛ с поражением ОДА проявлялась в виде артралгий у 62,7% пациентов, в виде артритов – у 37,3%. Наиболее часто в патологический процесс вовлекались коленные суставы – в 76,5% (95% ДИ 63,2–83,0), изолированное поражение коленных суставов отмечалось в 27,5% случаев. При оценке отдаленных исходов заболевания у 46 пролеченных пациентов выздоровление имело место у 19 (41,3%), сохранение симптоматики артропатий – у 27 (58,7%). Выздоровление отмечено у пациентов более молодого возраста – 48 [31; 78] vs 56 [30; 76] лет, $p < 0,05$, обратившихся на стадии артропатий без сформированных артритов, без наличия фоновой патологии суставов.

Заключение. Социальная значимость БЛ обусловлена эндемичностью для Республики Беларусь, поражением пациентов молодого трудоспособного возраста, доля

которых в группе исследования составила 84,3%, сложностью дифференциальной диагностики, длительностью терапии, отсутствием полного выздоровления у значительной доли пациентов с поражением опорно-двигательного аппарата, составившей в группе исследования 58,7% (95% ДИ 44,3–71,7).

Ключевые слова: болезнь Лайма, мигрирующая эритема, опорно-двигательный аппарат, Лайм-артрит, *Borrelia burgdorferi*

Matievskaya N.¹ ✉, Kozlovsky D.¹, Smolyaninov M.¹, Kalach A.²

¹ Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

² Grodno Regional Infectious Diseases Clinical Hospital, Grodno, Belarus

Clinical and Epidemiological Features and Treatment Results for Lyme Disease with Musculoskeletal Disorders

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: concept and editing – Matievskaya N.; concept, data collection, processing, and writing – Kozlovsky D.; data collection, processing, and writing – Smolyaninov M.; data collection, processing, and writing – Kalach A.

Submitted: 01.09.2026

Accepted: 11.09.2026

Contacts: natamati@mail.ru

Abstract

Introduction. Lyme disease (LD) is the most common vector-borne disease in the Northern Hemisphere, caused by spirochetes of the *Borrelia burgdorferi sensu lato* complex, transmitted through the bites of Ixodid ticks.

Purpose. To present the clinical and epidemiological characteristics and treatment outcomes of LD with musculoskeletal disorders.

Materials and methods. A retrospective analysis of 51 inpatient medical records (Form 003/u-07) was performed at the State Regional Clinical Hospital in 2018–2019 and 2022–2025, and discharged with a diagnosis of A 69.2 Lyme disease with musculoskeletal disorders. Remote treatment outcomes were assessed by telephone survey of 46 patients aged 0.5 to 7 years after hospital discharge (Me [min; max] – 2.5 [0.5; 7] years). Statistical analysis was performed using the Statistica package, v.12. Quantitative indicators are presented as the median (Me) of the minimum and maximum indicators (Me [min; max]).

Results. Lyme disease with musculoskeletal system involvement was diagnosed in 51 patients, 21.6% (95% CI 16.8–27.3) among those hospitalized with Lyme disease, age Me [min; max] – 56 [30; 78] years old, 47% were men and 53% were women. LD with musculoskeletal system involvement manifested itself as arthralgia in 62.7%, and as arthritis in 37.3%. The knee joints were most frequently involved in the pathological process – in 76.5% (95% CI 63.2–83.0), isolated knee joint damage was observed in 27.5%. When assessing the long-term outcomes of the disease in 46 treated patients, recovery occurred in 19 (41.3%), while arthropathy symptoms persisted in 27 (58.7%) of them. Recovery was noted in younger patients 48 [31; 78] vs 56 [30; 76] years old, $p < 0.05$, who

sought help at the stage of arthropathies without formed arthritis, without the presence of underlying joint pathology.

Conclusion. The social significance of Lyme disease is determined by its endemicity in the Republic of Belarus, its prevalence in young, working-age patients (84.3% of the study group), the difficulty of differential diagnosis, the duration of therapy, and the lack of complete recovery in a significant proportion of patients with musculoskeletal disorders (58.7% (95% CI 44.3–71.7%).

Keywords: Lyme disease, erythema migrans, musculoskeletal disorders, Lyme arthritis, *Borrelia burgdorferi*

■ ВВЕДЕНИЕ

По данным литературы, болезнь Лайма (БЛ) – самое распространенное трансмиссивное заболевание в Северном полушарии, вызываемое спирохетами комплекса *Borrelia burgdorferi sensu lato*, передаваемыми через укусы иксодовых клещей. Поражение опорно-двигательного аппарата (ОДА) является одним из наиболее частых проявлений диссеминированной и поздней стадий заболевания [1–3, 6–8].

Частота и специфика поражения суставов варьируют в зависимости от региона, что связано с циркуляцией различных генотипов боррелий. В Северной Америке доминирует *B. burgdorferi sensu stricto*, обладающая высокой артропатогенностью, в то время как в Европе и Азии преобладают *B. afzelii* и *B. garinii*, чаще ассоциированные с кожными и неврологическими проявлениями, однако артриты также встречаются регулярно. Оба этих вида, наряду с *Borrelia burgdorferi sensu stricto* («в строгом смысле») и еще примерно 15 другими видами, входят в комплекс (группу геновидов) *Borrelia burgdorferi sensu lato* («в широком смысле»). Это собирательное понятие для всех боррелий, вызывающих БЛ [1–3, 6, 7].

Восприимчивость людей к боррелиям высокая. Стойкий иммунитет не формируется – переболевшие могут заражаться многократно [3, 7, 9].

По данным Республиканского центра гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья, ежегодно в Беларуси в среднем регистрируется около 1,5–2 тысяч случаев БЛ. По данным за 2023 г., география распространения охватывала 79 административно-территориальных единиц республики [4].

Поражение ОДА развивается на стадии ранней диссеминации, а также на поздней (хронической) стадии БЛ. Для стадии ранней диссеминации характерны мигрирующие артралгии и миалгии, которые проявляются летучими болями в суставах, мышцах, сухожилиях без объективных признаков воспаления. Артрит развивается примерно у 10–20% пациентов, не получавших лечение или недостаточно пролеченных в эндемичных районах Европы. В Северной Америке этот показатель достигает 30–60% [5–7].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Представить клинико-эпидемиологическую характеристику и отдаленные результаты лечения пациентов, прошедших стационарное лечение, с диагнозом «болезнь Лайма с поражением опорно-двигательного аппарата».

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Выполнен ретроспективный анализ 51 медицинской карты стационарного пациента (форма 003/у-07). Все пациенты были пролечены в УЗ «ГОИКБ» в периоды 2018–2019 и 2022–2025 гг., выписаны с диагнозом А69.2 – болезнь Лайма с поражением опорно-двигательного аппарата. Отдаленные результаты лечения оценивались путем телефонного опроса 46 пациентов после выписки из стационара через от 0,6 до 7 лет. Ме [min; max] – 2,5 [0,5; 7] года. Статистический анализ выполнялся с использованием пакета Statistica, v.12. Количественные показатели представлены в виде медианы (Ме) с минимальными и максимальными показателями (Ме [min; max]).

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Всего за вышеуказанные годы в УЗ «ГОИКБ» было пролечено 236 пациентов с диагнозом А69.2 – болезнь Лайма. Среди них диагноз «БЛ с поражением опорно-двигательного аппарата» был выставлен 51 пациенту, что составило 21,6% (95% ДИ 16,8–27,3) от всех пациентов, госпитализированных с БЛ. Клинико-демографическая и эпидемиологическая характеристика пациентов в группе исследования представлена в табл. 1.

Как видно из представленной табл. 1, пациенты в группе исследования приблизительно равномерно распределились по полу, $p>0,05$. Наиболее молодому было 30 лет, самому старшему пациенту – 78 лет. Доля лиц трудоспособного возраста составила 84,3%. Возраст мужчин и женщин статистически не различался, $p>0,05$. По данным литературы известно, что возраст пациентов с Лайм-артритом обычно варьирует в диапазоне 41–80 лет (в среднем 56 лет) [6].

Из табл. 1 видно, что факт присасывания клеща отмечали 68,6% пациентов в группе исследования, что согласуется с литературными данными, указывающими на укус клеща у двух третей пациентов в анамнезе. Около половины пациентов в группе имели в анамнезе характерное клиническое проявление БЛ – мигрирующую эритему (МЭ), что также соответствует опубликованным данным. Примерно у трети пациентов на момент постановки диагноза в анамнезе уже имелись 1–2 эпизода обострения артрита [6, 8].

Укус клеща отрицали 16 (31,4%) пациентов в группе исследования, в связи с чем им не назначалась постэкспозиционная антибактериальная профилактика БЛ.

Таблица 1
Клинико-демографическая и эпидемиологическая характеристика пациентов с БЛ с поражением ОДА
Table 1
Clinical, demographic, and epidemiological characteristics of patients in LB with MSS

Показатель	n	%
Мужчины	24	47
Женщины	27	53
Возраст пациентов (Ме [min; max]), лет	56 [30; 78]	
Возраст мужчин (Ме [min; max]), лет	56 [31; 78]	
Возраст женщин (Ме [min; max]), лет	56 [30; 76]	
Укус клеща в анамнезе	35	68,6
Наличие мигрирующей эритемы в анамнезе	25	49
Фоновая патология суставов	16	31,4



Однако среди 35 пациентов, отмечавших укус клеща, профилактическую антибактериальную терапию в первые 72 часа получили лишь 8 (15,7%) пациентов в группе.

МЭ в анамнезе заболевания в период до появления БЛ с поражением ОДА имела место у 25 (49%) пациентов в группе исследования (табл. 1). Антибактериальная терапия МЭ была назначена лишь 8 из 25 пациентов, таким образом, 17 пациентов с признаками МЭ не получили своевременной этиотропной терапии в раннюю стадию БЛ. При этом 11 пациентов с МЭ, не получивших антибактериальную терапию, указывали на укус клеща накануне заболевания. Отсутствие этиотропной терапии МЭ у 17 (33,3%) пациентов и постэкспозиционной антибактериальной профилактики после укуса клеща у 43 пациентов (84,3%) в совокупности явились факторами риска возникновения БЛ с поражением ОДА у данных пациентов впоследствии.

На основании анализа анамнестических данных пациентов можно предположить, что безэритемная форма ранней стадии БЛ имела место у 26 (51%) пациентов, у которых БЛ с поражением ОДА манифестировала без указаний на наличие МЭ в анамнезе. У 15 (29,4%) пациентов БЛ с поражением ОДА манифестировала на фоне имевшейся ранее патологии суставов. Характеристика клинических проявлений БЛ с поражением ОДА представлена в табл. 2.

Как видно из табл. 2, наиболее часто поражались коленные суставы (КС) – 76,5%. Двустороннее поражение КС имело место в 58,8% случаев. Поражение КС без поражения других суставов отмечено в 27,5% случаев, при этом поражение одного КС отмечалось в 17,6% случаев. На втором месте по частоте встречаемости были тазобедренные суставы, далее в порядке убывания – голеностопные, плечевые, локтевые суставы. Значительно реже отмечено поражение мелких суставов кистей и стоп, лучезапястных суставов. Как правило, отмечалось комбинированное поражение различных суставов. Факт того, что коленные суставы поражаются в подавляющем числе случаев, согласуется с данными научной литературы [5–9, 11–13].

При артралгиях пациенты отмечали «летучесть» артралгий, особенно вначале заболевания, на второй стадии. Боли в суставах возникали, а затем самостоятельно

Таблица 2
Клинические проявления и локализация артропатии при БЛ с поражением ОДА
Table 2
Clinical manifestations and localization arthropathy in LB with MSS

Клинические проявления и локализация артропатии	N	%
Артралгии	32	62,7
Артриты	19	37,3
Коленные суставы	39	76,5
2-стороннее поражение коленных суставов	30	58,8
1-стороннее поражение коленных суставов	9	17,6
Изолированное поражение коленных суставов	14	27,5
Тазобедренные суставы	17	33,3
Голеностопные суставы	14	27,5
Плечевые суставы	12	23,5
Локтевые суставы	11	21,6
Лучезапястные суставы	7	13,7
Суставы кисти	4	7,8
Суставы стопы	3	5,9

затихали в одних суставах и одновременно или последовательно появлялись в других, при этом припухлости, деформации и гиперемии не было. Многие пациенты отмечали боли в мышцах. У 19 (37,3%) пациентов отмечались клинические признаки артрита: припухлость, деформация, ограничение движений. Наряду с признаками артрита одного или нескольких суставов у данного пациента отмечались артралгии других суставов. В целом при наличии артрита была характерна более выраженная длительность болевого синдрома и вовлечение в процесс других суставов с течением времени.

Как видно из табл. 2, у 19 пациентов в группе исследования развились артриты различных суставов, их локализация представлена в табл. 3.

Как видно из табл. 3, в структуре всех Лайм-артритов (n=19) артрит КС встречался в 73,7% случаев, артрит только КС (без вовлечения других суставов) отмечался в 52,6% случаев, а артрит только одного КС был в 21% случаев.

Известно, что для БЛ не характерно поражение мелких суставов конечностей, по нашим данным, поражение таких суставов имело место у 4 пациентов, которым в последующем был выставлен диагноз ревматоидного артрита (РА). По данным литературы, БЛ может являться триггером аутоиммунной патологии суставов. Риск развития новых случаев РА, псориатического артрита (ПсА) и спондилоартритов в течение года после БЛ возрастает примерно в 12 раз по сравнению с общей популяцией [11, 12].

Приводим клиническое наблюдение пациента С., 58 лет. В 2015 г. его укусил клещ, антибактериальную профилактику не получал. Со слов пациента, в течение 2–3 недель после укуса клеща появилась эритема в паховой области, которая увеличивалась в размерах и через несколько месяцев побледнела и исчезла, к врачам не обращался, антибактериальную терапию не получал. Постепенно появились боли в суставах кистей рук, локтевых и плечевых суставах. Начиная с 2018 г. пациент неоднократно обращался к травматологу и неврологу. В 2019 г. в связи с нарастанием болей в суставах был направлен к инфекционисту, назначено исследование (ИФА) на антитела к *Borrelia burgdorferi* (BB): IgM и IgG – положительные. Принимал доксициклин 14 дней в дозе 200 мг в сутки, но без эффекта. В связи с этим был госпитализирован

Таблица 3
Локализация артритов у пациентов с БЛ с поражением ОДА
Table 3
Localization of arthritis of patients in LB with MSS

Локализация артрита	n=19	%
КС	14	73,7
Артрит только КС	10	52,6
Односторонний артрит КС	4	21
Тазобедренные суставы	2	10,5
Голеностопные суставы	3	15,8
Плечевые суставы	1	5,3
Локтевые суставы	3	15,8
Лучезапястные суставы	1	5,3
Поражение мелких суставов кистей и стоп	3	15,8

в инфекционный стационар с диагнозом «БЛ с поражением ОДА». После 28-дневного курса цефтриаксона выписан домой с временным эффектом от проведенного лечения. В дальнейшем боли в суставах сохранялись. Лечится у ревматолога и травматолога. В 2022 г. при повторном исследовании крови методом ИФА выявлялись IgG к BB. В ходе дальнейшего обследования пациенту выставлен диагноз «ревматоидный артрит», по поводу которого он наблюдается и лечится у ревматолога. В данном случае у пациента имелись весомые клиничко-anamnesticheskie и лабораторные данные: укус клеща, мигрирующая эритема, отсутствие своевременной этиотропной терапии БЛ на стадии МЭ, данные ИФА – обнаружение IgG к BB в повторных исследованиях, исключение альтернативной патологии суставов смежными специалистами в начале заболевания, которые свидетельствуют в пользу БЛ, которая и могла стать триггером ревматоидного артрита.

Диагностика БЛ с поражением ОДА проводилась на основании клиничко-anamnesticheskie данных (в том числе с учетом укуса клеща в анамнезе, наличия МЭ), а также данных серологического исследования крови на наличие IgM и IgG. У 37 (72,5%) пациентов в группе исследования одновременно определялись IgM и IgG к BB. У остальных пациентов диагноз БЛ выставлялся на основании наличия в крови IgG к BB, положительных результатов иммунного блоттинга, реакции непрямой иммунофлюоресценции. В одном случае диагноз БЛ был подтвержден выделением ДНК BB в синовиальной жидкости пораженного сустава.

Пациенты с наличием в сыворотке крови IgM и отсутствием IgG к BB при наличии клиники артритов являются сложными в постановке диагноза БЛ. Серонегативность по иммуноглобулину G (IgG) у нелеченого пациента с симптомами, длящимся от нескольких месяцев до нескольких лет, позволяет исключить диагноз БЛ, кроме случаев, связанных с лабораторной ошибкой или редко встречающимся состоянием гуморального иммунодефицита [7, 8, 10, 13].

Диагностика БЛ с поражением ОДА остается сложной проблемой для врачей так как в большинстве случаев используются серологические методы диагностики, направленные на выявление иммуноглобулинов M и G. Необходимо помнить, что в эндемичных лесистых регионах, где часто выявляются инфицированные иксодовые клещи, имеется достаточный процент серопозитивных лиц по БЛ, которая может достигать от 5% до 25% [6, 13, 14]. Кроме того, у лиц с ревматическими, аутоиммунными поражениями суставов могут отмечаться ложноположительные результаты серологических тестов на БЛ. В связи с этим диагностика БЛ с поражением ОДА должна быть комплексной, включающей клиничко-anamnesticheskie данные, с исключением альтернативных причин поражения суставов и с учетом данных специфической лабораторной диагностики. В настоящее время доказано, что серологические тесты на антитела в сыворотке крови обладают высокой чувствительностью у пациентов с распространенными внекожными проявлениями БЛ, которые развиваются через несколько недель или месяцев после первичного заражения [5–9, 13].

Согласно последним международным рекомендациям, тесты на антитела в сыворотке следует проводить в виде стандартного двухэтапного протокола тестирования: вначале выполняется ИФА на выявление IgM и IgG к BB, после получения положительных результатов пациент должен направляться на иммуноблоттинг IgM и IgG. Чувствительность такого двухэтапного протокола в диагностике БЛ с поражением ОДА достигает 95–100%. В настоящее время может использоваться

модифицированный двухэтапный протокол диагностического тестирования на БЛ, в котором антитела в сыворотке крови определяются последовательно или одновременно двумя различными тест-системами методом ИФА без использования иммуноблотов. Необходимо помнить, что серологические тесты на БЛ предназначены для использования в двухэтапных протоколах тестирования, а не в качестве самостоятельных анализов, поскольку это существенно повышает их специфичность. Прогностическая ценность результатов лабораторного тестирования на БЛ повышается при наличии характерных клинических проявлений, анамнеза заболевания, факторов риска инфицирования [7–9, 13].

Серологическое тестирование относится к непрямым методам диагностики и имеет ряд ограничений при использовании в клинической практике. Результаты теста могут быть ложноотрицательными в первые дни или недели после первоначального заражения, поскольку для развития обнаруживаемого антительного ответа требуется время. Такая ситуация часто наблюдается у пациентов с МЭ – ранним проявлением БЛ, которых обследуют менее чем через 2 недели после появления кожных поражений [7–10, 13].

При выявлении антител к ВВ врач может столкнуться с вопросом, связана ли реактивность антител с перенесенной ранее инфекцией или с активной/текущей инфекцией. Как IgM-, так и IgG-специфические антитела к ВВ могут сохраняться в течение многих лет или даже десятилетий после эрадикации инфекции. Кроме того, пациенты могут быть инфицированы несколько раз [7, 9, 10, 13], особенно если первичная инфекция своевременно лечится на ранней стадии, и полноценный гуморальный иммунный ответ не развивается.

Если у серопозитивного пациента с новыми симптомами имеется известная или предполагаемая в анамнезе БЛ, диагноз должен основываться в первую очередь на клинических признаках и исключении альтернативных диагнозов. У некоторых лиц серологические тесты могут быть положительными из-за перекрестно реагирующих антител к другим микробам или из-за наличия аутоиммунного заболевания. Ввиду потенциальной возможности ложноположительных результатов врачам следует с осторожностью назначать серологические тесты на БЛ пациентам с низкой вероятностью данного заболевания.

Для решения проблемы ложноположительных результатов серологических тестов на БЛ разработано множество прямых (несерологических) методов диагностики, включая тесты амплификации нуклеиновых кислот, культуральные методы, обнаружение антигенов и другие. Тесты амплификации нуклеиновых кислот (ПЦР) должны использоваться в основном в качестве дополнительных тестов в отдельных клинических ситуациях, когда двухэтапное серологическое тестирование дает положительный результат [7, 8, 13].

Приводим клинический случай. Пациент Ж., 61 год. Перенес БЛ в стадии МЭ. IgM к ВВ были положительными, IgG – отрицательными. Лечился стационарно, получал цефтриаксон 14 дней. Через 9 месяцев после выписки из стационара появились боли в обоих коленных и голеностопных суставах, признаки артрита правого коленного сустава. IgM и IgG к ВВ были положительными. Повторно пролечен стационарно, получил цефтриаксон 28 дней. Учитывая сохранение артропатий, т. к. боли в коленных и голеностопных суставах сохранялись, было рекомендовано выполнить ПЦР-исследование синовиальной жидкости коленного сустава. Была выделена ДНК ВВ,



что позволило назначить повторный курс этиотропной терапии БЛ цефтриаксоном 28 дней. Пациент был выписан с улучшением.

Всем госпитализированным пациентам в группе исследования назначалась антибактериальная терапия цефалоспоридами 3-го поколения. Продолжительность терапии зависела от длительности этиотропной терапии на амбулаторном этапе и выраженности клинических проявлений заболевания. Длительность койко-дней (Me [min; max] пациентов – 21 [10; 28]). Все пациенты были выписаны с улучшением клинического состояния.

Отдаленные последствия пролеченной БЛ у пациентов в группе исследования оценивались путем опроса 46 лиц в период от 6 месяцев до 7 лет после выписки (Me 2,5 [0,5; 7] года).

В зависимости от отдаленных исходов БЛ с поражением ОДА после курса стационарного лечения, пациенты были разделены на 2 группы:

- 1-я группа – заболевание завершилось выздоровлением – 19 (41,3% от 46).
- 2-я группа – заболевание не закончилось выздоровлением – 27 (58,7% от 46).

В табл. 4 приведена сравнительная характеристика групп пациентов с различными исходами БЛ с поражением ОДА.

Как видно из табл. 4, пациенты в 1-й группе были моложе пациентов 2-й группы. Безэритемные формы встречались примерно с одинаковой частотой как среди пациентов, заболевание которых закончилось выздоровлением, так и среди пациентов, заболевание которых не закончилось выздоровлением, и составляли около 50%. Обращает на себя внимание высокий процент неназначения антибактериальной терапии при первичном обращении за медицинской помощью к врачам догоспитального этапа во всех группах, в том числе при наличии укуса клеща в анамнезе и МЭ, включая случаи обращения по поводу МЭ, что указывает на недостаточные настороженность и знания клиники БЛ врачами первичного звена.

Сравнительная характеристика клинических проявлений и локализации артропатий у пациентов с различными исходами БЛ с поражением ОДА представлена в табл. 5.

Таблица 4
Клинико-демографическая и эпидемиологическая характеристика пациентов с различными исходами БЛ с поражением ОДА

Table 4
Clinical, demographic, and epidemiological characteristics of patients with different LD with MSS outcomes

Показатель	1-я группа, n=19	2-я группа, n=27
Возраст, годы (Me [min; max])	48 [31; 78]*	56 [30; 76]
Мужчины, n (%)	11 (57,9%)	11 (40,7%)
Женщины, n (%)	8 (42,1%)	16 (59,3%)
Укус клеща в анамнезе, n (%)	11 (57,9%)	20 (74%)
МЭ в анамнезе, n (%)	10 (52,6%)	13 (48,1%)
Постэкспозиционная антибактериальная профилактика, n (%)	4 (21%)	4 (14,8%)
При первичном обращении с МЭ антибактериальная терапия не назначалась, n (%)	8 (42%)	8 (29,6%)
Фоновая патология суставов, которая не связана с БЛ, n (%)	0	11 (23,9%)**

Примечания: * $p < 0,05$, тест Манна – Уитни, ** $p < 0,05$, тест Фишера.

Таблица 5
Клинические проявления и локализация артропатии у пациентов с различными исходами БЛ с поражением ОДА
Table 5
Clinical manifestations and localization of arthropathy in patients with different LD with MSS outcomes

Клинические проявления и локализация артропатии	1-я группа, n=19	2-я группа, n=27
Артралгии, n (%)	19 (100%)*	9 (33,3%)
Артриты, n (%)	0	18 (66,7%)
КС (всего), n (%)	17 (89,5%)	20 (74%)
Изолированное поражение КС, n (%)	8 (42,1%)*	5 (18,5%)
Одностороннее поражение КС, n (%)	4 (21%)*	1 (3,7%)
Тазобедренные суставы, n (%)	5 (26,3%)	10 (37,0%)
Голенистопоные суставы, n (%)	5 (26,3%)	9 (33,3%)
Плечевые суставы, n (%)	3 (15,8%)	9 (33,3%)
Локтевые суставы, n (%)	2 (10,5%)	7 (25,9%)
Лучезапястные суставы, n (%)	1 (5,3%)	5 (18,5%)
Поражение мелких суставов кистей и стоп, n (%)	0	4 (14,8%)

Примечание: * $p < 0,05$, тест χ^2 .

Как видно из табл. 5, у всех пациентов, которые выздоровели, не было клинико-морфологических признаков артрита, поражение суставов протекало в форме артралгии, что позволяет предположить, что заболевание у этих пациентов было диагностировано на стадии ранней диссеминации, в то время как во 2-й группе 18 (66,7%) пациентов имели артриты одного или нескольких суставов, при этом у этих же пациентов могли отмечаться артралгии других суставов.

Количество пациентов с артралгиями во 2-й группе составило 33,3%, что было значительно меньше по сравнению с 1-й группой, $p < 0,05$. КС поражаются в подавляющем проценте случаев среди пациентов обеих групп, а среди тех, кто выздоровел, составляли 89,5%. Также в этой группе пациентов была выше частота изолированного и одностороннего поражения КС.

Обращает на себя внимание, что поражения мелких суставов рук и ног, которые не типичны для БЛ, чаще имели место лишь во второй группе пациентов, что косвенно позволяет судить о манифестации альтернативной патологии суставов у данных пациентов.

При анализе длительности артропатии до госпитализации пациента с БЛ было установлено: продолжительность до 3 месяцев была у 73,7% в 1-й группе и 59,2% – во 2-й ($p > 0,05$); от 3 месяцев и более – у 26,3% пациентов в 1-й группе и 40,7% – во 2-й ($p > 0,05$). Антибактериальную терапию на амбулаторном этапе получили 47,4% пациентов в 1-й группе и 51,8% – во 2-й ($p > 0,05$).

Современный протокол по лечению Лайм-артритов рекомендует начинать этиотропную антибактериальную терапию в течение 28 дней с приема антибиотиков per os, таких как доксициклин, амоксициллин или цефуроксим аксетил. У пациентов с БЛ, не ответивших или ответивших минимально (умеренный или сильный отек сустава с минимальным уменьшением суставного выпота) на начальный курс пероральных антибиотиков, рекомендуется 2–4-недельный курс внутривенного цефтриаксона [7, 8].

Большинство пациентов с БЛ отвечают на антибиотикотерапию, однако приблизительно у 23% пролеченных пациентов может развиваться синовит, который не поддается лечению антибиотиками. Эта форма стойкого воспаления суставов называется «постантибиотическим артритом Лайма», чтобы избежать путаницы с антибиотикорезистентностью.

Для лечения пациентов с постантибиотическим артритом Лайма рекомендуется использовать нестероидные противовоспалительные препараты, внутрисуставные кортикостероиды, биологические модификаторы ответа и синовэктомия [5, 7, 8, 11, 12].

■ ВЫВОДЫ

1. Частота БЛ с поражением ОДА составила 21,6% (95% ДИ 16,8–27,3) среди госпитализированных пациентов с диагнозом БЛ.
2. Социальная значимость данного заболевания обусловлена эндемичностью БЛ для Республики Беларусь, поражением пациентов трудоспособного возраста, доля которых в группе исследования составила 84,3% (Me [min; max] возраста – 56 [30; 78] лет), сложностью дифференциальной диагностики, длительностью терапии, отсутствием полного выздоровления у значительной доли пациентов с поражением ОДА, составившей в группе исследования 58,7% (95% ДИ 44,3–71,7%).
3. БЛ с поражением ОДА проявлялась в виде артралгий у 62,7% пациентов, в виде артритов – у 37,3%. При этом наиболее часто в патологический процесс вовлекались коленные суставы – в 76,5% случаев (95% ДИ 63,2–83,0), изолированное поражение коленных суставов отмечалось в 27,5% случаев.
4. Выздоровление после перенесенной БЛ с поражением ОДА отмечено у пациентов более молодого возраста (48 [31; 78] vs 56 [30; 76] лет), обратившихся на стадии артропатий без сформированных артритов, а также без наличия фоновой патологии суставов.
5. Необходимо повысить настороженность и знания врачей в отношении антибактериальной профилактики БЛ после укуса клещей, а также диагностики и своевременного лечения БЛ на стадии МЭ, что позволит предупредить прогрессирование заболевания и возникновение системных ее проявлений в дальнейшем.
6. В целях повышения эффективности дифференциальной диагностики БЛ от других заболеваний, проявляющихся поражением суставов, необходимо использование двухэтапного протокола лабораторной диагностики БЛ, более широкое использование прямых (несерологических) методов диагностики, таких как определение ДНК ВВ в синовиальной жидкости, в сложных клинических ситуациях для исключения альтернативной патологии суставов.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Belov BS, Ananyeva LP. On the Issue of Antibiotic Therapy for Lyme Disease. *Antibiotics and Chemotherapy*. 2025;70(7–8):92–100. (In Russ.). Available at: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2025-70-7-8-92-100>
2. Gern L. *Borrelia burgdorferi sensu lato*, the agent of Lyme borreliosis: life in the wilds. *Parasite*. 2008;15(3):244–247.
3. Olsen KJ, et al. Suppression of host humoral immunity by *Borrelia burgdorferi* varies over the course of infection. *Infection and Immunity*. 2024;92(5). Article ID e00018-24.

4. Epidemiological situation of tick-borne infections in the Republic of Belarus and results of entomological monitoring for 7 months of 2023. Official website of the State Institution "Republican Center for Hygiene, Epidemiology and Public Health" (RCHE&P). 2023. August 1. Available at: rcheph.by (date of access: 06.07.2026).
5. Arvikar S.L., Steere A.C. Lyme Arthritis. *Infectious Disease Clinics of North America*. 2022;36(3):563–577.
6. Ryumin A.M., Bogdanova T.V., Sobolevskaya O.L. Diagnostics of chronic lyme borreliosis involving the musculoskeletal system (material for preparing the lecture). *Infectious Diseases: News, Opinions, Training*. 2025;14(2):105–9. doi: <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2025-14-2-105-109> (in Russian)
7. Lantos P.M., et al. Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America (IDSA), American Academy of Neurology (AAN), and American College of Rheumatology (ACR): 2020 Guidelines for the Prevention, Diagnosis and Treatment of Lyme Disease. *Clinical Infectious Diseases*. 2021;72(1):1–48.
8. Belov B.S., Ananyeva L.P. Lyme disease: Modern approaches to prevention, diagnosis and treatment. *Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(5):547–554. (In Russ.). doi: 10.47360/1995-4484-2021-547-554
9. *Lyme borreliosis: clinical guidelines*. Ministry of Health of the Russian Federation. M.: Ministry of Health of the Russian Federation, 2025; 114 p. Available at: minzdraw.gov.ru (дата обращения: 06.07.2026).
10. Nadelman R.B., et al. Repeated infection with *Borrelia burgdorferi*. *The New England Journal of Medicine*. 2014;370(8):779–781.
11. Miller J.B., Saha R., Arvikar S.L. et al. Estimating the incidence of autoimmune inflammatory arthritis after acute Lyme disease. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2025;72. Art. 152797. doi: 10.1016/j.semarthrit.2025.152797
12. Arvikar S.L., Crowley J.T., Sulka K.B., et al. Autoimmune Arthritides, Rheumatoid Arthritis, Psoriatic Arthritis, or Peripheral Spondyloarthritis, Evolving After Lyme Disease. *Arthritis & Rheumatology*. 2017;69(1):152–157. doi: 10.1002/art.39867
13. Karpov I., Solovey N., Anisko L., et al. Lyme borreliosis: questions of diagnosis and rational antibacterial treatment. *Clinical infectology and parasitology*. 2015;3(14):64–80.
14. Dong Y., et al. Global seroprevalence of *Borrelia burgdorferi* sensu lato in humans: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Global Health*. 2022;7(6). Art. e007744.



<https://doi.org/10.34883/PI.2026.15.3.017>
УДК 616.94:579



Мательский Н.А.

Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии, Минск, Беларусь

Этиологическая структура и антибиотикорезистентность возбудителей сепсиса у онкогематологических пациентов ОРИТ

Конфликт интересов: не заявлен.

Благодарности: автор выражает благодарность коллективу ГУ «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии», в особенности д. м. н., профессору Солнцевой А.В., научному сотруднику лаборатории молекулярно-генетических исследований Скоповец Е.Я., врачам-бактериологам отделения инфекционного контроля Кульбицкой Т.Т., Цурановой В.В., за помощь и консультирование в процессе подготовки материала. А также заведующей микробиологической лабораторией ГУ «Минский городской центр гигиены и эпидемиологии» Левшиной Н.А., заведующей отделением клинической микробиологии Ромашко Ю.В. и представительству в Республике Беларусь частной компании с ограниченной ответственностью Pfizer Export B.V. (Королевство Нидерландов).

Подана: 19.08.2026

Принята: 31.08.2026

Контакты: matselski@gmail.com

Резюме

Цель. Определить этиологическую структуру и оценить уровень антибиотикорезистентности возбудителей сепсиса у пациентов в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) с сопутствующей онкогематологической патологией.

Материалы и методы. Проведен проспективный анализ пациентов с сепсисом в ОРИТ в период с 2022 по 2025 год. Диагноз «сепсис» устанавливался согласно критериям Sepsis-3. Идентификацию микроорганизмов и определение их антибиотикочувствительности выполняли с использованием автоматического бактериологического анализатора Vitek 2 (bioMérieux, Франция), а также автоматической системы культивирования крови и других стерильных биологических жидкостей BacT/ALERT 3D (bioMérieux, Франция). Определение минимальной подавляющей концентрации (МПК) колистина проводили с помощью коммерческого набора ComASP Colistin (Liofilchem, Италия). Интерпретацию результатов чувствительности осуществляли в соответствии с рекомендациями Европейского комитета по тестированию чувствительности к антимикробным препаратам (EUCAST) версии 2025 года, а для тигециклина – согласно критериям Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI) версии 2023 года.

Результаты. За период 2022–2025 гг. частота встречаемости сепсиса среди пациентов ОРИТ онкогематологического профиля в государственном учреждении «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии» (далее – ГУ «РНПЦ ДОГи», центр, учреждение) составила 10,7% от числа пролеченных в ОРИТ (8,7% от общего числа пролеченных в учреждении пациентов), частота развития септического шока 52,5% случаев. В структуре возбудителей инфекционных осложнений преобладали грамотрицательные микроорганизмы (55,9%), среди которых доминировали представители порядка Enterobacterales

(29,2%) с преобладанием *Klebsiella pneumoniae* (57,6% от всех энтеробактерий); доля грибковой этиологии 17,1%. Чувствительность к цефтазидиму/авибактаму оказалась ограниченной: резистентность зафиксирована у 47,2% штаммов *K. pneumoniae* (71,7% изолятов соответствовали критериям XDR/PDR), что, вероятно, отражает высокую распространенность карбапенемаз в данной когорте. Молекулярно-генетическое типирование карбапенемрезистентных изолятов *K. pneumoniae* продемонстрировало преобладание сочетанной продукции карбапенемаз OXA-48 и NDM (51,1%), тогда как изолированная OXA-48 выявлена у 41,9% штаммов, а изолированная NDM – у 7,0%, что свидетельствует о циркуляции полирезистентных клонов с множественными механизмами устойчивости. Аналогичная закономерность отмечена у *A. baumannii* (n=12): в большинстве изолятов приобретенные карбапенемазы OXA-40 и OXA-23 выявлялись в сочетании с OXA-51 – у 50,0% и 25,0% штаммов соответственно, тогда как изолированная продукция OXA-51 и более редкие сочетания (OXA-51+GES, OXA-51+OXA-23+VIM) встречались лишь по 8,3% каждое. Высокие уровни резистентности *K. pneumoniae* к карбапенемам (имипенем, меропенем – 81,1%), фторхинолонам (>90%) и аминогликозидам существенно сужают спектр доступной эмпирической и этиотропной терапии, подчеркивая острую потребность во внедрении новых антибактериальных препаратов, активных в отношении металло-β-лактамаз-продуцирующих штаммов.

Заключение. За период 2022–2025 гг. пациенты с сепсисом составили 10,7% от общего количества пролеченных пациентов в ОРИТ, с высокой атрибутивной летальностью (37,4% на 90-е сутки). В структуре инфекционных осложнений доминировали энтеробактерии с лидирующей ролью *Klebsiella pneumoniae* при значительно повышенной, по сравнению с общероссийской популяцией ОРИТ, доле грибковых возбудителей (17,1% против 4,9%). Высокая резистентность к цефтазидиму/авибактаму (47,2% среди *K. pneumoniae*) и карбапенемам сочеталась с преобладанием сочетанной продукции карбапенемаз OXA-48+NDM (51,1%) над изолированной OXA-48 (41,9%) у *K. pneumoniae*. А также сочетания приобретенных карбапенемаз OXA-40 и OXA-23 с OXA-51 у 50,0% и 25,0% изолятов *A. baumannii* соответственно, что отражает циркуляцию полирезистентных клонов с множественными механизмами устойчивости. Это существенно ограничивает терапевтические опции и обосновывает необходимость внедрения антибактериальных препаратов, активных против MBL-продуцентов, а также регулярного локального эпидемиологического мониторинга для своевременной коррекции эмпирической терапии сепсиса у онкогематологических пациентов ОРИТ.

Ключевые слова: сепсис, антибиотикорезистентность, онкогематология, *Klebsiella pneumoniae*, неферментирующие грамотрицательные бактерии

Matselski N.

Belarusian Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology,
Minsk, Belarus

Etiological Structure and Antibiotic Resistance of Sepsis Pathogens in Oncohematological Patients in Intensive Care Unit

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 19.08.2026

Accepted: 31.08.2026

Contacts: matselski@gmail.com

Abstract

Purpose. To determine the etiologic structure and assess the level of antibiotic resistance of sepsis pathogens in ICU patients with comorbid hematological oncologic pathology.

Materials and methods. The study design included a prospective analysis of data from patients with sepsis treated in the intensive care unit (ICU) from 2022 to 2025. Sepsis was diagnosed according to the Sepsis-3 criteria based on the Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score for patients over 18 years of age and the Pediatric Sequential Organ Failure Assessment (pSOFA) score for patients under 18 years of age. Microorganism identification and antibiotic susceptibility testing were performed using a Vitek 2 automated bacteriological analyzer (bioMérieux, France) and a BacT/ALERT 3D automated system for culturing blood and other sterile biological fluids (bioMérieux, France). Colistin minimum inhibitory concentrations (MICs) in the range of 0.25 to 16 mg/L were determined using the commercial ComASP Colistin kit (Liofilchem, Italy). Susceptibility results were interpreted according to the 2025 version of the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) guidelines, and for tigecycline, according to the 2023 version of the Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) criteria.

Results. Over the period 2022–2025, sepsis developed in 10.7% of ICU patients at a specialized oncohematology center (8.7% of all patients treated at the Center), with septic shock occurring in 52.5% of cases. Gram-negative microorganisms predominated among pathogens causing infectious complications (55.9%), with Enterobacterales (29.2%) leading, and *Klebsiella pneumoniae* accounting for 57.6% of all enterobacteria. The proportion of fungal pathogens was significantly higher than in the general Russian ICU population (17.1% vs 4.9%; $RR=3.04$; $p<0.001$). Susceptibility of *K. pneumoniae* to ceftazidime/avibactam was 47.2% (71.7% of isolates met XDR/PDR criteria), which likely reflects the high prevalence of carbapenemases in this cohort. Molecular genetic typing of carbapenem-resistant *K. pneumoniae* isolates demonstrated a predominance of combined OXA-48 and NDM carbapenemase production (51.1%), while isolated OXA-48 was detected in 41.9% of strains and isolated NDM in 7.0%, indicating the circulation of multidrug-resistant clones with multiple resistance mechanisms. A similar pattern was observed for *A. baumannii* ($n=12$): in most isolates, acquired carbapenemases (OXA-40, OXA-23) co-occurred with the intrinsic OXA-51-like enzyme – in 50.0% and 25.0% of cases, respectively, while isolated OXA-51 production and rarer combinations (OXA-51+GES,

OXA-51+OXA-23+VIM) each accounted for only 8.3%. High levels of *K. pneumoniae* resistance to carbapenems (imipenem, meropenem – 81.1%), fluoroquinolones (>90%), and aminoglycosides significantly limit the range of available empirical and etiotropic therapy, highlighting the urgent need for new antibacterial agents active against metallo- β -lactamase-producing strains.

Conclusion. Over 2022–2025, sepsis developed in 10.7% of ICU patients at a specialized oncohematology center, with high attributable mortality (37.4% at day 90). Enterobacterales dominated the etiological structure of infectious complications, with *Klebsiella pneumoniae* playing the leading role, alongside a significantly higher proportion of fungal pathogens compared with the general Russian ICU population (17.1% vs 4.9%). High resistance to ceftazidime/avibactam (47.2% among *K. pneumoniae*) and carbapenems was combined with a predominance of combined OXA-48+NDM carbapenemase production (51.1%) over isolated OXA-48 (41.9%) in *K. pneumoniae*, along with combinations of acquired OXA-40 and OXA-23 with intrinsic OXA-51 in 50.0% and 25.0% of *A. baumannii* isolates, respectively, reflecting the circulation of multidrug-resistant clones with multiple resistance mechanisms. This significantly limits therapeutic options and justifies the need to introduce antibiotics active against MBL-producers, as well as regular local epidemiological monitoring to timely adjust empirical therapy for sepsis in oncohematology ICU patients.

Keywords: sepsis, antibiotic resistance, oncohematology, *Klebsiella pneumoniae*, non-fermenting gram-negative bacteria

■ ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на десятилетия исследований, сепсис по-прежнему остается одной из ведущих причин неблагоприятных исходов в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Необходимо отметить, что данная проблема в равной мере затрагивает как взрослую популяцию, так и детскую [1]. У взрослых пациентов ОРИТ его распространенность держится на уровне около 25%, почти в половине наблюдений заболевание носит нозокомиальный характер, а общая частота развития сепсиса в стационаре оценивается в 9,3 случая на 1000 пациентов, возрастая до 56,5 случая на 1000 госпитализированных именно в условиях интенсивной терапии [2]. Показатели существенно варьируют в зависимости от профиля отделения: обобщающий нарративный обзор данных ОРИТ различного профиля указывает среднюю распространенность сепсиса в общепрофильных отделениях реанимации на уровне около 31%, а частоту развития септического шока – 10,4% при поступлении и 8,3% в течение госпитализации [3]; в хирургических (послеоперационных) ОРИТ, согласно проспективному исследованию с участием более 1100 пациентов, эти показатели заметно ниже – сепсис диагностируется лишь у 6,4% пациентов, септический шок – у 5,3% [4], тогда как в специализированных онкологических ОРИТ картина обратная: распространенность сепсиса достигает 19,2% (95% ДИ 14,7–24,7%), а септический шок развивается почти у половины госпитализированных – в 43,9% случаев (95% ДИ 37,7–50,3%), что существенно превышает соответствующие показатели ОРИТ общего и хирургического профиля [5]. Международные регистры демонстрируют устойчиво высокую летальность: 25–50% при сепсисе и 40–80% при развитии септического

шока [6]. Не менее серьезная ситуация складывается и в педиатрической практике – согласно новым международным консенсусным критериям (Phoenix Sepsis Score ≥ 2 баллов), госпитальная летальность у детей с сепсисом составляет 7,1% в странах с высоким уровнем ресурсного обеспечения, но возрастает до 28,5% там, где ресурсы ограничены, что более чем в 8 раз превышает детские показатели с инфекцией без органной дисфункции [7]. Об актуальности проблемы для обеих возрастных категорий свидетельствует и то, что в 2026 г. были опубликованы обновленные международные клинические рекомендации Surviving Sepsis Campaign – отдельно для взрослых [8] и отдельно для детей [9], закрепившие современные подходы к диагностике, стратификации риска и выбору эмпирической антимикробной терапии сепсиса и септического шока.

Наиболее уязвимой категорией в этом отношении можно считать пациентов с онкогематологической патологией – независимо от возраста риск развития у них сепсиса в 10 раз выше, чем в общей популяции, что объясняется опухолевой иммуносупрессией, миелотоксичностью химиотерапии, длительной нейтропенией, мукозитом и более частым и длительным использованием центральных венозных катетеров [10]. Масштаб проблемы у взрослых иллюстрирует исследование, охватившее более 290 000 пациентов ОРИТ Австралии и Новой Зеландии за 2000–2022 гг.: сепсис развивается у 12–27% пациентов с гематологическими опухолями уже в течение первого года после установления диагноза [11]. При этом госпитальная летальность среди них ощутимо выше, чем у пациентов без онкогематологического анамнеза (31,2% против 17,0%; в условиях ОРИТ – 20,5% против 11,3%), хотя за два десятилетия наблюдения она заметно снизилась – с 55,6% в 2000 г. до 23,1% в 2021 г. [11]. Схожий диапазон подтверждает метаанализ, объединивший данные о критических онкологических пациентах с сепсисом: летальность в ОРИТ составила 48%, госпитальная – 62%, а 28–30-дневная – 50% [12]. Более высокие показатели у пациентов с гематологическими опухолями, осложненными нозокомиальными инфекциями: общая летальность в ОРИТ у них достигает 66%, причем именно сепсис демонстрирует наивысшее отношение риска (7,38) среди всех изученных предикторов неблагоприятного исхода [13]. В еще одном мультицентровом исследовании, включавшем детей с онкологической патологией и сепсисом, поступивших в детское ОРИТ (критерии Phoenix), 90-дневная летальность составила 19,3% [14]. Австрийское одноцентровое исследование определило летальность детей с онкогематологической патологией, поступивших в детское ОРИТ, на уровне 18,0% (возрастая до 25,4% при экстренной госпитализации), а среди независимых предикторов неблагоприятного исхода авторы называют тяжелую нейтропению при поступлении и потребность в инвазивной вентиляции легких [15]. Наконец, сравнительное когортное исследование детей с септическим шоком показало, что при наличии злокачественного новообразования достоверно чаще выявляются грамотрицательные и грибковые возбудители, а госпитализация оказывается почти вдвое дольше (21 против 11 суток; $p < 0,001$), чем у детей без онкологической патологии [16].

Этиологическая структура возбудителей сепсиса у онкогематологических пациентов также имеет свои особенности вне зависимости от возраста, хотя проявляются они по-разному у взрослых и детей. У взрослых пациентов с фебрильной нейтропенией на фоне гемобластозов и трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, по данным многоцентрового американского исследования, ведущими возбудителями

остаются представители Enterobacterales (*E. coli*, *K. pneumoniae*), *P. aeruginosa*, а также коагулазонегативные стафилококки и *S. aureus* [17]; сходную картину подтверждают и обновленные европейские рекомендации AGIHO (2024/2025 гг.), согласно которым доминируют Enterobacterales (*E. coli* – 22%, *Klebsiella* spp. – 9%) и *P. aeruginosa* (7%), а среди грамположительных возбудителей лидируют *Streptococcus viridans* group (24%) и *S. aureus* (8%) [18]. У детей с онкогематологической патологией соотношение зачастую обратное: одноцентровое китайское исследование, включившее 145 пациентов и 202 эпизода бактериемии за 2020–2023 гг., зафиксировало преобладание грамположительной флоры (58,4%) – в первую очередь коагулазонегативных стафилококков (*Staphylococcus epidermidis* – 19,8%, *S. hominis* – 16,3%), тогда как на грамотрицательные микроорганизмы (главным образом *E. coli* и *K. pneumoniae*) пришлось 41% изолятов, а на грибовые – не более 0,5%; при этом наибольшее число эпизодов регистрировалось в фазу индукции химиотерапии на фоне выраженной нейтропении [19].

Однако наиболее существенной характеристикой сепсиса у онкогематологических пациентов остается нарастающий уровень антибиотикорезистентности возбудителей. Десятилетнее катарское исследование фебрильной нейтропении у взрослых гематологических пациентов (2009–2019 гг.) выявило, что среди грамотрицательных изолятов семейства Enterobacteriaceae 41% продуцировали БЛРС, а 18% оказались карбапенемрезистентными или полирезистентными; летальность от бактериемии при этом достигала 23% [20]. Еще более выраженная резистентность описана в исследовании бактериемий у пациентов с гематолимфоидными новообразованиями: 38,2% грамотрицательных изолятов были устойчивы к карбапенемам, 15,8% штаммов *S. aureus* представляли собой MRSA, а 5,3% энтерококков – VRE, при этом общая летальность составила 32,6%, но у носителей полирезистентных возбудителей возрастала до 42,5% против 11,2% при чувствительных штаммах [21]. Тревожную динамику фиксирует и корейское исследование: доля полирезистентных возбудителей (MDRO) в структуре бактериемий выросла с 10,3% в 2003–2007 гг. до 39,7% в 2018–2022 гг., причем наивысшая 30-дневная летальность отмечалась при карбапенемрезистентных грамотрицательных бактериях (61,9%), несколько ниже – при VRE (50,0%), MRSA (45,5%) и БЛРС-продуцирующих энтеробактериях (26,1%) [22]. Систематический обзор фебрильной нейтропении, охвативший 2864 пациента из 9 стран Ближнего Востока и Северной Африки, подтвердил, что именно антимикробная резистентность выступает ключевым фактором летальности (до 12,5%) и существенно осложняет выбор эмпирической терапии [23]. Схожая тенденция наблюдается в детской популяции: среди детей с гематологическими злокачественными новообразованиями и грамотрицательными бактериемиями частота нечувствительности к фторхинолонам достигает 31,1%, что ассоциировано с повышением 30-дневной общей и сепсис-ассоциированной летальности (скорректированное отношение рисков 2,62 и 2,60 соответственно) [24]. Растет и клиническое значение инвазивного кандидоза: у детей с гематологическими злокачественными новообразованиями его частота составляет 29 случаев на 1000 пациентов с лейкозами или лимфомами, наиболее частым возбудителем выступает *Candida tropicalis* (30% случаев), а 12-недельная летальность достигает 16,9% [25].

Принципиальное значение в этих условиях приобретает именно локальный, а не общегоспитальный характер мониторинга резистентности. Установлено, что

общегоспитальные антибиотикограммы не отражают истинной эпидемиологической картины у гематологических и онкогематологических пациентов: при сопоставлении данных стационара в целом и специализированного гематологического/онкологического отделения обнаружена значимо более высокая резистентность *E. coli*, *K. pneumoniae* и *Enterococcus* spp. именно у иммунокомпрометированных пациентов, что обосновывает необходимость обособленных протоколов антимикробного управления для пациентов с нейтропенией [26]. Данный подход находит прямое подтверждение и в обновленных международных рекомендациях Surviving Sepsis Campaign 2026 г. по ведению сепсиса и септического шока у взрослых: эмпирическую терапию, нацеленную на конкретный полирезистентный возбудитель, рекомендуется назначать лишь пациентам с высоким риском его выявления – при наличии колонизации или предшествующей инфекции данным возбудителем, длительном применении антибактериальных препаратов широкого спектра действия либо продолжительной госпитализации в отделении с высокой распространенностью такого возбудителя, – тогда как при низком риске подобное расширение спектра терапии не рекомендуется [8].

Крупнейшее российское многоцентровое исследование инфекций в ОРИТ (РИОРИТа-II, 1274 пациента, 111 отделений, 67 стационаров, 25 городов) выявило признаки инфекции у 70,3% пациентов ОРИТ (73% из них – нозокомиальные), летальность среди которых достигла 24,7%, а этиологическая структура отражала широкое распространение поли- и экстремально резистентных грамотрицательных микроорганизмов [27]. По данным ретроспективного анализа пациентов с верифицированным сепсисом, длительно находившихся в ОРИТ в 2017–2024 гг., ведущими возбудителями оставались *K. pneumoniae* и *P. aeruginosa*, причем устойчивость к цефтазидиму/авибактаму возросла с 37% в 2022 г. до 87% в 2024 г., а интегральный индекс лекарственной устойчивости составил 32,6–41,2% [28]. Определенную роль в мониторинге резистентности играют и национальные системы наблюдения, в частности веб-платформа AMRmap, однако они не способны заменить локальный мониторинг на уровне конкретного отделения – слишком выражена гетерогенность эпидемиологической ситуации между разными стационарами [29].

Таким образом, онкогематологические пациенты с сепсисом в ОРИТ вне зависимости от возраста образуют группу с существенно повышенным риском инфицирования полирезистентными возбудителями, своеобразной этиологической структурой и стабильно высокой атрибутивной летальностью. Невозможность экстраполяции общегоспитальных антибиотикограмм на данную популяцию, а также выраженные различия в этиологии и профиле резистентности возбудителей у детей и взрослых делают необходимым локальный, регулярно обновляемый мониторинг антибиотикорезистентности в условиях профильного ОРИТ – как основу для выбора рациональной стартовой эмпирической терапии в обеих возрастных группах. Именно это определяет актуальность настоящего исследования.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определить этиологическую структуру и оценить уровень антибиотикорезистентности возбудителей сепсиса у пациентов в отделении реанимации и интенсивной терапии с сопутствующей онкогематологической патологией.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования включал проспективный анализ данных пациентов с сепсисом, проходивших лечение в отделении реанимации и интенсивной терапии ГУ «РНПЦ ДОГИ» в период с 2022 по 2025 год. Диагноз «сепсис» устанавливался согласно критериям Sepsis-3 на основе оценки органной дисфункции по шкале SOFA (от англ. Sequential Organ Failure Assessment) для пациентов старше 18 лет и шкале pSOFA (от англ. Pediatric Sequential Organ Failure Assessment) для пациентов младше 18 лет. Идентификацию микроорганизмов и определение их антибиотикочувствительности выполняли с использованием автоматического бактериологического анализатора Vitek 2 (bioMérieux, Франция), а также автоматической системы культивирования крови и других стерильных биологических жидкостей BacT/ALERT 3D (bioMérieux, Франция). Определение минимальной подавляющей концентрации (МПК) колистина в диапазоне от 0,25 до 16 мг/л проводили с помощью коммерческого набора ComASP Colistin (Liofilchem, Италия). Интерпретацию результатов чувствительности осуществляли в соответствии с рекомендациями Европейского комитета по тестированию чувствительности к антимикробным препаратам (EUCAST) версии 2025 года, а для тигециклина – согласно критериям Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI) версии 2023 года.

Анализ и визуализация данных по антибиотикорезистентности проводились с использованием онлайн-платформы AMRcloud [30].

В окончательный анализ были включены только уникальные изоляты микроорганизмов, выделенные от пациентов. Дубликаты (повторные изоляты одного и того же микроорганизма с идентичными фенотипическими/генотипическими характеристиками от одного пациента в течение одного эпизода инфекции) были исключены.

Выявление генов резистентности *K. pneumoniae* в препаратах ДНК, полученных из бактериальных культур, – методом ПЦР-РВ с анализом кривых плавления. Для экстракции ДНК использовался коммерческий набор NucleoSpin DNA Soil (Macherey-Nagel, Германия). Амплификация искоемых последовательностей посредством ПЦР-РВ была выполнена с использованием реагентов ArtMix Color ДНК-полимеразы (АртБиоТех, Республика Беларусь) на термоциклере CFX96 (Bio-Rad, США). Для *A. baumannii* наличие генов приобретенных карбапенемаз класса D (групп ОХА-23, ОХА-24/40, ОХА-51), а также карбапенемаз класса В (металло-β-лактамаз (МБЛ) групп VIM, IMP и NDM) идентифицировали методом ПЦР в режиме реального времени с использованием коммерческих наборов «Бак Резиста GLA, GLA Van/Мес» на базе ГУ «Минский городской центр гигиены и эпидемиологии».

Общее количество пролеченных пациентов с инфекционными осложнениями в ОРИТ за период с января 2022 по декабрь 2025 г. – 147 пациентов с суммарным количеством 179 случаев сепсиса: 124 (84,4%) пациента имели по 1 эпизоду сепсиса, а среди 23 (15,6%) пациентов были зарегистрированы два и более эпизода сепсиса.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Общая частота развития сепсиса среди пациентов, потребовавших перевода в ОРИТ, от общего количества пролеченных пациентов в центре за четырехлетний период наблюдения составила 8,7 на 1000 пролеченных пациентов. Общее количество пролеченных пациентов в ОРИТ за период с 2022 по 2025 г. составило 1668, из них за 2022 г. – 405 пациентов, за 2023 г. – 406, за 2024 г. – 424 и за 2025 г. – 433 пациента.



Таблица 1
Эпидемиологическая характеристика частоты развития сепсиса, септического шока и развития неблагоприятного исхода
Table 1
Epidemiology of the incidence of sepsis, septic shock and adverse outcome

	2022 г.	2023 г.	2024 г.	2025 г.	Всего
Кол-во пролеченных пациентов в центре, n	5050	4945	4998	5548	20 541
Кол-во пролеченных пациентов в ОРИТ, n	405	406	424	433	1668
Кол-во случаев сепсиса среди пролеченных в ОРИТ, n	41	61	34	43	179
Процент случаев сепсиса в ОРИТ от общего кол-ва пролеченных в центре, %	8,1	12,3	6,8	7,8	8,7
Процент эпизодов с сепсисом в ОРИТ	10,1%	15,0%	8,0%	9,9%	10,7%
Частота развития септического шока	22 (53,7%)	32 (52,5%)	18 (52,9%)	22 (51,2%)	94 (52,5%)
Адекватная эмпирическая АМТ	29 (70,7%)	49 (80,3%)	29 (85,3%)	39 (90,7%)	146 (81,6%)
7-дневная летальность	9 (22,0%)	16 (26,2%)	4 (11,8%)	6 (14,0%)	35 (19,6%)
28-дневная летальность	14 (34,1%)	20 (32,8%)	7 (20,6%)	16 (37,2%)	57 (31,8%)
90-дневная летальность	14 (34,1%)	23 (37,7%)	12 (35,3%)	18 (41,9%)	67 (37,4%)

Общее количество случаев сепсиса составило 179 за четырехлетний период исследования (табл. 1).

Медиана продолжительности пребывания в ОРИТ среди пациентов с сепсисом составила 7,0 [3,0; 14,0] дня. Частота развития септического шока – 94 (52,5%) случая. Развитие 7-дневной летальности – 35 случаев (19,6%), 28-дневной летальности – 57 (31,8%) случаев и 90-дневная летальность – 67 (37,4%) случаев. Общая частота адекватно проводимой эмпирической терапии составила 146 (81,6%) случаев, при этом существует тенденция к росту адекватно назначаемой эмпирической АМТ в динамике (70,7% в 2022 г. против 90,7% в 2025 г.).

Установить этиологический агент сепсиса удалось в 167 (93,3%) случаях. В 12 (6,7%) случаях установить этиологию сепсиса не представилось возможным (стерильны все локусы). Положительная гемокультура была выявлена в 77 случаях, что составило 43,0%. Монокультура была выделена в 86 (48,0%) из 179 случаев сепсиса. Два возбудителя были выделены в 38 (21,2%) случаях, три возбудителя в 25 (14,0%) случаях, четыре возбудителя в 12 (6,7%) случаях, пять возбудителей были выделены в 6 (3,4%) случаях. Общее количество изолятов, выделенных от пациентов, составило 315.

Анализ этиологии возбудителей сепсиса показал, что ведущими возбудителями являются грамотрицательные бактерии – 177 (55,9%), среди которых на представителей порядка Enterobacterales приходится 92 (29,2%) случая. Далее следуют неферментирующие грамотрицательные бактерии (НГОБ) – 76 (24,1%) и Enterococcus spp. – 42 (13,3%). Среди энтеробактерий лидирующее место занимают Klebsiella pneumoniae – 53 (16,8%) и Escherichia coli – 19 (6,0%); в то время как среди НГОБ лидирующие позиции у Pseudomonas aeruginosa – 30 (9,5%), Acinetobacter baumannii – 26 (8,3%) и Stenotrophomonas maltophilia – 11 (3,5%). Более детальное представление этиологии возбудителей указано в табл. 2.

Среди исследуемой выборки отмечается явное преобладание грибковой этиологии у онкогематологических пациентов в сравнении с исследованием РИОРИТа-2 (17,1% против 4,9%; $RR=3,04$; 95% ДИ 2,08–4,4; $\chi^2=34,7$, $p<0,001$). При сравнении

Таблица 2
Сравнительная структура микроорганизмов, выделенных в ОРИТ от пациентов с сепсисом за четырехлетний период наблюдения относительно данных исследования РИОРита-2
Table 2
Comparison of the structure of microorganisms isolated in the intensive care unit from patients with sepsis over a four-year observation period with data from the RIORIT-2 study

Микроорганизмы	Частота встречаемости в ГУ «РНПЦ ДОГИ», n=315 (100%)	РИОРита-2, n=862 (100%)
Грамотрицательные	176 (55,9%)	581 (67,4%)
K. pneumoniae	53 (16,8%)	230 (26,7%)
P. aeruginosa	30 (9,5%)	86 (10,0%)
A. baumannii	26 (8,3%)	132 (15,3%)
E. coli	19 (6,0%)	49 (5,7%)
E. cloacae	12 (3,8%)	н/д
S. maltophilia	11 (3,5%)	н/д
P. mirabilis	5 (1,6%)	33 (3,8%)
S. paucimobilis	4 (1,3%)	н/д
B. cepacia	3 (1,0%)	н/д
K. oxytoca	3 (1,0%)	н/д
Прочие	10 (3,1%)	51 (5,9%)
Грамположительные	85 (27,0%)	200 (23,3%)
E. faecium	31 (9,8%)	24 (2,8%)
CoNS	27 (8,6%)	42 (4,9%)
E. faecalis	11 (3,5%)	29 (3,4%)
Clostridioides difficile	7 (2,2%)	н/д
S. aureus	5 (1,6%)	60 (7,0%)
Прочие	4 (1,3%)	40 (4,6%)
Грибы	54 (17,1%)	43 (4,9%)
Дрожжевые	41 (13,0%)	н/д
C. albicans	8 (2,5%)	н/д
C. glabrata	7 (2,2%)	н/д
C. parapsilosis	6 (1,9%)	н/д
C. tropicalis	5 (1,6%)	н/д
S. cerevisiae	4 (1,3%)	н/д
C. guilliermondii	3 (1,0%)	н/д
C. auris	2 (0,6%)	н/д
C. lusitaniae	2 (0,6%)	н/д
Прочие	4 (1,3%)	3 (0,3%)
Плесневые	13 (4,1%)	н/д
Rhizopus /Mucor	5 (1,6%)	н/д
Aspergillus spp.	5 (1,6%)	н/д
Fusarium spp.	2 (0,6%)	н/д
Scedosporium apiospermum	1 (0,3%)	н/д
Вирусы	н/д	5 (0,6%)
SARS-CoV-2	н/д	5 (0,6%)
Микроорганизм не указан	н/д	33 (3,8%)

Примечание: н/д – нет данных.



данных по частоте грамотрицательных возбудителей и грамположительных между двумя исследованиями статистических значимых отличий не наблюдалось ($p>0,05$).

Анализ этиологической структуры сепсиса у онкогематологических пациентов за 2022–2025 гг. (315 изолятов) выявил статистически значимое изменение долевого распределения возбудителей по годам. Тренд-анализ методом линейно-линейной ассоциации выявил две закономерности: устойчивое снижение доли *Acinetobacter baumannii* – с 9,5% в 2022 г. до 0,0% в 2025 г. ($M^2=4,88$, $p=0,027$) – и устойчивый рост доли *Enterococcus faecium* – с 7,3% до 17,2% ($M^2=6,50$, $p=0,011$). Тенденции к росту доли CoNS и снижению доли дрожжевой этиологии не достигли строгой значимости ($p=0,078$ и $p=0,070$ соответственно), а динамика *Klebsiella pneumoniae* носила нелинейный характер с транзиторным подъемом в 2023–2024 гг.; для *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* и плесневых грибов значимых изменений не выявлено. Ниже представлен анализ преобладающих изолятов, выделенных от пациентов по годам (табл. 3).

Анализ устойчивости ведущих возбудителей, выделенных от пациентов за период наблюдения (2022–2025 гг.), представлен в табл. 4–6.

Совокупный анализ данных, представленных в табл. 4–6, демонстрирует выраженное снижение чувствительности ведущих грамотрицательных возбудителей сепсиса к большинству групп антибактериальных препаратов. Чувствительность всех выделенных штаммов *K. pneumoniae* к цефтазидиму/авибактаму оказалась 47,2% и указывает на широкое распространение карбапенемазной продукции в данной популяции пациентов (табл. 4). Для *K. pneumoniae* также отмечена высокая частота устойчивости к карбапенемам (имипенем, меропенем – 81,1%) и практически полная резистентность к фторхинолонам (более 90%). *A. baumannii* продемонстрировал еще более выраженный профиль устойчивости (табл. 5), включая крайне низкую чувствительность к карбапенемам и сохранение активности лишь единичных препаратов резерва, тогда как *P. aeruginosa* характеризовался более гетерогенным, но

Таблица 3
Структура основных возбудителей по годам
Table 3
Structure of the main pathogens by year

Микроорганизм	2022 г.	2023 г.	2024 г.	2025 г.	r	M ²	p	Тенденция
<i>K. pneumoniae</i>	10 (10,5%)	25 (21,6%)	12 (26,1%)	6 (10,3%)	+0,02	0,17	0,68	н/з
<i>A. baumannii</i>	9 (9,5%)	14 (12,1%)	3 (6,5%)	0 (0,0%)	–0,12	4,88	0,027	Снижение
<i>P. aeruginosa</i>	10 (10,5%)	9 (7,8%)	5 (10,9%)	6 (10,3%)	+0,01	0,02	0,9	н/з
<i>S. aureus</i>	0 (0,0%)	3 (2,6%)	1 (2,2%)	1 (1,7%)	+0,05	0,68	0,41	н/з
CoNS	6 (6,3%)	9 (7,8%)	3 (6,5%)	9 (15,5%)	+0,1	3,1	0,08	н/з
<i>E. faecium</i>	7 (7,4%)	6 (5,2%)	8 (17,4%)	10 (17,2%)	+0,15	6,6	0,01	Рост
Дрожжи (<i>Candida</i> spp. и др.)	14 (14,7%)	19 (16,4%)	5 (10,9%)	3 (5,2%)	–0,1	3,3	0,07	н/з
Плесень (<i>Aspergillus</i> , <i>Fusarium</i> , <i>Mucor</i> и др.)	7 (7,4%)	2 (1,7%)	2 (4,3%)	2 (3,4%)	–0,06	0,97	0,325	н/з
Всего изолятов за год (все виды)	95	116	46	58	–	–	–	–

Примечание: н/з – нет значимости.

Таблица 4
Чувствительность *K. pneumoniae*
Table 4
Sensitivity of *K. pneumoniae*

Антибиотик	S, n (%)	I, n (%)	R, n (%)	МПК ₅₀	МПК ₉₀
Цефидерокол, n=16	12 (75,0%)	0 (0,0%)	4 (25,0%)	2	4
Колистин, n=53	35 (66,0%)	0 (0,0%)	18 (34,0%)	0,5	8
Цефтазидим/авибактам, n=53	28 (52,8%)	0 (0,0%)	25 (47,2%)	4/2	>16/4
Фосфомицин*, n=53	26 (49,1%)	0 (0,0%)	27 (50,9%)	64	≥128
Гентамицин, n=53	18 (34,0%)	0 (0,0%)	35 (66,0%)	≥16	≥32
Амикацин, n=53	17 (32,1%)	4 (7,5%)	32 (60,4%)	32	128
Тигециклин, n=53	13 (24,5%)	12 (22,6%)	28 (52,8%)	4	≥4
Имипенем, n=53	10 (18,9%)	0 (0,0%)	43 (81,1%)	16	≥32
Меропенем, n=53	8 (15,1%)	2 (3,8%)	43 (81,1%)	16	≥32
Азтреонам, n=53	3 (5,7%)	0 (0,0%)	50 (94,3%)	128	>128
Ципрофлоксацин, n=53	2 (3,8%)	0 (0,0%)	51 (96,2%)	2	≥8
Левифлоксацин, n=53	0 (0,0%)	4 (7,5%)	49 (92,5%)	8	>16
Цефтазидим, n=53	0 (0,0%)	1 (1,9%)	52 (98,1%)	>32	>64
Цефепим, n=53	0 (0,0%)	0 (0,0%)	53 (100,0%)	32	>64

Примечание: * для *K. pneumoniae* отсутствуют критерии EUCAST по чувствительности к фосфомицину. В данном исследовании экстраполированы критерии для Enterobacterales: S ≤32 мг/л, R >32 мг/л.

также в целом высоким уровнем резистентности (табл. 6). Полученные данные свидетельствуют о критическом сужении спектра эффективной эмпирической терапии сепсиса у онкогематологических пациентов ОРИТ и обосновывают необходимость регулярного локального микробиологического мониторинга.

Оценка множественной лекарственной устойчивости изолятов *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* и *Pseudomonas aeruginosa* проводилась в соответствии с международными согласованными критериями MDR (от англ. multidrug-resistant), XDR (от англ. extensively drug-resistant) и PDR (от англ. pandrug-resistant), предложенными Magiorakos et al. (2012). Категориальная интерпретация

Таблица 5
Чувствительность *A. baumannii*
Table 5
Sensitivity of *A. baumannii*

Антибиотик	S, n (%)	I, n (%)	R, n (%)	МПК ₅₀	МПК ₉₀
Цефидерокол, n=11	11 (100,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1	2
Колистин, n=26	19 (73,1%)	0 (0,0%)	7 (26,9%)	0,5	8
Левифлоксацин, n=26	6 (23,1%)	0 (0,0%)	20 (76,9%)	16	>16
Гентамицин, n=26	6 (23,1%)	0 (0,0%)	20 (76,9%)	16	32
Имипенем, n=26	5 (19,2%)	0 (0,0%)	21 (80,8%)	32	>32
Тигециклин, n=24	4 (16,7%)	7 (29,2%)	13 (54,2%)	4	8
Амикацин, n=26	4 (15,4%)	3 (11,5%)	19 (73,1%)	32	64
Меропенем, n=26	4 (15,4%)	2 (7,7%)	20 (76,9%)	32	>32
Ципрофлоксацин, n=26	3 (11,5%)	1 (3,8%)	22 (84,6%)	8	>8
Цефепим, n=25	0 (0,0%)	0 (0,0%)	25 (100,0%)	32	>32



Таблица 6
Чувствительность *P. aeruginosa*
Table 6
Susceptibility of *P. aeruginosa*

Антибиотик	S, n (%)	I, n (%)	R, n (%)	МПК ₅₀	МПК ₉₀
Колистин, n=30	30 (100,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0,5	2
Гентамицин, n=30	19 (63,3%)	0 (0,0%)	11 (36,7%)	2	32
Амикацин, n=30	17 (56,7%)	1 (3,3%)	12 (40,0%)	4	64
Ципрофлоксацин, n=30	12 (40,0%)	3 (10,0%)	15 (50,0%)	0,5	8
Левифлоксацин, n=30	12 (40,0%)	3 (10,0%)	15 (50,0%)	1	16
Цефепим, n=30	12 (40,0%)	3 (10,0%)	15 (50,0%)	8	32
Цефтазидим, n=30	11 (36,7%)	2 (6,7%)	17 (56,7%)	8	32
Пиперациллин/тазобактам, n=30	11 (36,7%)	5 (16,7%)	14 (46,6%)	8	128
Меропенем, n=30	10 (33,3%)	7 (23,3%)	13 (43,3%)	8	32
Имипенем, n=30	8 (26,7%)	1 (3,3%)	21 (70,0%)	16	32

чувствительности к фосфомицину у *P. aeruginosa* в лабораторной практике обычно основана на экстраполированных критериях CLSI для *E. coli*, что признается методологически необоснованным. С учетом этих ограничений фосфомицин был исключен из панели категорий при расчете MDR/XDR/PDR для *P. aeruginosa*, тогда как для *K. pneumoniae*, для которой breakpoints Enterobacterales (*E. coli*) валидны, категория фосфоновых кислот сохранена. Изолят классифицировался как MDR при нечувствительности (резистентность или промежуточная категория) хотя бы к одному препарату в трех и более категориях антимикробных средств; как XDR – при сохранении чувствительности не более чем к двум категориям; как PDR – при резистентности ко всем протестированным категориям. При оценке лекарственной устойчивости из анализа был исключен цефидерокол, ввиду отсутствия данных по чувствительности для всех исследуемых изолятов *K. pneumoniae* и *A. baumannii*. Среди изолятов *K. pneumoniae* (n=53) преобладали фенотипы XDR – 27 (50,9%) и PDR – 11 (20,8%);

Таблица 7
Распределение фенотипов MDR/XDR/PDR среди грамотрицательных возбудителей, n (%)
Table 7
Distribution of MDR/XDR/PDR phenotypes among gram-negative pathogens, n (%)

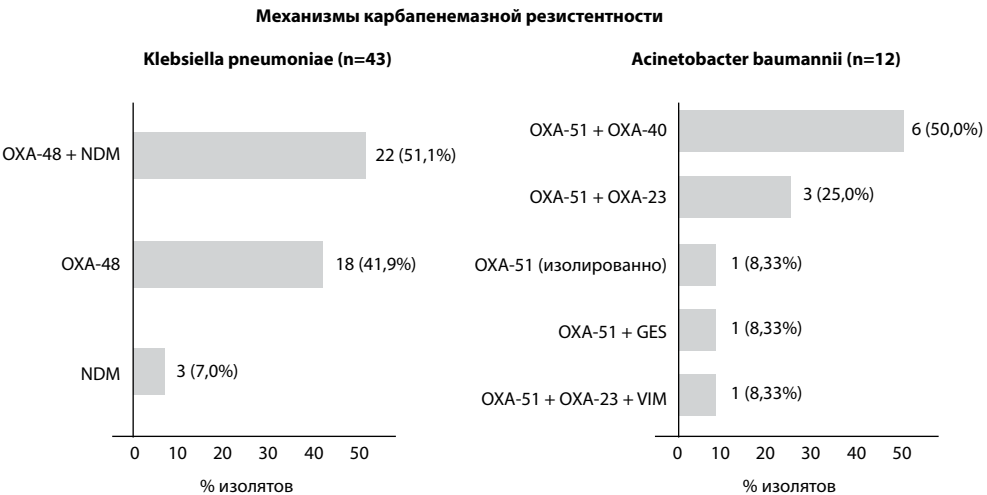
Возбудитель	Фенотип	Частота
K. pneumoniae (n=53), 10 категорий (полимиксины, фторхинолоны, фосфо- новые кислоты, карбапенемы, аминогликозиды, тигециклин, монобактамы, пенициллины + ИБЛ, ингибиторы фолатного пути, цефалоспорины)	PDR	11 (20,8%)
	XDR	27 (50,9%)
	MDR	15 (28,3%)
	non-MDR	0 (0,0%)
A. baumannii (n=26), 8 категорий (полимиксины, фторхинолоны, ингибиторы фолатного пути, карбапенемы, аминогликозиды, тигециклин, пеницилли- ны + ИБЛ)	PDR	7 (26,9%)
	XDR	15 (57,7%)
	MDR	1 (3,9%)
	non-MDR	3 (11,5%)
P. aeruginosa (n=30), 6 категорий (полимиксины, фторхинолоны, карбапене- мы, аминогликозиды, цефалоспорины, пенициллины + ИБЛ)	PDR	0 (0,0%)
	XDR	17 (56,7%)
	MDR	1 (3,3%)
	non-MDR	12 (40,0%)

MDR-фенотип выявлен у 15 (28,3%), non-MDR не обнаружено (0,0%). Среди изолятов *A. baumannii* (n=26) выявлено 7 (26,9%) PDR, 15 (57,7%) XDR, 1 (3,9%) MDR и 3 (11,5%) non-MDR. Среди изолятов *P. aeruginosa* (n=30) PDR-фенотип не выявлен (0,0%); XDR составил 17 (56,7%), MDR – 1 (3,3%), non-MDR – 12 (40,0%).

Таким образом, суммарная доля изолятов с фенотипом XDR или PDR (без учета цефидерокола) составила 71,7% для *K. pneumoniae*, 84,6% для *A. baumannii* и 56,7% для *P. aeruginosa*.

Для 43 карбапенемрезистентных изолятов *K. pneumoniae* и 12 карбапенемрезистентных *A. baumannii* было проведено определение генов резистентности к карбапенемам. Для *K. pneumoniae* детектировались KPC, OXA-48, IMP, VIM, NDM, а для *A. baumannii* детектировались OXA-23, OXA-40, OXA-51, IMP, VIM, NDM, GES (см. рисунок).

Молекулярно-генетическое типирование карбапенемрезистентных изолятов *K. pneumoniae* (n=43) выявило, что наиболее распространенным механизмом резистентности являлась сочетанная продукция карбапенемаз OXA-48 и NDM – 51,1% (22/43) изолятов, тогда как изолированная продукция OXA-48 обнаружена у 41,9% (18/43), а изолированная продукция NDM – у 7,0% (3/43) штаммов. Таким образом, у большинства карбапенемрезистентных *K. pneumoniae* реализуется не изолированный, а сочетанный механизм карбапенемазной резистентности, что согласуется с описанной тенденцией к распространению полирезистентных клонов, устойчивых к большинству бета-лактамов антибиотиков, включая ингибитор-защищенные комбинации. Среди карбапенемрезистентных изолятов *A. baumannii* (n=12) преобладало сочетание OXA-51 с приобретенными карбапенемазами: OXA-51+OXA-40 выявлено у 50,0% (6/12), OXA-51+OXA-23 – у 25,0% (3/12) изолятов; изолированная продукция OXA-51, а также сочетания OXA-51+GES и OXA-51+OXA-23+VIM встречались реже – по 8,33% (1/12) каждое. При интерпретации этих данных необходимо учитывать, что OXA-51 представляет собой видоспецифичную хромосомную карбапенемазу,



Продукция карбапенемаз среди изолятов *K. pneumoniae* и *A. baumannii*
Carbapenemase production among *K. pneumoniae* and *A. baumannii* isolates



изначально присущую всем изолятам *A. baumannii*, гидролитическая активность которой в отношении карбапенемов исходно низка; само по себе обнаружение этого фермента не всегда сопровождается фенотипической устойчивостью к карбапенемам и приобретает клиническое значение преимущественно при гиперэкспрессии гена, например вследствие встраивания инсерционной последовательности IS_{Aba1} [31]. Полученное распределение подчеркивает многообразие циркулирующих генетических детерминант карбапенемазной устойчивости и создает дополнительные сложности при выборе рациональной антибактериальной терапии.

Анализ антибиотикорезистентности среди лидирующих грамположительных возбудителей показал следующее: VRE (ванкомицинрезистентный *E. faecium*) – 63,3% резистентности, при этом линезолид остается почти универсально эффективным (96,7% S) как препарат выбора при VRE. Тейкопланин в отношении *E. faecium* показывает частичную кросс-резистентность с ванкомицином (46,7% R), что ожидаемо при VanA-фенотипе. MRCoNS – 95,7% метициллинрезистентности, однако в отношении данного возбудителя ванкомицин полностью сохраняет активность (100% S). MRSA встречается среди 2 из 5 протестированных изолятов *S. aureus*. Однако данные результаты в отношении золотистого стафилококка следует интерпретировать с осторожностью ввиду малой выборки (n=5) (табл. 8–10).

Таблица 8
Чувствительность *E. faecium*
Table 8
Sensitivity of *E. faecium*

Антибиотик	S, n (%)	I, n (%)	R, n (%)
Линезолид, n=30	29 (96,7%)	0 (0,0%)	1 (3,3%)
Тейкопланин, n=30	16 (53,3%)	0 (0,0%)	14 (46,7%)
Ванкомицин, n=30	11 (36,7%)	0 (0,0%)	19 (63,3%)

Таблица 9
Чувствительность CoNS
Table 9
Sensitivity of CoNS

Антибиотик	S, n (%)	I, n (%)	R, n (%)
Ванкомицин, n=27	27 (100,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Тейкопланин, n=27	25 (92,6%)	0 (0,0%)	2 (7,4%)
Линезолид, n=27	21 (77,8%)	0 (0,0%)	6 (22,2%)
Оксациллин, n=27	1 (4,3%)	0 (0,0%)	22 (95,7%)

Таблица 10
Чувствительность *S. aureus*
Table 10
Sensitivity of *S. aureus*

Антибиотик	S, n (%)	I, n (%)	R, n (%)
Ванкомицин, n=5	5 (100,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Тейкопланин, n=5	5 (100,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Линезолид, n=5	5 (100,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Оксациллин, n=5	3 (60,0%)	0 (0,0%)	2 (40,0%)

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

За период 2022–2025 гг. пациенты с сепсисом составили 10,7% от общего количества пролеченных пациентов в ОРИТ специализированного онкогематологического центра (8,7% от общего числа пролеченных в центре пациентов), септический шок развился в 52,5% случаев с летальностью 19,6%, 31,8% и 37,4% на 7-е, 28-е и 90-е сутки соответственно. В этиологической структуре инфекционных осложнений преобладали грамотрицательные микроорганизмы (55,9%), среди которых доминировали представители порядка *Enterobacterales* (29,2%) с ведущей ролью *Klebsiella pneumoniae* (57,6% всех энтеробактерий), что в целом согласуется с данными многоцентрового исследования РИОРИТА-2 [27], несмотря на то, что структура возбудителей у онкогематологических пациентов ОРИТ имеет свои особенности. В частности, доля грибковых возбудителей в нашей когорте оказалась значимо выше, чем в общей популяции ОРИТ по данным РИОРИТА-2 (17,1% против 4,9%; $RR=3,04$; 95% ДИ 2,08–4,4; $p<0,001$), что закономерно для пациентов с онкогематологической патологией и обусловлено выраженной и длительной иммуносупрессией, характерной для данной категории пациентов [25]. При анализе динамики этиологической структуры по годам отмечено статистически значимое снижение доли *A. baumannii* ($p=0,027$) на фоне роста доли *E. faecium* ($p=0,011$), что отражает продолжающуюся трансформацию локального этиологического пейзажа и согласуется с описанной в литературе тенденцией к нарастанию резистентности возбудителей у онкогематологических пациентов [28].

Оценка антибиотикорезистентности выявила критически высокий уровень устойчивости ведущих грамотрицательных возбудителей: резистентность *K. pneumoniae* к фосфомицину – 50,9%, к цефтазидиму/авибактаму составила 47,2%, а к колистину – 34,0%; резистентность *A. baumannii* к колистину – 26,9%. При этом доля изолятов с фенотипом XDR/PDR составила 71,7% для *K. pneumoniae* и 85,2% для *A. baumannii*. Молекулярно-генетическое типирование карбапенемрезистентных изолятов *K. pneumoniae* показало преобладание сочетанной продукции карбапенемаз OXA-48+NDM (51,1%) над изолированной продукцией OXA-48 (41,9%) и NDM (7,0%), что указывает на широкое распространение полирезистентных клонов с множественными механизмами карбапенемной устойчивости и согласуется с международными данными о нарастающей роли комбинированных карбапенемазных механизмов у энтеробактерий [8, 9]. Аналогичная закономерность выявлена и у *A. baumannii* ($n=12$): в большинстве изолятов приобретенные карбапенемазы OXA-40 и OXA-23 выявлялись в сочетании с OXA-51 – у 50,0% и 25,0% штаммов соответственно, тогда как изолированная продукция OXA-51 и более редкие сочетания (OXA-51+GES, OXA-51+OXA-23+VIM) встречались лишь по 8,33% каждое, что подчеркивает многообразие циркулирующих генетических детерминант карбапенемазной устойчивости у данного возбудителя. При этом важно учитывать, что OXA-51 – видоспецифичная карбапенемаза, наличие которой не всегда обуславливает фенотипическую резистентность к карбапенемам [31].

Среди грамположительных возбудителей обращает на себя внимание высокая частота ванкомицинрезистентных *E. faecium* (63,3%) и метициллинрезистентных коагулазонегативных стафилококков (95,7%) при сохранении высокой активности линезолида и ванкомицина в отношении большинства изолятов.



Полученные результаты подтверждают целесообразность использования локальных, а не только общегоспитальных или общедоступных антибиотикограмм при выборе эмпирической терапии сепсиса у онкогематологических пациентов ОРИТ [26], а также обосновывают необходимость расширения арсенала антибактериальных препаратов, активных в отношении продуцентов металло-бета-лактамаз, в соответствии с современными рекомендациями по ведению сепсиса и септического шока [17, 18]. Регулярный локальный микробиологический мониторинг представляется необходимым условием для своевременной коррекции протоколов эмпирической антибактериальной терапии в данной когорте пациентов.

Кроме того, в рамках настоящего исследования не проводился статистический анализ связи неадекватности эмпирической антибактериальной терапии с развитием септического шока и неблагоприятного исхода – данный вопрос требует отдельного целенаправленного анализа и должен рассматриваться как перспективное направление для дальнейших исследований.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Yadgarov M., Berikashvili L., Polyakov P., et al. Risk factors for adverse sepsis outcomes in patients with prolonged ICU stay: a real-world clinical practice (retrospective study). *Annals of Critical Care*. 2026;2:122–139. doi: 10.21320/1818-474X-2026-2-122-139 (in Russian)
2. *Sepsis (in adults): clinical guidelines* [Internet]. Association of Anesthesiologists-Reanimatologists of Russia; 2024 [cited 2026 Jul 29]. Available at: <https://diseases.medelement.com/disease/сепсис-у-взрослых-кр-рф-2024/18499> (in Russian)
3. La Via L., Maniaci A., Lentini M., et al. The burden of sepsis and septic shock in the intensive care unit. *J Clin Med*. 2025;14(19):6691. doi: 10.3390/jcm14196691
4. Alizada T., Hanci V., Ozbilgin Ş., et al. Evaluation of sepsis frequency and affecting factors in postoperative intensive care unit: a prospective observational study. *Medicine (Baltimore)*. 2025;104(40):e44919. doi: 10.1097/MD.00000000000044919
5. Silva M.M.M., Oliveira-Figueiredo D.S.T., Cavalcanti A.C. Prevalence and factors associated with sepsis and septic shock in oncological patients in intensive therapy. *Rev Bras Enferm*. 2021;75(1):e20201338. doi: 10.1590/0034-7167-2020-1338
6. Kirov M., Kuzkov V., Protsenko D., et al. Septic shock in adults: guidelines of the All-Russian public organization "Federation of Anesthesiologists and Reanimatologists". *Annals of Critical Care*. 2023;4(7):7–42. doi: 10.21320/1818-474X-2023-4-7-42 (in Russian)
7. Schlapbach L.J., Watson R.S., Sorce L.R., et al. International Consensus Criteria for Pediatric Sepsis and Septic Shock. *JAMA*. 2024;331(8):665–674. doi: 10.1001/jama.2024.0179
8. Prescott H.C., Antonelli M., Alhazzani W., et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2026. *Crit Care Med*. 2026;54(4):725–812. doi: 10.1097/CCM.0000000000007075
9. Weiss S.L., Peters M.J., Oczkowski S.J.W., et al. Surviving Sepsis Campaign International Guidelines for the Management of Sepsis and Septic Shock in Children 2026. *Intensive Care Med*. 2026;52(5):937–983. doi: 10.1007/s00134-026-08360-2
10. Freund G.G., Buldakova A. Pathogenetic variants of sepsis in oncological practice. *Ural Medical Journal*. 2023;22(2):153–161. doi: 10.52420/2071-5943-2023-22-2-153-161 (in Russian)
11. MacPhail A., Dendle C., Pilcher D., et al. Sepsis mortality among patients with haematological malignancy admitted to intensive care 2000–2022: a binational cohort study. *Crit Care*. 2024;28:152. doi: 10.1186/s13054-024-04932-0
12. Brown A.R., AbuSara A.K., Cuenca J., et al. All-cause mortality in cancer patients treated for sepsis in intensive care units: a systematic review and meta-analysis. *Support Care Cancer*. 2022;30:8899–8911. doi: 10.1007/s00520-022-07392-w
13. Sarria-Santamera A., Yezhan A., Videman D., et al. Risk Factors and Outcomes in Critically Ill Patients with Hematological Malignancies Complicated by Hospital-Acquired Infections. *Medicina (Kaunas)*. 2023;59(2):214. doi: 10.3390/medicina59020214
14. Wösten-van Asperen R.W., et al. The Phoenix Sepsis Score in Pediatric Oncology Patients With Sepsis at PICU Admission: Test of Performance in a European Multicenter Cohort. *Pediatr Crit Care Med*. 2025. doi: 10.1097/PCC.0000000000003683
15. Pechlaner A., Hetzer B., Cortina G., et al. Mortality of Hemato-Oncologic Patients Admitted to a Pediatric Intensive Care Unit: A Single-Center Experience. *Front Pediatr*. 2022;10:795158. doi: 10.3389/fped.2022.795158
16. Liu C., Dang H., Huang H., et al. Comparing the clinical characteristics and outcomes of septic shock children with and without malignancies: a retrospective cohort study. *J Pediatr (Rio J)*. 2024. doi: 10.1016/j.jped.2024.06.003
17. Freifeld A., Zimmer A., Arnold C., et al. Bloodstream Infections in Hematologic Malignancy Patients With Fever and Neutropenia: Are Empirical Antibiotic Therapies in the United States Still Effective? *Open Forum Infect Dis*. 2022;9(7):ofac240. doi: 10.1093/ofid/ofac240
18. Sandherr M., Stemler J., Schalk E., et al. 2024 update of the AGIHO guideline on diagnosis and empirical treatment of fever of unknown origin (FUO) in adult neutropenic patients with solid tumours and hematological malignancies. *Lancet Reg Health Eur*. 2025;51:101214. doi: 10.1016/j.lanepe.2025.101214
19. Murshed I.A.S., Zhao L., Zhang W., et al. Bloodstream infections in pediatric hematology/oncology patients: a single-center study in Wuhan. *Front Cell Infect Microbiol*. 2024;14:1480952. doi: 10.3389/fcimb.2024.1480952
20. El Omri H., Padmanabhan R., Taha R.Y., et al. Dissecting bloodstream infections in febrile neutropenic patients with hematological malignancies, a decade-long single center retrospective observational study (2009–2019). *J Infect Public Health*. 2024;17(1):152–162. doi: 10.1016/j.jiph.2023.11.017

21. Bajpai V., Kumar A., Mandal T., et al. Prevalence of multidrug resistant bloodstream infections in patients with hematolymphoid malignancies and febrile neutropenia. *Cancer Res Stat Treat.* 2023;6(1):5–12. doi: 10.4103/crst.crst_266_22
22. Maeng C., Kim D.Y., Kim H.J., et al. Impact of multidrug resistance on outcomes in hematologic cancer patients with bacterial bloodstream infections. *Sci Rep.* 2024;14:15721. doi: 10.1038/s41598-024-66524-w
23. El Assaad N., Azzi A., Haddad F., et al. Febrile neutropenia in the Middle East and North Africa Region: trends, management, and outcomes (2000-2024)-a systematic review. *IJID Reg.* 2025;16:100682. doi: 10.1016/j.ijregi.2025.100682
24. Vasileiadi E., Elgarten C., Getz K., et al. Fluoroquinolone Susceptibility and Comparative Outcomes of Gram-negative Bloodstream Infection in Pediatric Patients with Hematologic Malignancy. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2025. doi: 10.1093/jpids/piaf091
25. Said A.M., Afridi F., Redell M.S., et al. Invasive Candidiasis in Pediatric Hematologic Malignancy: Increased Risk of Dissemination With *Candida tropicalis*. *Pediatr Infect Dis J.* 2024. doi: 10.1097/INF.0000000000004502
26. Orner E.P., Cowman K., McCort M.E., et al. Does local matter? Evaluating susceptibility variations between hospital-wide and hematology-oncology unit antibiograms. *Antimicrob Steward Healthc Epidemiol.* 2022;2(1):e93. doi: 10.1017/ash.2022.36
27. Kulabukhov V., Ambartsumyan M., Dekhnich A., et al. Prevalence of infections in intensive care units in Russia: results of the multicenter study "RIORITa-II". *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy.* 2025;27(2):124–133. (in Russian)
28. Yadgarov M., Kameneva T., Beloborodova N., et al. Microbiological profile, antibiotic resistance, and antibacterial drug use in patients with sepsis with prolonged ICU stay. *Medical alphabet.* 2025;27(39):39–47. doi: 10.33667/2078-5631-2025-27-39-47 (in Russian)
29. Kuzmenkov A., Trushin I., Vinogradova A., et al. AMRmap: An Interactive Web Platform for Analysis of Antimicrobial Resistance Surveillance Data in Russia. *Front Microbiol.* 2021;12:620002. doi: 10.3389/fmicb.2021.620002
30. Kuzmenkov A., Vinogradova A., Trushin I., Avramenko A., Edelstein M., Dekhnich A., Kozlov R. AMRcloud: a new paradigm in monitoring of antibiotic resistance. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy.* 2019;21(2):119–124. doi: 10.36488/cmacc.2019.2.119-124
31. Evans B.A., Amyes S.G.B. OXA β -lactamases. *Clin Microbiol Rev.* 2014;27(2):241–263. doi: 10.1128/CMR.00117-13



<https://doi.org/10.34883/PI.2026.15.3.018>
УДК 616. 216. 1-002-036. 82:615. 859



Щелкунов Д.С.¹ ✉, Семенов В.М.¹, Кубраков К.М.¹, Окулич В.К.¹, Лятос И.А.¹,
Матусевич Е.А.², Дмитраченко Т.И.¹

¹ Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет,
Витебск, Беларусь

² Витебская областная клиническая больница, Витебск, Беларусь

Этиологическая структура нозокомиального риносинусита у пациентов, находящихся на пролонгированной интубации

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Щелкунов Д.С. – написание и редактирование статьи, сбор и анализ литературных данных; Семенов В.М. – сбор и анализ литературных данных, редактирование статьи, окончательное одобрение варианта статьи для опубликования; Кубраков К.М., Окулич В.К. – сбор и анализ литературных данных, редактирование статьи; Лятос И.А., Матусевич Е.А., Дмитраченко Т.И. – сбор и анализ литературных данных.

Подана: 04.06.2026

Принята: 31.08.2026

Контакты: superschelk@gmail.com

Резюме

Введение. Профиль внутрибольничных микроорганизмов отличается в каждом стационаре, в связи с чем проведение мониторинга с оценкой спектра возбудителей нозокомиальных риносинуситов (НРС) может обеспечить повышение эффективности лечения внутрибольничных инфекций, сокращение сроков госпитализации пациентов и предотвращение дальнейшего роста антибиотикорезистентности.

Цель. Изучение этиологической структуры НРС и сравнение диагностической значимости молекулярно-генетических (ПЦР) и бактериологического методов выявления возбудителей НРС.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ медицинских карт стационарных пациентов отделения анестезиологии и реанимации учреждения здравоохранения «Витебская областная клиническая больница» за период с января 2022 г. по декабрь 2024 г.

Результаты. По результатам бактериологического анализа только в 14 (42,4%) из 33 посевов исследуемых аспиратов из верхнечелюстной пазухи (ВЧП) получен рост бактериальной культуры: *K. pneumoniae* – 9 (27,3%) случаев, реже *A. baumannii* – 5 (15,2%), *S. aureus* – 1 (3%), *P. aeruginosa* – 1 (3%). Исследование образцов аспиратов, полученных из ВЧП посредством ПЦР, позволило определить генетический материал бактерий у 30 из 33 обследуемых пациентов, что составило 90,9%. Были определены ДНК следующих патогенов: *K. pneumoniae* – 22 (66,7%) случая, *A. baumannii* – 16 (48,5%), *S. aureus* – 11 (33,3%), *P. aeruginosa* – 8 (24,2%), *H. influenzae* – 4 (12,1%), *E. coli*, *L. monocytogenes* и *S. pneumoniae* по 3 (9,1%) случая, *P. aeruginosa* – 2 (6,1%).

Заключение. Бактериологические исследования аспирата из ВЧП позволяют выявить возбудителей лишь в 42,4% случаев, наиболее частым из которых является *K. pneumoniae* (64,3%). В свою очередь исследование аспирата из ВЧП методом

ПЦР позволяет повысить частоту обнаружения бактериальных патогенов до 90,9%. Наиболее частыми микробными ассоциациями, состоящими из 2 патогенов, были *K. pneumoniae* и *A. baumannii*, из 3 микроорганизмов – *K. pneumoniae*, *A. baumannii* и *S. aureus*, частота встречаемости которых составила по 23,8% случаев от общего числа поликультур.

Ключевые слова: нозокомиальный риносинусит, ESCAPE, пролонгированная интубация, ПЦР, антибиотикорезистентность

Schelkunov D.¹ ✉, Semenov V.¹, Kubrakov K.¹, Okulich V.¹, Liatos I.¹, Matusevich E.², Dmitrachenko T.¹

¹ Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Belarus

² Vitebsk Regional Clinical Hospital, Vitebsk, Belarus

Etiological Structure of Nosocomial Rhinosinusitis in Patients on Prolonged Intubation

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Schelkunov D. – writing and editing the article, collecting and analyzing literature data; Semenov V. – collection and analysis of literary data, editing of the article, final approval of the version of the article for publication; Kubrakov K., Okulich V. – collection and analysis of literature data, editing of the article; Liatos I., Matusevich E., Dmitrachenko T. – collection and analysis of literature data.

Submitted: 04.06.2026

Accepted: 31.08.2026

Contacts: superschelk@gmail.com

Abstract

Introduction. The profile of hospital-acquired microorganisms varies among hospitals. Therefore, monitoring and assessing the spectrum of pathogens causing nosocomial rhinosinusitis (NRS) can improve the effectiveness of treating nosocomial infections, reduce the length of hospital stay, and prevent further growth of antibiotic resistance.

Purpose. The aim of this study was to investigate the etiological structure of NRS and compare the diagnostic value of molecular genetic (PCR) and bacteriological methods for identifying NRS pathogens.

Materials and methods. A retrospective analysis of medical records of an inpatient in the Anesthesiology and Intensive Care Unit of the Vitebsk Regional Clinical Hospital was conducted from January 2022 to December 2024.

Results. According to the results of bacteriological analysis, only in 14 (42.4%) of 33 cultures of examined aspirates from the maxillary sinus (MS) was the growth of bacterial culture obtained: *K. pneumoniae* – 9 (27.3%) cases, less often *A. baumannii* – 5 (15.2%), *S. aureus* – 1 (3%), *P. aeruginosa* – 1 (3%). The study of aspirate samples obtained from the MS by PCR made it possible to determine the genetic material of bacteria in 30 of 33 examined patients, which amounted to 90.9%. DNA of the following pathogens was identified: *K. pneumoniae* in 22 cases (66.7%), *A. baumannii* in 16 cases (48.5%), *S. aureus* in 11 cases (33.3%), *P. aeruginosa* in 8 cases (24.2%), *H. influenzae* in 4 cases (12.1%), *E. coli*, *L. monocytogenes* and *S. pneumoniae* in 3 cases each (9.1%), and *P. aeruginosa* in 2 cases (6.1%).

Conclusion. Bacteriological testing of maxillary sinus aspirates allows for the detection of pathogens in only 42.4% of cases, with *K. pneumoniae* being the most common (64.3%). In turn, the use of PCR in maxillary sinus aspirate testing increases the detection rate of bacterial pathogens to 91%. The most common microbial associations consisting of two pathogens were *K. pneumoniae* and *A. baumannii*, while the most common microbial associations of three microorganisms were *K. pneumoniae*, *A. baumannii*, and *S. aureus*, each accounting for 23.8% of the total number of polycultures.

Keywords: nosocomial rhinosinusitis, ESCAPE, prolonged intubation, PCR, antibiotic resistance

■ ВВЕДЕНИЕ

Носовой микробиом охватывает совокупность всех микроорганизмов (бактерий, вирусов, грибов и т. д.) в носу и околоносовых пазухах (ОНП). Однако этот термин часто ошибочно используется для обозначения совокупности только бактерий. В рамках проекта «Человеческий микробиом» (HMP) в течение 10 лет (2007–2016 гг.) при обследовании здоровых людей изучался и документировался систематически организованный по областям тела микробиом человека [1]. На втором этапе этого долгосрочного исследования были проанализированы функциональная роль и различия между здоровьем и болезнью. Эта работа считается важной вехой в исследовании микробиома и служит справочной базой данных для здоровых взрослых людей [2]. Структурная часть человеческого микробиома, отражающая носовой микробиом, обычно включает представителей различных родов бактерий, состав которых индивидуально варьируется. Наиболее часто обнаруживаемые микроорганизмы носового микробиома у здорового человека представлены: *P. acnes* (14,7%), *S. epidermidis* (11%), *S. aureus* (8,3%), *C. tuberculo*stea^ricum (2,0%), *P. granulosum* (1,7%), *E. coli* (1,6%) и *C. accolens* (1,6%) [3]. При этом микробиом носа отличается гораздо меньшим разнообразием, чем, например, микробиом кишечника, кожи или полости рта [4].

Следует учесть, что в верхних дыхательных путях человека существует сложная бактериальная среда, которая может изменяться при ряде состояний. Эти изменения, или дисбиозы, могут влиять на многие воспалительные процессы [5]. При остром внегоспитальном риносинусите (ОРС), воспалении слизистой носа и ОНП микробиом синоназальной локализации подвергается значительным изменениям, однако спектр возбудителей бактериального ОРС остается относительно постоянным. Наиболее часто при этом заболевании в мазках из среднего носового хода и пунктате ОНП определяются *S. pneumoniae*, *H. influenza*, а у детей еще и *M. catarrhalis* [6, 7].

Нозокомиальный риносинусит (НРС) представляет собой отдельную патологию носа и ОНП, имеющую ряд коренных отличий от внегоспитального ОРС. Под термином «нозокомиальный риносинусит» понимается ОРС, развившийся через 48 часов после госпитализации. В большинстве случаев он встречается у пациентов, находящихся в отделении анестезиологии и реанимации на пролонгированной интубации [8]. Однако термин НРС отсутствует в Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10), поэтому наиболее часто используется термин ОРС у пациентов, находящихся на пролонгированной интубации. В то же время термин НРС

присутствует в нормативных правовых актах Министерства здравоохранения Республики Беларусь, поэтому может считаться правомочным [9].

НРС является одной из наиболее распространенных нозокомиальных инфекций (НИ), сопровождающихся лихорадкой и часто ассоциирующихся с другими НИ, такими как менингит и внутрибольничная пневмония, которые могут в дальнейшем привести к тяжелой системной инфекции и септическому шоку [10–12]. Частота развития НРС варьируется от 7,7% до 43,1% в различных исследованиях в зависимости от исследовательского центра, характеристик изучаемых пациентов и особенно от основного заболевания, которое значительно различается в каждом исследовании [12–14].

Подавляющее большинство внутрибольничных инфекций развивается в результате инфицирования пациентов нозокомиальными штаммами [15]. Несмотря на то, что этиологический профиль таких инфекций различается в зависимости от специфики больницы или ее отделений, чаще всего такие штаммы выделяют от пациентов в отделении интенсивной терапии, преимущественно в раннем послеоперационном периоде. Более того, до 90% всех НИ в отличие от внебольничных ОРС имеют бактериальное происхождение [16]. В последние годы первостепенное внимание уделяется нозокомиальным патогенам, проявляющим устойчивость ко многим классам антимикробных и химиотерапевтических препаратов, включающим шесть основных бактерий, сокращенно называемых ESKAPE-патогенами (*E. faecium*, *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *A. baumannii*, *P. aeruginosa* и *Enterobacter spp.*) [17, 18]. Эти бактерии являются наиболее частыми этиологическими агентами опасных для жизни НИ среди тяжелобольных и иммунокомпрометированных лиц [19]. ESCAPE в переводе с английского дословно означает «избегать, ускользать». Эта игра слов подчеркивает устойчивость микроорганизмов данной группы к действию антибактериальных лекарственных средств первой и второй линии терапии.

Профиль внутрибольничных микроорганизмов отличается в каждом стационаре, в связи с чем проведение мониторинга с оценкой спектра возбудителей НИ конкретного стационара, уровней их резистентности к антибактериальным лекарственным средствам, создание алгоритмов антибактериальной терапии для каждого отделения является крайне важным. Эта мера в свою очередь может обеспечить повышение эффективности лечения внутрибольничных инфекций, сокращение сроков госпитализации пациентов и предотвращение дальнейшего роста антибиотикорезистентности.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение этиологической структуры НРС и сравнение диагностической значимости молекулярно-генетических (ПЦР) и бактериологических методов выявления возбудителей НРС.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный анализ медицинских карт стационарного пациента отделения анестезиологии и реанимации, операционных журналов оториноларингологического гнойного отделения, а также данных отделения статистики учреждения здравоохранения «Витебская областная клиническая больница» (ВОКБ) за период с января 2022 г. по декабрь 2024 г.

Определена группа пациентов ($n=33$), находящихся на пролонгированной интубации с установленным диагнозом НРС, на лечении в отделении анестезиологии и реанимации ВОКБ в 2022–2024 годах. Среди пациентов было 30,3% женщин ($n=10$) и 69,7% мужчин ($n=23$). Средний срок от интубации до развития риносинусита составил $15,45 \pm 8,26$ дня. Средний возраст пациентов составил 55,3 года (50,5; 70,5). Нозологическая характеристика пациентов: черепно-мозговые травмы – 16 (48,5%) человек, нетравматические внутримозговые кровоизлияния – 6 (18,2%) случаев, инфаркт головного мозга – 6 (18,2%) человек, прочие – 5 (15,1%). Всем пациентам были выполнены пункция и дренирование верхнечелюстных пазух (ВЧП) с предварительным забором содержимого из просвета пазухи. Полученный аспират исследовали 2 методами: стандартным бактериологическим методом и ПЦР-методом.

Бактериологический метод включал выделение чистой культуры в РНПЦ «Инфекция в хирургии» согласно действующей инструкции № 075-0210, утвержденной Министерством здравоохранения Республики Беларусь. Для селективного роста микроорганизмов применяли специализированные среды: кровяной агар Шедлера – для обнаружения стрептококков, желточно-солевой агар – для стафилококков, среду Сабуро – для грибов и среду Эндо – для бактерий кишечной группы. Культивирование проводили в течение 24 часов при температуре 37 °C в анаэробных условиях, где с помощью пакетов GasPak EZ создавали капнофильные условия. Последующую идентификацию выделенных изолятов осуществляли, следуя стандартным правилам клинической микробиологии. Видовую принадлежность определяли на основе комплекса признаков, а также с использованием автоматического биохимического анализатора ATB Expression и соответствующих тест-систем (rapid ID 32 STREPT, ID 32 STAPH, ID 32 C, rapid ID 32 A).

Тот же биологический материал исследовали с использованием тест-системы «Мультибак», предназначенной для диагностики инвазивных бактериальных инфекций, вызванных *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *N. meningitidis*, *L. monocytogenes*, *A. baumannii*, *P. aeruginosa*, *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *E. coli*, методом мультиплексной ПЦР в режиме реального времени.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В табл. 1 представлены результаты исследования аспирата ВЧП 33 пациентов с НРС двумя методами: обнаружение ДНК бактерий в цепной полимеразной реакции (ПЦР) и результаты стандартного бактериологического анализа.

Как показал бактериологический анализ, только в 14 (42,4%) из 33 посевов исследуемых аспириатов из ВЧП получен рост бактериальной культуры (табл. 2). Наиболее часто была выделена *K. pneumoniae* – 9 (27,3%) случаев, или 64,3% положительных образцов, реже *A. baumannii* – 5 (15,2%), или 35,7% соответственно, *S. aureus* – 1 (3%), *P. aeruginosa* – 1 (3%), или 7,4% соответственно. При этом *P. aeruginosa* была идентифицирована одновременно с *K. pneumoniae* и *A. baumannii*. Ни в одном случае бактериологический посев исследуемых образцов не позволил выделить наиболее частых этиологических агентов внебольничного ОРС, таких как *S. pneumoniae* и *H. influenzae*.

Исследование образцов аспириатов, полученных из ВЧП посредством ПЦР в реальном времени позволили определить генетический материал бактерий

Таблица 1
Этиологическая структура НРС по результатам использования двух методов исследования: ПЦР в режиме реального времени и бактериологического анализа
Table 1
Etiological structure of NRS based on the results of using two research methods: real-time PCR and bacteriological analysis

П. н. / возбудитель	ПЦР									Бактериологический анализ								
	S. pneumoniae	H. influenzae	N. meningitidis	L. monocytogenes	A. baumannii	P. aeruginosa	K. pneumoniae	S. aureus	E. coli	S. pneumoniae	H. influenzae	N. meningitidis	L. monocytogenes	A. baumannii	P. aeruginosa	K. pneumoniae	S. aureus	E. coli
1	-	-	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2	-	-	-	-	+	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4	+	-	-	-	+	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
5	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
6	-	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
7	-	-	-	-	+	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
8	-	-	-	-	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
9	-	-	-	-	-	-	+	-	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-
10	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-
11	-	+	-	-	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
12	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-
13	-	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-
14	-	-	-	-	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-
15	-	+	-	-	+	-	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
16	-	-	-	-	+	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-
17	-	-	-	-	+	-	+	+	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-
18	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-
19	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
20	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
21	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
22	-	-	-	-	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
23	-	-	-	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
24	-	-	-	-	+	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-
25	-	-	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
26	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-
27	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
28	+	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-
29	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
30	-	-	-	-	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
31	-	-	-	-	+	-	+	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-
32	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	-	-
33	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-

**Таблица 2****Количество и удельный вес возбудителей НРС по результатам использования двух методов исследования: ПЦР в режиме реального времени и бактериологического анализа****Table 2****The number and proportion of pathogens of the respiratory diseases based on the results of two research methods: real-time PCR and bacteriological analysis**

Возбудитель	Результаты ПЦР-метода исследования n (%)	Результаты бактериологического метода исследования n (%)
<i>S. pneumoniae</i>	3 (9,1%)	–
<i>H. influenzae</i>	4 (12,1%)	–
<i>N. meningitidis</i>	–	–
<i>L. monocytogenes</i>	3 (9,1%)	–
<i>A. baumannii</i>	16 (48,5%)	5 (15,2%)
<i>S. aureus</i>	11 (33,3%)	1 (3%)
<i>K. pneumoniae</i>	22 (66,7%)	9 (27,3%)
<i>P. aeruginosa</i>	8 (24,2%)	1 (3%)
<i>E. coli</i>	3 (9,1%)	–

у 30 из 33 обследуемых пациентов, что повысило результативность проведенных исследований до 90,9%.

Были определены ДНК следующих патогенов: *K. pneumoniae* – 22 (66,7%) случая, *A. baumannii* – 16 (48,5%), *S. aureus* – 11 (33,3%), *P. aeruginosa* – 8 (24,2%), *H. influenzae* – 4 (12,1%), *E. coli*, *L. monocytogenes* и *S. pneumoniae* по 3 (9,1%) случая, *P. aeruginosa* – 2 (6,1%) образца. Анализ показал, что в 21 (63,6%) исследуемой пробе были обнаружены ДНК более двух бактериальных патогенов, при этом в 9 случаях (27,3%) был обнаружен генетический материал трех и более бактерий, в 3 (9,1%) случаях – четыре и более разновидности бактериальных ДНК. Наиболее частыми микробными ассоциациями, образованными 2 патогенами, были *K. pneumoniae* и *A. baumannii* – 23,8% от общего числа поликультур (n=5). Среди микробных ассоциаций, состоящих из 3 микроорганизмов, наиболее часто выявлялась ассоциация *K. pneumoniae*, *A. baumannii* и *S. aureus* – также 23,8% от общего числа поликультур (n=5). Эти данные указывают на широкое распространение микробных ассоциаций в структуре возбудителей ОРС у пациентов, находящихся на пролонгированной искусственной вентиляции легких.

Обращает на себя внимание тот факт, что только при использовании ПЦР были обнаружены участки ДНК, свидетельствующие о присутствии классических патогенов ОРС *S. pneumoniae* и *H. influenzae*, которые были выявлены более чем у 20% обследуемых пациентов.

Однако, если сравнивать структуру представителей назального биома здорового человека [3] и структуру возбудителей НРС, наблюдаются значительные различия. Так, у пациентов с НРС наиболее частыми возбудителями оказались *K. pneumoniae* (66,7%) и *A. baumannii* (48,5%), в то время как у здоровых пациентов данные патогены не выделялись. Наблюдался рост доли *S. aureus* с 8,3% случаев у здоровых лиц до 33,3% у пациентов с НРС. Эти данные свидетельствуют об активизации данного патогена у тяжелых пациентов в отделениях реанимации и интенсивной терапии.

Неожиданным явилось и обнаружение в аспиратах ВЧП генетического материала *L. monocytogenes* (9,1% случаев). Данная бактерия, как правило, не рассматривается в качестве этиологического агента ОРС, и ее присутствие может являться

свидетельством лишь носительства или транзитной контаминации после контакта с источником. Однако, учитывая ее способность вызывать поражения различных органов и систем, а также наличие респираторных форм с возможным поражением слизистой носоглотки [20], обнаружение *L. monocytogenes* может существенно влиять на выбор антибактериальной терапии, учитывая ее природную устойчивость к цефалоспорином.

Следует также учитывать, что ПЦР позволяет обнаружить даже очень небольшое количество ДНК. Поэтому обнаружение бактериальной ДНК отражает наличие генетического материала, но не свидетельствует о жизнеспособности бактерий или об инвазивном процессе. Тем не менее при выборе антибактериальной терапии присутствие генетического материала бактерий, особенно у пациентов, находящихся в критическом состоянии, позволяет учесть потенциальную этиологическую роль выявленных патогенов и рассмотреть вопрос о необходимости назначения комбинированной антибактериальной терапии. В этой ситуации имеет значение не только качественное определение генетического материала бактерий определенного вида, но и его количественная оценка, при этом следует принимать во внимание, что более низкие значения порогового цикла (Ct) обычно соответствуют большей концентрации генетического материала в исследуемом образце. Более высокие значения порогового цикла косвенно могут служить свидетельством контаминации, сохранения генетического материала при отсутствии жизнеспособных бактерий после успешной антибактериальной терапии. Повторно проведенные исследования также позволяют определить эффективность антибактериальной терапии. Так, анализ показал, что ДНК *L. monocytogenes* во всех случаях определялась не ранее 38-го цикла амплификации, а генетический материал *S. pneumoniae* и *H. influenzae*, напротив, был обнаружен с 19-го по 31-й цикл, и только в одном случае на 37-м цикле. Наиболее часто выявляемые патогены, такие как *K. pneumoniae*, *A. baumannii*, *S. aureus*, выявлялись с разбежкой от 24-го до 39-го цикла амплификации, что косвенно позволяет оценить этиологическую роль отдельных патогенов при одновременном выявлении генетического материала нескольких бактерий, однако данный факт требует подтверждения в дальнейших исследованиях.

Интересен тот факт, что при проведении нами корреляционного анализа было определено, что между сроками развития НРС, видом и количеством выделенных возбудителей НРС отсутствует статистически значимая связь ($p > 0,05$).

Результаты сравнения ПЦР и стандартного бактериологического метода для выделения возбудителей из содержимого ВЧП показали существенные расхождения (табл. 1). Полное совпадение отрицательных результатов обоих методов наблюдалось в двух из трех исследований. В одном случае при отсутствии генетического материала в ПЦР в посевах на питательные среды были выявлены бактерии одновременно трех видов (*K. pneumoniae*, *A. baumannii*, *P. aeruginosa*). При этом это был единственный случай одномоментного роста нескольких бактерий в одном биологическом материале, что может служить свидетельством как контаминации материала при заборе или в лабораторных условиях, так и нарушения техники забора материала или проведения ПЦР. В 10 случаях ДНК бактерий, рост которых был получен при бактериологических исследованиях, выявлялись и в ПЦР, в трех случаях результаты бактериологических посевов и ПЦР не совпадали. Таким образом, включая отрицательные и положительные результаты исследований, можно говорить о совпадении

результатов бактериологического и молекулярно-генетического методов исследования в 13 (76,5%) из 17 случаев. Использование молекулярно-генетических методов позволяет обнаружить значительно большее присутствие генетического материала бактерий, в том числе и сложно культивируемых. В полученных же результатах бактериологического исследования превалирует отсутствие роста микрофлоры, что идет в разрез с результатами ПЦР-анализа.

Эту закономерность можно объяснить несколькими возможными причинами. Во-первых, теория аутостерилизации гноя в замкнутых полостях (хоть и считается устаревшей, но в основе своей содержит концепцию истощения запасов питательных веществ и накопления токсинов и продуктов жизнедеятельности бактерий). Во-вторых, наличие L-форм бактерий. L-формы бактерий – это «дефектные», лишенные полноценной клеточной стенки бактерии, которые могут существовать в неблагоприятных условиях (дефицит питательных веществ, присутствие антибиотиков и т. д.). Для культивирования L-форм бактерий требуются специальные, осмотические стабилизированные среды. И в-третьих, срок развития НС у пациентов, находящихся на пролонгированной интубации, в среднем составляет около 15 дней. Весь этот период они получали массивную антибактериальную терапию (включая карбапенемы). Ввиду этого рост «непроблемной» флоры, в частности анаэробы, быстро подавляется. Также при культивировании в питательные среды помещают аспират из ВЧП, который уже содержит антибиотик. Таким образом, возможность бактериологического метода ограничивается наличием нежизнеспособных бактерий в аспирате. Применение ПЦР в режиме реального времени нивелирует эти недостатки. В отличие от стандартного бактериологического метода, ПЦР-диагностика может определять ДНК-возбудителей независимо от возможности их культивирования.

■ ВЫВОДЫ

1. Стандартные бактериологические исследования аспирата из ВЧП позволяют выявить возбудителей в 42,4% случаев обследования пациентов отделения анестезиологии и реанимации, находящихся на пролонгированной интубации с установленным диагнозом НРС, наиболее частым из которых является *K. pneumoniae* (64,3%).
2. Использование при исследовании аспирата из ВЧП методом ПЦР в режиме реального времени позволяет повысить частоту обнаружения бактериальных патогенов до 91% при обследовании пациентов, находящихся на пролонгированной интубации.
3. В большинстве случаев (63,63%) в исследуемых образцах аспирата ВЧП с использованием ПЦР в режиме реального времени были обнаружены ДНК более двух бактериальных патогенов, факт присутствия которых позволяет провести коррекцию антибактериальной терапии с учетом данных мониторинга чувствительности к антибактериальным препаратам микрофлоры, выделенной в конкретном стационаре.
4. Наиболее частыми микробными ассоциациями, состоящими из 2 патогенов, были *K. pneumoniae* и *A. baumannii*, из 3 микроорганизмов – *K. pneumoniae*, *A. baumannii* и *S. aureus*, частота встречаемости которых составила по 23,8% случаев от общего числа поликультур.

5. Корреляционный анализ между сроками развития НРС, видом и количеством выделенных возбудителей НРС не показал статистически значимую связь ($p > 0,05$).
6. Одним из недостатков бактериологического исследования является необходимость отмены антибактериальной терапии за несколько дней до исследования, что невозможно в связи с тяжестью общего состояния пациента.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Human Microbiome Project Consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature*. 2012 Jun 13;486(7402):207–14. doi: 10.1038/nature11234
2. Integrative HMP (iHMP) Research Network Consortium. The Integrative Human Microbiome Project: dynamic analysis of microbiome-host omics profiles during periods of human health and disease. *Cell Host Microbe*. 2014 Sep 10;16(3):276–89. doi: 10.1016/j.chom.2014.08.014.
3. Ramakrishnan VR, Feazel LM, Gitomer SA, et al. The microbiome of the middle meatus in healthy adults. *PLoS One*. 2013 Dec 30;8(12):e85507. doi: 10.1371/journal.pone.0085507
4. Kumpitsch C, Koskinen K, Schöpf V, Moissl-Eichinger C. The microbiome of the upper respiratory tract in health and disease. *BMC Biol*. 2019 Nov 7;17(1):87. doi: 10.1186/s12915-019-0703-z
5. Frank DN, Zhu W, Sartor RB, Li E. Investigating the biological and clinical significance of human dysbioses. *Trends Microbiol*. 2011 Sep;19(9):427–34. doi: 10.1016/j.tim.2011.06.005
6. Hreben M, Eremenko Y, Sidelova S, Doldova V. Microbiological landscape in acute bacterial and chronic rhinosinusitis. *Otorhinolaryngology. Eastern Europe*. 2017;7(2):165–171. (In Russ.)
7. Shchelkunov DS, Krishtopova MA, Kulikov AV, Semenov VM. Acute rhinosinusitis: the problem of overdiagnosis and choice of treatment method. *Otorhinolaryngology. Eastern Europe*. 2021;11(4):460–469. (In Russ.)
8. Shchelkunov DS, Semenov VM, Kubrakov KM, Fedotova MA. Nosocomial sinusitis: a literature review. *Otorhinolaryngology. Eastern Europe*. 2025;15(3):393–402. (In Russ.)
9. On approval of clinical protocols for diagnosis and treatment of patients (adult population) with odontogenic maxillary sinusitis: Resolution of the Ministry of Health of the Republic of Belarus, 02.05.2023, No. 66. National Center for Legal Information of the Republic of Belarus. Minsk; 2023. (In Russ.)
10. Rouby JJ, Laurent P, Gosnach M, et al. Risk factors and clinical relevance of nosocomial maxillary sinusitis in the critically ill. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994 Sep;150(3):776–83. doi: 10.1164/ajrcrm.150.3.8087352
11. George DL, Falk PS, Umberto Meduri G, et al. Nosocomial sinusitis in patients in the medical intensive care unit: a prospective epidemiological study. *Clin Infect Dis*. 1998 Sep;27(3):463–70. doi: 10.1086/514711
12. Van Zanten AR, Dixon JM, Nipshagen MD, et al. Hospital-acquired sinusitis is a common cause of fever of unknown origin in orotracheally intubated critically ill patients. *Crit Care*. 2005 Oct 5;9(5):R583–90. doi: 10.1186/cc3805
13. Salord F, Gaussorgues P, Marti-Flich J, et al. Nosocomial maxillary sinusitis during mechanical ventilation: a prospective comparison of orotracheal versus the nasotracheal route for intubation. *Intensive Care Med*. 1990;16(6):390–3. doi: 10.1007/BF01735177
14. Ylipalosaari P, Ala-Kokko TI, Laurila J, et al. Epidemiology of intensive care unit (ICU)-acquired infections in a 14-month prospective cohort study in a single mixed Scandinavian university hospital ICU. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2006 Nov;50(10):1192–7. doi: 10.1111/j.1399-6576.2006.01135.x
15. Nazarchuk O, Dmytriiiev D, Babina Y, et al. Research of the activity of local anesthetics and antiseptics regarding clinical isolates of *Acinetobacter baumannii* as pathogens of postoperative infectious complications. *Acta Biomed*. 2022 Mar 14;93(1):e2022003. doi: 10.23750/abm.v93i1.11842
16. Bogomolova NS, Bol'shakov LV, Kuznecova SM. The problem of treatment of purulent-inflammatory complications caused by *Acinetobacter*. *Anesteziologiya i reanimatologiya*. 2014;1:26–32. (In Russ.)
17. Rice LB. Federal funding for the study of antimicrobial resistance in nosocomial pathogens: no ESKAPE. *J Infect Dis*. 2008 Apr 15;197(8):1079–81. doi: 10.1086/533452
18. Bush K, Jacoby GA. Updated functional classification of beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010 Mar;54(3):969–76. doi: 10.1128/AAC.01009-09
19. Rice LB. Progress and challenges in implementing the research on ESKAPE pathogens. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2010 Nov;31 Suppl 1:S7–10. doi: 10.1086/655995
20. Kladova OV, Andzhel' AE, Kompaniets YuV, Grishkevich NL. On the issue of differential diagnosis of listeriosis. *Detskie infektsii*. 2019;18(3):61–66. (In Russ.)



<https://doi.org/10.34883/PI.2026.15.3.019>



Абянова П.И.¹ ✉, Романова О.Н.¹, Коломиец Н.Д.¹, Сергиенко Е.Н.¹, Молодянович В.П.²

¹ Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

² 3-я городская детская клиническая больница, Минск, Беларусь

Прогностическая значимость полуколичественного уровня токсинов А/В у детей с *Clostridioides difficile*-ассоциированной инфекцией

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Абянова П.И. – концепция и дизайн исследования, сбор и анализ данных, подготовка рукописи; Романова О.Н. – подготовка статьи или ее критический пересмотр в части значимого интеллектуального содержания, окончательное одобрение варианта статьи для опубликования; Коломиец Н.Д., Сергиенко Е.Н. – подготовка статьи или ее критический пересмотр в части значимого интеллектуального содержания; Молодянович В.П. – сбор и анализ данных.

Этическое замечание: исследование выполнено как ретроспективный анализ вторичных обезличенных данных. Ввиду обезличивания данных и отсутствия вмешательства информированное согласие не требовалось.

Финансирование: внешнего финансирования не получено.

Подана: 06.04.2026

Принята: 31.08.2026

Контакты: polina.abyanova@mail.ru

Резюме

Цель. Описать клинико-лабораторные характеристики детей 1–18 лет с *Clostridioides difficile*-ассоциированной инфекцией (КДАИ), оценить связь полуколичественного уровня токсина А/В (индекса положительности, IP) с риском рецидива.

Материалы и методы. Ретроспективное одноцентровое когортное исследование (январь 2020 – декабрь 2025 г., ГДИКБ, Минск). Включено 46 детей 1–18 лет, у которых КДАИ верифицирована методом ИФА VIDAS C. difficile Toxin A&B. Применялись критерии Манна – Уитни, корреляция Спирмена и логистическая регрессия; статистически значимым считали $p < 0,05$.

Результаты. Медианный возраст – 4,0 года [2,0; 7,75], соотношение полов 1:1. Положительный результат по токсину А/В отмечен у 84,8% ($n=39$), промежуточный – у 15,2% ($n=7$). Рецидив КДАИ зарегистрирован у 26,1% ($n=12$). Длительность госпитализации была значимо больше в группе с положительным токсином по сравнению с промежуточным уровнем (13,0 vs 7,0 дня, $p=0,005$). Длительность диареи была значимо больше у детей с рецидивом по сравнению с детьми без рецидива (9,0 vs 7,0 дня, $p=0,026$). Связь исходного уровня токсина (IP) с риском рецидива носила характер положительной тенденции, но не достигла статистической значимости (p Спирмена = 0,23, $p=0,117$). В группе рецидивов отмечено значимое снижение С-реактивного белка между первой и второй госпитализацией ($p=0,021$).

Заключение. Более высокий полуколичественный уровень токсина А/В ассоциирован с большей длительностью госпитализации у детей с КДАИ, однако не продемонстрировал независимой связи с риском рецидива. Частота рецидивов 26,1% подчеркивает клиническое бремя КДАИ в педиатрической практике. Полученные результаты носят предварительный характер в связи с небольшим объемом выборки и одноцентровым ретроспективным дизайном и требуют подтверждения в более крупных проспективных исследованиях.

Ключевые слова: Clostridioides difficile, дети, КДАИ, токсин A/B, рецидив, педиатрия, клиническая характеристика

Abianava P.¹ ✉, Romanova O.¹, Kolomiets N.¹, Sergienko E.¹, Molodyanovich V.²

¹ Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

² 3rd City Children's Clinical Hospital, Minsk, Belarus

Prognostic Significance of Semi-Quantitative Toxin A/B Level in Children with Clostridioides Difficile-Associated Infection

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Abianava P. – study concept and design, data collection and analysis, manuscript preparation; Romanova O. – article drafting or critical revision of the manuscript for significant intellectual content, final approval of the manuscript for publication; Kolomiets N., Sergienko E. – article drafting or critical revision of the manuscript for significant intellectual content; Molodyanovich V. – data collection and analysis.

Ethical note: the study was conducted as a retrospective analysis of secondary, anonymized data. Due to the anonymization of the data and the absence of any intervention, informed consent was not required.

Funding: no external funding received.

Submitted: 06.04.2026

Accepted: 31.08.2026

Contacts: polina.abianova@mail.ru

Abstract

Purpose. To describe clinical and laboratory characteristics of children aged 1–18 years with Clostridioides difficile-associated infection (CDI); to compare patients with equivocal and positive semi-quantitative toxin A/B levels; to assess the prognostic role of the baseline index of positivity (IP) for recurrent CDI risk.

Materials and methods. Retrospective single-centre cohort study (January 2020 – December 2025, Minsk). 46 children verified by VIDAS CDI Toxin A&B ELFA were included. Mann–Whitney test, Spearman correlation, and logistic regression were used. Significance level $p < 0.05$.

Results. Median age 4.0 years [2.0; 7.75]. Male:female ratio 1:1. Positive toxin in 84.8% ($n=39$), equivocal in 15.2% ($n=7$). Recurrence rate 26.1% ($n=12$). Hospitalization duration was significantly longer in the positive toxin group (median 13.0 vs 7.0 days, $p=0.005$). Diarrhoea duration was significantly longer in patients with relapse (median 9.0 vs 7.0 days, $p=0.026$). Spearman ρ for IP vs relapse = 0.23, $p=0.117$. Significant CRP decline between 1st and 2nd hospitalisation in relapse patients ($p=0.021$).

Conclusion. Semi-quantitative toxin A/B level was associated with longer hospitalisation duration but did not emerge as an independent predictor of recurrent CDI in multivariable analysis. A recurrence rate of 26.1% highlights the clinical burden of CDI in children. These preliminary findings, obtained from a small single-centre cohort, require confirmation in larger prospective paediatric studies.

Keywords: Clostridioides difficile, children, CDI, toxin A/B, relapse, paediatrics, clinical characteristics

■ ВВЕДЕНИЕ

Clostridioides (ранее *Clostridium*) *difficile* остается ведущей инфекционной причиной антибиотик-ассоциированной диареи и одной из основных причин внутрибольничных инфекций в развитых странах [1–3]. По оценкам, в США ежегодно регистрируется около 460–480 тыс. случаев *Clostridioides difficile*-ассоциированной инфекции (КДАИ) у лиц старше 1 года, и инфекция отнесена к категории угрожающих в контексте антимикробной резистентности [1]. В педиатрической популяции ежегодно диагностируется около 20 тыс. эпизодов КДАИ, причем до трех четвертей из них относятся ко внебольничной инфекции [4].

Клинические проявления КДАИ у детей крайне вариабельны: от бессимптомного носительства, особенно характерного для детей первых месяцев жизни, до тяжелого псевдомембранозного колита с развитием токсического мегаколона, перфорации кишечника и летального исхода [3, 5]. Частота тяжелого течения КДАИ у детей составляет около 8%, потребность в колэктомии – менее 1–1,2%, а общая летальность – примерно 2–4% [1, 3, 5].

Распространенность бессимптомной колонизации токсигенных штаммов *C. difficile* в младших возрастных группах может достигать 30–40% у детей первого года жизни [1, 9], что существенно затрудняет интерпретацию лабораторных результатов без учета клинической картины. Современные рекомендации Infectious Diseases Society of America / Society for Healthcare Epidemiology of America (IDSA/SHEA) и European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) подчеркивают необходимость многоэтапных диагностических алгоритмов и строгого отбора пациентов для тестирования, особенно в детском возрасте [1, 2, 11].

Методы количественной оценки токсинов *C. difficile* (TcdA/TcdB) активно изучаются у взрослых и демонстрируют ассоциацию более высоких уровней токсинов с тяжелым течением заболевания и повышенным риском рецидива [13, 14]. Однако прямых педиатрических исследований, оценивающих связь полуколичественных показателей токсина с клиническими характеристиками и риском рецидива КДАИ у детей, крайне мало.

На этом фоне актуальным представляется анализ того, насколько полуколичественный уровень токсинов A/B, определенный методом ИФА, отражает клинико-лабораторные особенности КДАИ у детей и связан ли он с риском рецидива заболевания.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Описать клинико-лабораторные характеристики детей 1–18 лет с КДАИ, сравнить пациентов с промежуточным и положительным полуколичественным уровнем токсина A/B и оценить прогностическую роль исходного индекса положительности токсина для риска рецидива КДАИ.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено ретроспективное когортное одноцентровое исследование на базе ГДИБ г. Минска. Период наблюдения: 3 января 2020 г. – 31 декабря 2025 г. (6 лет). Данные получены из электронных медицинских карт, лабораторной информационной системы и журналов бактериологической лаборатории.

КДАИ верифицировали методом иммуноферментного анализа VIDAS C. difficile Toxin A&B (BioMérieux, Франция) с полуколичественной оценкой уровня токсинов A/B. Результаты выражались в виде индекса положительности (Index of Positivity, IP): отрицательный – $<0,13$ IP; промежуточный (пограничный) – $0,13–0,37$ IP; положительный – $>0,37$ IP [15]. В исследование включались только случаи с промежуточным или положительным результатом. Альтернативную этиологию диареи исключали на основании стандартного клинико-лабораторного обследования (бактериологическое исследование кала, тесты на вирусные гастроэнтериты по показаниям). Интерпретация положительного или промежуточного результата проводилась только при наличии клинически значимой диареи и отсутствии альтернативной этиологии по данным стандартного обследования, что частично снижало риск гипердиагностики при использовании одноэтапного ИФА [11].

Рецидив КДАИ определяли как повторный эпизод диареи (≥ 3 раз неоформленного стула / сут) после периода клинического улучшения в сочетании с положительным тестом на токсины A/B в течение 8 недель после завершения курса терапии КДАИ [12].

Критерии включения: возраст от 1 года до 18 лет; клиническая картина, соответствующая КДАИ (диарея ≥ 3 раз/сут в сочетании с системными проявлениями); промежуточный или положительный ИФА на токсины A/B; отсутствие альтернативной этиологии диареи; наличие полного набора клинико-лабораторных данных; первичный эпизод КДАИ.

Критерии исключения: бессимптомное носительство; иная подтвержденная причина диареи; неполнота данных; возраст <1 года ($n=6$, ввиду высокой частоты колонизации); рецидивы КДАИ ($n=15$ эпизодов, выделены в отдельную подгруппу); верификация нестандартными методами.

Итоговая выборка для основного анализа составила 46 детей. Из исходных 80 случаев исключены: 1 – верифицирован только экспресс-тестом, 6 – мультиплексная ПЦР без токсина, 8 – отрицательный ИФА, 1 – нет данных об IP, 15 – рецидивирующие эпизоды (12 пациентов), 14 – другая бактериальная/вирусная этиология, 6 – дети младше 1 года. Дополнительно включены 17 пациентов (10 с промежуточным и 7 с положительным токсином) из первичных лабораторных журналов.

Статистический анализ. Количественные данные описаны медианой и межквартильным размахом [Q1–Q3], дополнительно – средним значением и стандартным отклонением (SD); категориальные – абсолютным числом (n) и долей (%). Для сравнения групп применялся критерий Манна – Уитни, для связанных выборок – критерий Уилкоксона. Связь уровня токсина с риском рецидива оценивалась методом ранговой корреляции Спирмена и многомерной логистической регрессией. В логистическую регрессию включали индекс положительности токсина A/B (как непрерывную переменную), возраст и пол. Статистически значимым считался уровень $p < 0,05$ (двусторонний критерий). Коррекция на множественные сравнения не проводилась ввиду исследовательского (гипотезогенерирующего) характера работы.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика выборки

В итоговый анализ включены 46 детей с КДАИ. Мальчики и девочки представлены поровну (23/23, по 50,0%). Медианный возраст составил 4,0 года (Q1: 2,0; Q3: 7,75; диапазон от 1 до 18 лет). Возрастные группы представлены на рис. 1. Наибольшую

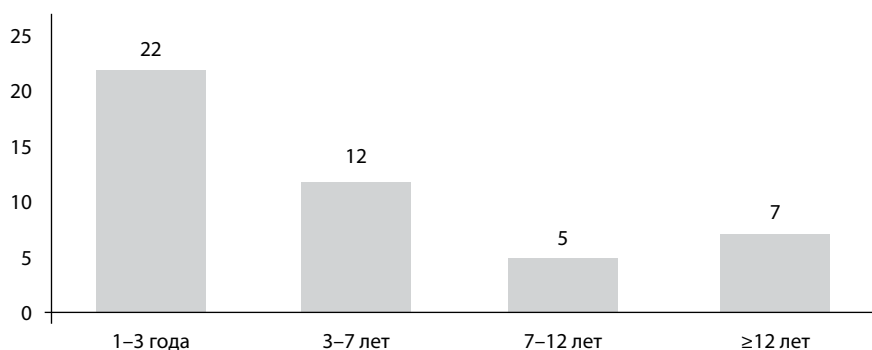


Рис. 1. Распределение пациентов по возрастным группам (n=46)
Fig. 1. Distribution of patients by age group (n=46)

долю составили дети в возрасте 1–3 лет (n=22, 47,8%) и 3–7 лет (n=12, 26,1%). Основные клинические и демографические характеристики представлены в табл. 1 и 2.

У большинства пациентов (n=39, 84,8%) тест на токсины А/В был положительным (IP >0,37), у 7 (15,2%) – промежуточным (IP 0,13–0,37). Рецидив КДАИ в течение 8 недель после завершения терапии зарегистрирован у 12 детей (26,1%). Среднетяжелое течение имело место у 43 детей (93,5%), тяжелое – у 3 (6,5%).

Температура тела при поступлении варьировала от 36,2 до 38,8 °С, медиана составила 37,2 °С [36,8; 37,8]. Нормотермия (<37,2 °С) отмечена у 22 (47,8%) детей, субфебрильная температура (37,2–37,9 °С) – у 16 (34,8%), фебрильная (38–39 °С) – у 8 (17,4%); случаев пиретической и гиперпиретической лихорадки не зарегистрировано. Медианная длительность госпитализации составила 12,0 дня [7,0; 15,75], длительность диареи – 7,0 дня [6,0; 10,75] с максимальной частотой стула 5 раз в сутки [4; 7].

Таблица 1
Основные характеристики пациентов с КДАИ (n=46)
Table 1
Main clinical characteristics of CDI patients (n=46)

Показатель	n	%
Всего пациентов	46	100,0
Токсин А/В положительный (IP >0,37)	39	84,8
Токсин А/В сомнительный (IP 0,13–0,37)	7	15,2
Рецидив КДАИ (в течение 8 нед.)	12	26,1
Без рецидива	34	73,9
Среднетяжелое течение	43	93,5
Тяжелое течение	3	6,5
Предшествующая АБ-терапия:	36	78,3
– пенициллины (амоксциллин/амоксиклав)	13	28,3
– цефалоспорины (цефтриаксон, цефотаксим, цефуроксим)	17	37,0
– другие (фторхинолоны, макролиды)	6	13,0
– АБ не применялась	10	21,7
Предшествующая госпитализация	28	60,9
Хронические заболевания ЖКТ	3	6,5

Таблица 2
Клинические характеристики пациентов с КДАИ (n=46)
Table 2
Clinical characteristics of CDI patients (n=46)

Показатель	n	Среднее±SD	Медиана	Q1–Q3	Мин. – макс.
Возраст (лет)	46	5,85±4,99	4,0	2,0–7,75	1,0–17,0
Длительность госпитализации (дни)	46	12,04±6,36	12,0	7,0–15,75	3,0–29,0
Частота стула (макс. в сутки)	46	5,65±1,89	5,0	4,0–7,0	3,0–10,0
Длительность диареи (дни)	46	8,93±5,22	7,0	6,0–10,75	3,0–30,0
Температура тела при поступлении (°C)	46	37,3±0,63	37,2	36,8–37,8	36,2–38,8
Максимальная температура (°C)	46	38,18±0,80	38,25	37,65–38,68	36,6–40,0

Энтероколит имел место у 21 (45,7%), гемоколит – у 17 (36,9%), энтерит – у 8 (17,4%) пациентов (рис. 2).

Лабораторные показатели при поступлении и при выписке представлены в табл. 3. При поступлении медиана лейкоцитов составила $12,10 \times 10^9/\text{л}$ [8,48; 16,75], палочкоядерных нейтрофилов – $0,53 \times 10^9/\text{л}$ [0,21; 1,10], сегментоядерных нейтрофилов – $6,53 \times 10^9/\text{л}$ [4,13; 11,19], С-реактивного белка – 12,09 мг/л [3,80; 30,33], СОЭ – 12,0 мм/ч [7,0; 19,5]. Прокальцитонин был определен у 15 (32,6%) пациентов, медиана уровня составила 0,11 нг/мл [0,06; 0,575].

При выписке отмечено снижение лейкоцитов до $6,87 \times 10^9/\text{л}$ [5,49; 8,63], палочкоядерных нейтрофилов – до $0,14 \times 10^9/\text{л}$ [0,07; 0,24] и сегментоядерных нейтрофилов – до $2,56 \times 10^9/\text{л}$ [1,72; 4,05], а также уменьшение медианы СОЭ до 10,0 мм/ч [7,0; 15,0] (рис. 3).

У 35 детей С-реактивный белок был оценен как при поступлении, так и при выписке. В этой подгруппе медиана CRP при поступлении составила 17,42 мг/л [5,51; 41,94], тогда как при выписке – 2,3 мг/л [0,77; 6,21]. На индивидуальной диаграмме (рис. 4) видно, что у подавляющего большинства пациентов уровень СРБ снижается, что отражает купирование системного воспалительного ответа на фоне терапии.

Лейкоцитоз отмечен у 31 (67,4%) ребенка, повышение уровня СРБ – у 33 (71,7%) пациентов.

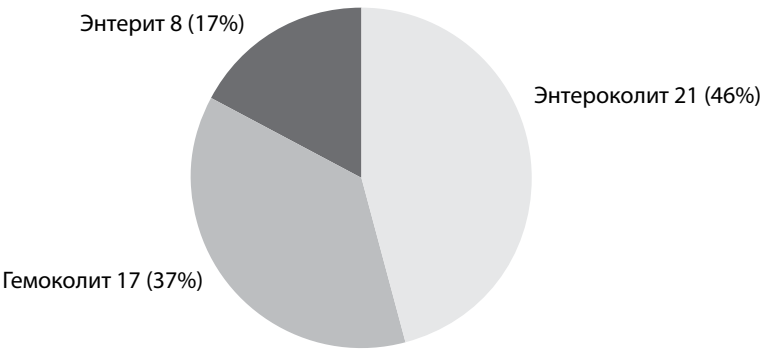


Рис. 2. Распределение пациентов с КДАИ по ведущему клиническому синдрому (n=46)
Fig. 2. Distribution of patients by predominant clinical syndrome (n=46)

Таблица 3
Лабораторные показатели пациентов с КДАИ (n=46)
Table 3
Laboratory parameters of CDI patients (n=46)

Показатель	n	Среднее±SD	Медиана	Q1–Q3	Мин. – макс.
Лейкоциты при поступлении (×10 ⁹ /л)	46	13,62±6,72	12,10	8,48–16,75	5,46–40,57
СРБ при поступлении (мг/л)	46	34,19±61,68	12,09	3,80–30,33	0,1–310,4
Гемоглобин при поступлении (г/л)	46	124,2±14,3	123,0	115,5–132,5	91,0–156,0
Нейтрофилы палочкоядерные при поступлении (×10 ⁹ /л)	46	0,87±1,01	0,53	0,21–1,10	0,05–4,56
Нейтрофилы сегментоядерные при поступлении (×10 ⁹ /л)	46	7,97±5,72	6,53	4,13–11,19	1,06–33,66
СОЭ при поступлении (мм/ч)	46	15,52±13,10	12,0	7,0–19,5	2–54
Лейкоциты при выписке (×10 ⁹ /л)	46	7,59±2,97	6,87	5,49–8,63	3,26–18,24
СРБ при выписке (мг/л)	35	6,84±11,08	2,3	0,77–6,21	0,1–52,5
Нейтрофилы палочкоядерные при выписке (×10 ⁹ /л)	46	0,19±0,19	0,14	0,07–0,24	0,02–1,09
Нейтрофилы сегментоядерные при выписке (×10 ⁹ /л)	46	3,04±1,74	2,56	1,72–4,05	0,08–7,30
Гемоглобин при выписке (г/л)	46	125,07±12,09	126,00	116,00–131,00	99,00–158,00
СОЭ при выписке (мм/ч)	46	12,98±9,69	10,0	7,0–15,0	3–49
Прокальцитонин (нг/мл)	15	6,18±18,42	0,11	0,06–0,575	0,05–70,43

Предшествующая антибактериальная терапия зарегистрирована у 78,3% детей (36 из 46), среди них наиболее часто применялись цефалоспорины (17; 37,0%) и пенициллины (13; 28,3%), реже – другие группы (6; 13,0%); у 10 пациентов (21,7%) антибактериальная терапия до развития КДАИ не проводилась.

Антибактериальная терапия острого эпизода КДАИ включала преимущественно ванкомицин (37 из 46 детей; 80,4%). Метронидазол в виде монотерапии был

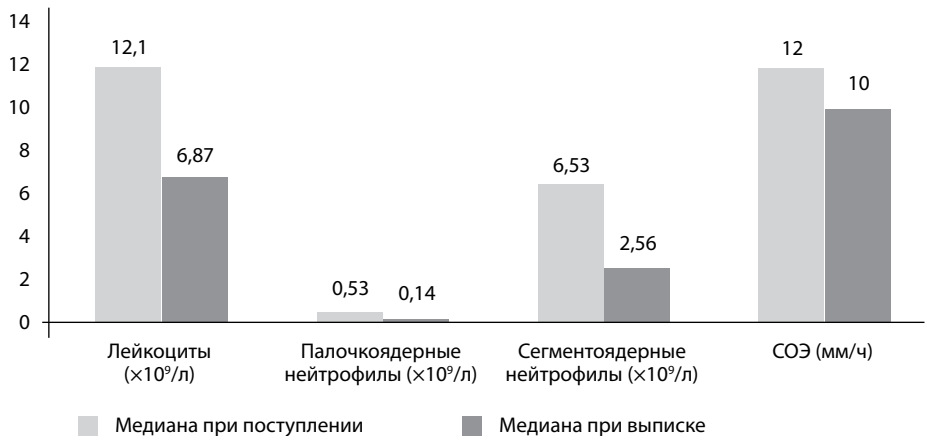


Рис. 3. Медианные значения лейкоцитов, палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов при поступлении и при выписке у детей с КДАИ (n=46)
Fig. 3. Median leucocyte, band and segmented neutrophil counts at admission and at discharge in children with CDI (n=46)

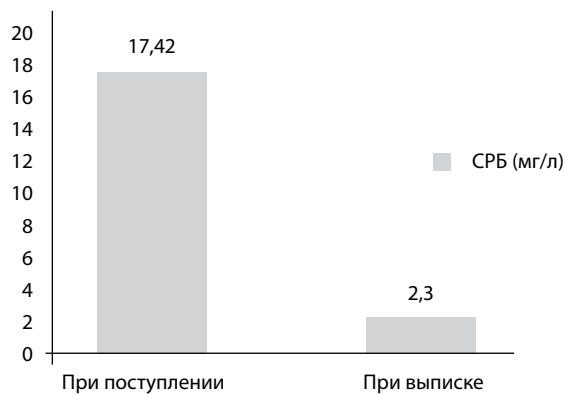


Рис. 4. Индивидуальная динамика уровня С-реактивного белка при поступлении и при выписке у детей с КДАИ (n=35)
Fig. 4. Individual dynamics of C-reactive protein levels at admission and at discharge in children with CDI (n=35)

использован у 1 (2,2%) пациента, еще у 1 (2,2%) ребенка применялась комбинация ванкомицина и метронидазола. У 7 детей (15,2%) антибактериальная терапия КДАИ не проводилась.

Связь уровня токсина с клиническими характеристиками

При сравнении групп с положительным и промежуточным результатом по токсину (IP >0,37 против 0,13–0,37) выявлено, что длительность госпитализации была статистически значимо больше при положительном тесте: медиана 13,0 дня против 7,0 дня (p=0,005, критерий Манна – Уитни). Различия по частоте стула, длительности диареи, температурной реакции и лабораторным показателям (лейкоциты, СРБ) не достигли статистической значимости (табл. 4, рис. 3).

Таблица 4
Сравнение клинических и лабораторных показателей в группах токсин-положительных и токсин-промежуточных пациентов
Table 4
Comparison of clinical and laboratory parameters between toxin-positive and equivocal groups

Показатель	Токсин+ (n=39)	Сомнит. (n=7)	p
Медиана возраста (лет)	4,00	5,00	0,517
Мальчики, n (%)	20 (51,3%)	3 (42,9%)	0,700
Длительность госпитализации (дн.), Ме [Q1; Q3]	13,0 [8,0; 16,0]	7,0 [4,5; 9,5]	0,005
Длительность диареи (дни), Ме [Q1; Q3]	7,0 [6,0; 11,0]	6,0 [4,5; 7,5]	0,085
Частота стула (макс.), Ме [Q1; Q3]	5,0 [4,0; 7,0]	5,0 [4,5; 6,0]	0,790
Макс. температура (°C), Ме [Q1; Q3]	38,3 [37,7; 38,7]	38,2 [37,6; 38,7]	0,771
Лейкоциты (×10 ⁹ /л), Ме [Q1; Q3]	11,76 [8,32; 16,16]	12,86 [9,82; 16,52]	0,976
СРБ (мг/л), Ме [Q1; Q3]	13,92 [4,15; 32,63]	2,83 [1,92; 18,03]	0,142
Рецидив, n (%)	15 (38,5%)	0 (0,0%)	0,119*

Примечания: * точный критерий Фишера – критерий Манна – Уитни, если не указано иное; Ме – медиана.

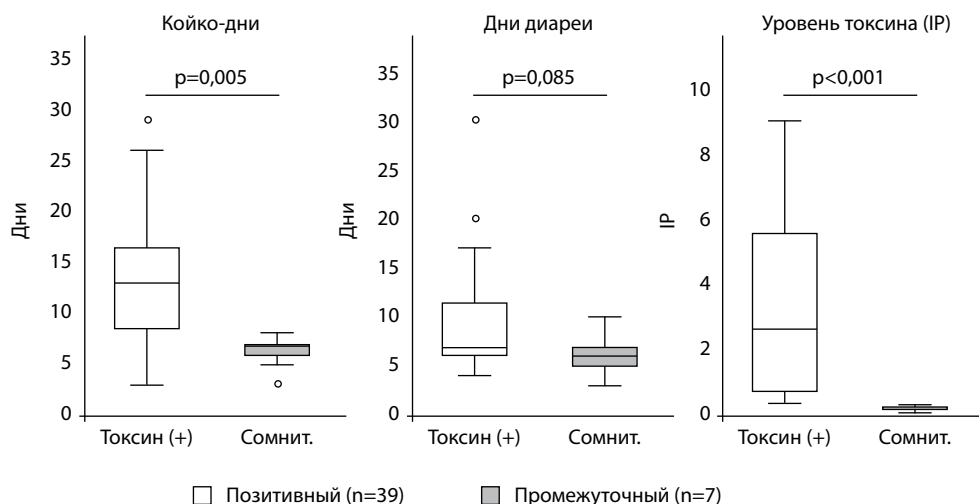


Рис. 5. Сравнение длительности госпитализации, длительности диареи и уровня токсина между группами токсин-позитивных и токсин-сомнительных пациентов

Fig. 5. Comparison of hospitalisation duration, diarrhoea duration and toxin level between toxin-positive and equivocal groups

Отмечена статистически значимая разница по уровню токсина в зависимости от пола: медиана IP у мальчиков составила 3,58, у девочек – 0,74 ($p=0,012$). Интерпретация этого различия требует осторожности с учетом ограниченного объема выборки.

Ассоциация уровня токсина с рецидивом

Частота рецидива КДАИ составила 26,1% (12 из 46 детей). Корреляционный анализ выявил положительную монотонную связь между исходным полуколичественным уровнем токсина и развитием рецидива: коэффициент Спирмена $\rho=0,23$, $p=0,117$. Несмотря на то что данная тенденция не достигла статистической значимости при имеющемся объеме выборки, направление связи согласуется с литературными данными о роли токсиновой нагрузки в прогнозе инфекции.

В многомерной логистической регрессии (предикторы: IP, возраст, пол) уровень токсина не вошел в модель как независимый значимый предиктор рецидива ($OR=1,17$; 95% ДИ 0,92–1,47; $p=0,194$). Общая значимость модели: LLR $p=0,403$, псевдо- R^2 (McFadden)=0,050, что указывает на ограниченную прогностическую силу при данном объеме выборки.

При сравнении детей с рецидивом и без него по клинико-лабораторным показателям выявлена статистически значимая разница только по длительности диареи: медиана 9,0 дня против 7,0 дня в группе без рецидива ($p=0,026$). Прочие параметры значимо не различались (табл. 5, рис. 4).

Характеристика детей с рецидивирующим течением КДАИ

Для 12 детей с рецидивирующим течением КДАИ была проведена отдельная описательная оценка. У 9 детей (75,0%) зарегистрирован 1 рецидив, у 3 (25,0%) –

Таблица 5
Клинические и лабораторные характеристики детей с рецидивом и без рецидива КДАИ
Table 5
Clinical and laboratory characteristics of children with and without CDI recurrence

Показатель	Рецидив (n=15)	Без рецидива (n=31)	p
Медиана уровня токсина IP [Q1; Q3]	3,47 [0,71; 7,13]	1,48 [0,42; 4,25]	0,119
Медиана возраста (лет) [Q1; Q3]	3,00 [2,00; 7,00]	4,00 [2,00; 9,50]	0,509
Длительность госпитализации (дни), Ме [Q1; Q3]	13,0 [7,5; 17,5]	12,0 [7,0; 15,5]	0,605
Длительность диареи (дни), Ме [Q1; Q3]	9,0 [7,5; 14,5]	7,0 [5,0; 8,0]	0,026
Частота стула, Ме [Q1; Q3]	5,0 [4,5; 7,0]	5,0 [4,0; 7,0]	0,684
Макс. температура (°C), Ме [Q1; Q3]	38,0 [37,2; 38,4]	38,4 [37,8; 38,8]	0,093
Лейкоциты (×10 ⁹ /л), Ме [Q1; Q3]	11,62 [10,23; 15,78]	13,01 [8,31; 18,75]	0,673
СРБ (мг/л), Ме [Q1; Q3]	6,03 [2,15; 17,01]	17,42 [4,82; 31,70]	0,163
Кровь в стуле, n (%)	9 (60,0)	13 (41,9)	0,238
Слизь в стуле, n (%)	12 (80,0)	25 (80,6)	0,958

Примечания: Ме – медиана; p – критерий Манна – Уитни для количественных переменных, критерий χ^2 для категориальных.

2 рецидива. Медианная длительность 1-й госпитализации составила 12 [8; 16] дней, 2-й – 8 [6; 12] дней. Ни у одного пациента с рецидивирующим течением не было хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта.

По данным лабораторной динамики, в группе рецидивов между 1-й и 2-й госпитализацией выявлено значимое снижение СРБ: медиана 10,88 мг/л против 1,84 мг/л (p=0,021, критерий Уилкоксона). Динамика уровня токсина (медиана 2,60 против 0,77 IP, p=0,129) и лейкоцитов (11,43 против 9,04×10⁹/л, p=0,204) также имела тенденцию к снижению, однако без статистической значимости (табл. 6, рис. 5).

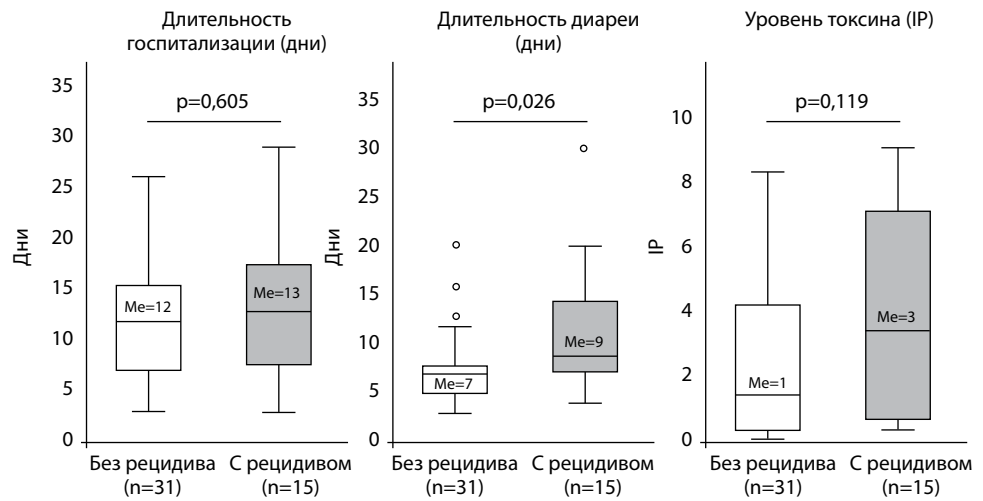


Рис. 6. Длительность госпитализации, длительность диареи и уровень токсина IP у детей с рецидивом и без рецидива КДАИ
Fig. 6. Duration of hospitalisation, duration of diarrhoea, and toxin IP level in children with and without CDI recurrence

Таблица 6
Динамика клинических и лабораторных показателей у детей с рецидивирующим течением КДАИ (n=12)
Table 6
Dynamics of clinical and laboratory parameters in children with recurrent CDI (n=12)

Показатель	1-я госп.	2-я госп.	p (1→2)
n пациентов	12	12	–
Длительность госп. (дни), Ме [Q1; Q3]	12 [8; 16]	8 [6; 12]	–
Уровень токсина IP, Ме [Q1; Q3]	2,60 [1,11; 6,31]	0,77 [0,64; 1,38]	0,129
Лейкоциты (×10 ⁹ /л), Ме [Q1; Q3]	11,43 [9,70; 13,22]	9,04 [8,07; 11,50]	0,204
СРБ (мг/л), Ме [Q1; Q3]	10,88 [4,73; 16,69]	1,84 [1,14; 5,11]	0,021

Примечания: p – критерий Уилкоксона (1-я vs 2-я госп.); Ме – медиана.

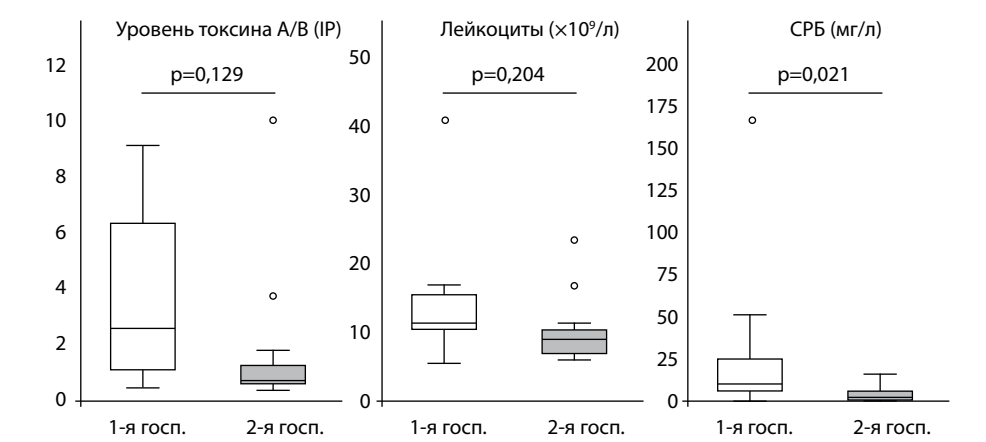


Рис. 7. Динамика лабораторных показателей (токсин A/B, лейкоциты, СРБ) между 1-й и 2-й госпитализацией у детей с рецидивами КДАИ (n=12). Серые линии – индивидуальные значения; p – критерий Уилкоксона
Fig. 7. Dynamics of laboratory markers (toxin A/B, leucocytes, CRP) between 1st and 2nd hospitalisation in children with recurrent CDI (n=12). Grey lines represent individual values; p – Wilcoxon test

■ ОБСУЖДЕНИЕ

В представленном ретроспективном одноцентровом исследовании описаны клинико-лабораторные особенности КДАИ у 46 детей и оценена прогностическая роль полуколичественного уровня токсинов A/B, определенного методом ИФА VIDAS. Частота рецидивов составила 26,1%, что сопоставимо с данными педиатрических когорт, где рецидив КДАИ отмечается у 20–30% пациентов после первого эпизода.

Ключевым наблюдением стала ассоциация более высокого полуколичественного уровня токсина с большей длительностью госпитализации. У детей с положительным тестом (IP >0,37) длительность пребывания в стационаре была значимо больше, чем при промежуточном уровне (Ме 13,0 vs 7,0 дня, p=0,005). Вместе с тем этот показатель не продемонстрировал независимой связи с рецидивом КДАИ в многомерной модели, что подчеркивает ограниченность его прогностической ценности при

оценке долгосрочного исхода; модель логистической регрессии была ограничена тремя предикторами (IP, возраст, пол) из-за небольшого числа событий (12 рецидивов), чтобы избежать переобучения модели. Эти данные согласуются с результатами исследований у взрослых, где наличие свободного токсина и его более высокая концентрация ассоциированы с тяжелым течением.

Важным отличием настоящей работы является использование полуколичественного, а не истинно количественного показателя токсиновой нагрузки. Индекс положительности ИФА отражает относительный уровень токсина, зависит от характеристик набора и не является стандартизированным показателем, сопоставимым между лабораториями, что ограничивает возможности межисследовательского сравнения, хотя в реальной клинической практике именно такие полуколичественные тесты нередко являются основным источником информации.

Корреляция между уровнем токсина и риском рецидива (r Спирмена = 0,23) не достигла статистической значимости ($p=0,117$), что, вероятно, отражает ограниченный объем выборки. При отсутствии статистически значимой ассоциации наблюдаемая тенденция по направлению эффекта соответствует гипотезе о возможной роли токсиновой нагрузки в патогенезе рецидивирующей инфекции, описанной в литературе, но не позволяете рассматривать исходный IP как надежный предиктор рецидива в данной когорте.

Значимое снижение СРБ между 1-й и 2-й госпитализацией у детей с рецидивами ($p=0,021$) при одновременной тенденции к снижению уровня токсина отражает динамику воспалительного процесса в ходе лечения, однако при данном объеме выборки не дает возможности предсказать развитие рецидива только на основании лабораторных маркеров. В нашем исследовании прокальцитонин определялся лишь у 15 (32,6%) пациентов, поэтому представленные значения следует рассматривать как описательные и не использовать для выводов о его прогностической ценности при КДАИ.

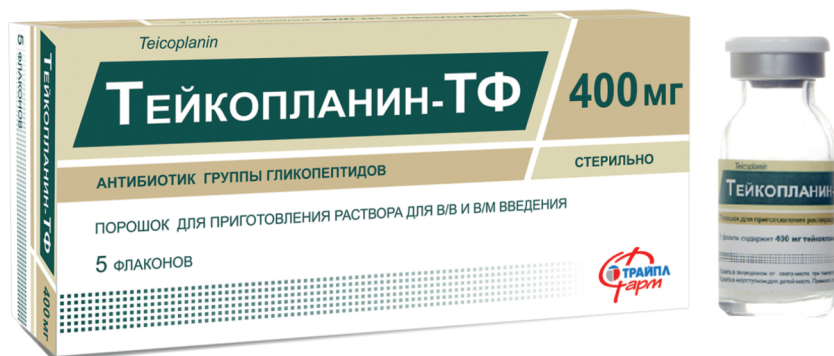
■ ВЫВОДЫ

1. У детей с КДАИ в анализируемой когорте частота рецидивов составила 26,1%, что указывает на клинически значимое бремя рецидивирующей КДАИ в педиатрической практике.
2. В данном исследовании более высокий полуколичественный уровень токсинов A/B ($IP > 0,37$) ассоциировался с большей длительностью госпитализации, тогда как по основным клинико-лабораторным показателям дети с промежуточным и положительным результатом существенных различий не имели. Это может косвенно указывать на то, что часть пациентов с промежуточными значениями IP представляет собой истинные случаи КДАИ, которым по формальным диагностическим критериям зачастую не выставляется диагноз. На практическом уровне у таких детей целесообразно рассматривать возможность повторного тестирования и/или применения альтернативного диагностического алгоритма (например, многоэтапной схемы с использованием NAAT и/или определения GDH) при наличии характерной клинической картины. В то же время ограниченный объем выборки и использование одноэтапного ИФА не позволяют однозначно рекомендовать пересмотр диагностических порогов; данное наблюдение следует рассматривать как гипотезу, требующую подтверждения в проспективных исследованиях с использованием референсных алгоритмов диагностики.

ТЕЙКОПЛАНИН-ТФ

(Teicoplanin)

Порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения 200 мг, 400 мг



**ДОСТОЙНЫЙ ВЫБОР ДЛЯ ИНФЕКЦИЙ ,
ВЫЗВАННЫХ ГРАМ (+) БАКТЕРИЯМИ,
ВКЛЮЧАЯ MRSA/ MRSE, VRE**

Отличительные особенности в применении Тейкопланина:

- Тейкопланин почти полностью (более 90%) связывается с белками плазмы, и за счет большей липофильности лучше проникает в ткани и фагоцитирующие клетки;
- Длительный период полувыведения Тейкопланина позволяет применять его 1 раз в сутки с возможностью использования для внебольничной парентеральной антибиотикотерапии;
- Тейкопланин может вводиться не только в/в капельно, но и в/в болюсно, и в/мышечно.

ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ

Имеются противопоказания и нежелательные реакции.

Имеются особые условия применения в период беременности. Реклама.

Производитель: СООО "ТрайплФарм", e-mail: triplepharm@gmail.com.



3. Длительность диареи была значимо больше у детей с последующим рецидивом (Ме 9,0 vs 7,0 дня, $p=0,026$), что может служить дополнительным клиническим ориентиром при оценке риска рецидивирующего течения КДАИ.
4. Корреляция исходного уровня токсина (IP) с риском рецидива ($p=0,23$, $p=0,117$) не достигла статистической значимости при данном объеме выборки, а многомерная логистическая регрессия не выявила IP как независимый предиктор рецидива; модель регрессии намеренно включала только три предиктора (IP, возраст, пол) из-за небольшого числа рецидивов (12 случаев), чтобы снизить риск нестабильности оценок модели.
5. Используемый метод полуколичественной оценки токсинов A/B отражает относительную токсиную нагрузку и не стандартизирован между лабораториями, что является важным методологическим ограничением и затрудняет сопоставление с данными других центров. В совокупности с ретроспективным дизайном и небольшим объемом выборки это определяет предварительный характер результатов, которые требуют подтверждения в более крупных проспективных многоцентровых педиатрических исследованиях.

Ограничения исследования

1. Ретроспективный одноцентровый дизайн не позволяет обобщить выводы и контролировать все потенциальные смешивающие факторы.
2. Небольшой объем выборки ($n=46$) ограничивает статистическую мощность исследования и повышает риск случайных ассоциаций, особенно при проведении многомерного анализа.
3. Полуколичественный характер оценки токсина: индекс положительности отражает относительную токсиную нагрузку, не является истинной концентрацией и не стандартизирован между лабораториями, что затрудняет межисследовательское сравнение.
4. Одноэтапный диагностический алгоритм на основе ИФА без использования многоэтапной схемы (например, сочетания GDH и NAAT с последующим подтверждением токсина) мог приводить как к гипердиагностике КДАИ, так и к недоучету части случаев, особенно при промежуточных значениях IP.
5. Ограниченная оценка тяжести: стратификация проводилась без применения валидированных шкал, что затрудняет прямое сопоставление полученных результатов с данными международных исследований и может приводить к неоднородности категорий «среднетяжелое» и «тяжелое течение».

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Shirley D., Tornell W., Warren C., et al. Clostridioides difficile Infection in Children: Recent Updates on Epidemiology, Diagnosis, Therapy. *Pediatrics*. 2023;152:e2023062307. DOI: 10.1542/peds.2023-062307
2. McDonald L.C., Gerding D.N., Johnson S., et al. Clinical Practice Guidelines for Clostridium difficile Infection in Adults and Children: 2017 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). *Clin Infect Dis*. 2018;66(7):987–994. DOI: 10.1093/cid/ciy149
3. Smits W.K., Lyras D., Lacy D.B., et al. Clostridium difficile infection. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16020. DOI: 10.1038/nrdp.2016.20
4. Guh A.Y., Mu Y., Winston L.G., et al. Trends in U.S. Burden of Clostridioides difficile Infection and Outcomes. *N Engl J Med*. 2020;382(14):1320–1330. DOI: 10.1056/NEJMoa1910215
5. Martin J.S., Monaghan T.M., Wilcox M.H. Clostridium difficile infection: epidemiology, diagnosis and understanding transmission. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016;13(4):206–216. DOI: 10.1038/nrgastro.2016.25

6. Wendt J.M., Cohen J.A., Mu Y., et al. Clostridium difficile Infection Among Children Across Diverse US Geographic Locations. *Pediatrics*. 2014;133(4):651–658. DOI: 10.1542/peds.2013-3049
7. Assefa M., Biset S., Amare A., et al. Trends in Clostridioides difficile infection prevalence among pediatric cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2025;20:e0333962. DOI: 10.1371/journal.pone.0333962
8. Kampouri E., Croxatto A., Prod'Hom G., et al. Clostridioides difficile Infection, Still a Long Way to Go. *J Clin Med*. 2021;10(3):389. DOI: 10.3390/jcm10030389
9. Viprey V.F., Davis G.L., Benson A.D., et al. A point-prevalence study on community and inpatient Clostridioides difficile infections: results from COMBACTE-CDI, July to November 2018. *Euro Surveill*. 2022;27(26):2100704. DOI: 10.2807/1560-7917.es.2022.27.26.2100704
10. Bushman F.D., Conrad M., Ren Y., et al. Multi-omic analysis defines distinct immunological and microbiome features of acute and chronic pediatric colitis. *Nat Commun*. 2023;14(1):7207. DOI: 10.1038/s41467-023-42773-7
11. Polage C.R., Gyorke C.E., Kennedy M.A., et al. Overdiagnosis of Clostridium difficile Infection in the Molecular Test Era. *JAMA Intern Med*. 2015;175(11):1792–1801. DOI: 10.1001/jamainternmed.2015.4114
12. Schutze G.E., Willoughby R.E.; Committee on Infectious Diseases. Clostridium difficile infection in infants and children. *Pediatrics*. 2013;131(1):196–200. DOI: 10.1542/peds.2012-2992
13. Senchyna F., Gaur R.L., Gombar S., et al. Extent of Toxin Positivity in Patients with Clostridium difficile Infection. *J Clin Microbiol*. 2017;55(5):1617–1625. DOI: 10.1128/jcm.02430-16
14. Gonzales-Luna A.J., Carlson T.J., Garey K.W. Emerging role of toxin quantification in Clostridioides difficile infection. *Anaerobe*. 2021;71:102391. DOI: 10.1016/j.anaerobe.2021.102391
15. bioMérieux. VIDAS C. difficile Toxin A&B: package insert. Marcy-l'Étoile: bioMérieux SA; 2020. Ref. 30730/30731.



<https://doi.org/10.34883/PI.2026.15.3.020>
УДК 616-089.8:575.17



Полякова Е.А.^{1,2}, Мательский Н.А.¹✉, Дмитриева А.В.³, Пузанов Р.М.³, Горбич О.А.⁴,
Горбич Ю.Л.⁵, Походня Ю.Г.⁶, Солнцева А.В.^{1,2}

¹ Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии, Минск, Беларусь

² Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

³ Национальная антидопинговая лаборатория, Минск, Беларусь

⁴ 1-я городская клиническая больница, Минск, Беларусь

⁵ Комитет по здравоохранению Мингорисполкома, Минск, Беларусь

⁶ Управляющая компания холдинга «Белфармпром», Минск, Беларусь

Генетические предикторы нефротоксичности колистина и вариабельности плазменных концентраций вориконазола у пациентов с сепсисом

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Полякова Е.А. – концепция исследования, обзор литературы, выполнение этапов генотипирования, анализ и интерпретация данных; Мательский Н.А. – дизайн исследования, обзор литературы, анализ и интерпретация данных, статистическая обработка; Дмитриева А.В. – сбор, систематизация данных; Пузанов Р.М. – формирование выборки и подготовка материалов для анализа; Горбич О.А. – обзор литературы; Горбич Ю.Л., Походня Ю.Г., Солнцева А.В. – редактирование.

Подана: 10.08.2026

Принята: 31.08.2026

Контакты: matselski@gmail.com

Резюме

Цель. Оценить влияние полиморфизмов генов ABCB1, SLC15A2, LRP2 на риск развития острого почечного повреждения (ОПП) III стадии у пациентов с сепсисом, получавших колистин, а также изучить роль полиморфизмов CYP2C19 и SLC01B1 в определении плазменных концентраций вориконазола.

Материалы и методы. Были проведены два проспективных исследования. В первой когорте (n=129) изучалась нефротоксичность колистина у пациентов с сепсисом. Во второй когорте (n=65) исследовалась вариабельность плазменных концентраций у пациентов с сепсисом, получавших вориконазол. Генотипирование проводилось методом капиллярного секвенирования. Анализировались полиморфизмы rs1045642 гена ABCB1, c.1036-93G>A SLC15A2, rs13397109 LRP2, rs4149056 SLC01B1, rs4244285 и rs12248560 CYP2C19. Количественное определение вориконазола проводилось методом ВЭЖХ-МС/МС. Статистическая обработка включала критерий χ^2 , расчет RR и 95% ДИ, ранговый дисперсионный анализ Краскела – Уоллиса и тест линейно-линейной ассоциации.

Результаты. Полиморфизм rs1045642 гена ABCB1 ассоциирован с риском ОПП III стадии в группе колистина ($\chi^2=4,2$; $p=0,04$; $RR=1,97$ (95% ДИ 1,08–3,58). Минорный вариант AA локуса c.1036-93G>A гена SLC15A2 также ассоциирован с риском ОПП III ст. исключительно в группе колистина ($\chi^2=5,4$; $p=0,02$; $RR=2,7$ (95% ДИ 1,58–4,66)). Наличие 1–2 гомозиготных аллелей по генам ABCB1, SLC15A2 значимо повышало риск

ОПП III ст. ($\chi^2=7,16$; $p=0,007$; $RR=2,46$; 95% ДИ 1,38–4,41). Выявлена статистически значимая связь между суммарным количеством мажорных аллелей по полиморфизмам rs4149056 SLCO1B1, rs4244285, rs12248560 CYP2C19 и уровнем плазменной концентрации вориконазола ($\chi^2=16,8$; $p<0,0001$).

Заключение. Генотипирование полиморфизмов rs1045642 гена ABCB1, с.1036-93G>A гена SLC15A2, rs4149056 SLCO1B1, rs4244285, rs12248560 CYP2C19 может быть использовано для персонализированной оценки риска нефротоксичности колистина и прогнозирования изменения концентраций вориконазола.

Ключевые слова: острое почечное повреждение, нефротоксичность, колистин, вориконазол, полиморфизм генов

Polyakova E.^{1,2}, Matselsky N.¹ ✉, Dmitrieva A.³, Puzanov R.³, Gorbich O.⁴, Gorbich Yu.⁵, Pokhodnya Yu.⁶, Solntsava A.^{1,2}

¹ Belarussian Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology, Minsk, Belarus

² Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

³ National Anti-Doping Laboratory, Minsk, Belarus

⁴ 1st City Clinical Hospital, Minsk, Belarus

⁵ Healthcare Committee of the Minsk City Executive Committee, Minsk, Belarus

⁶ Management Company of the "Belpharmprom Holding", Minsk, Belarus

Genetic Predictors of Colistin Nephrotoxicity and Variability of Plasma Concentrations of Voriconazole in Patients with Sepsis

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Polyakova E. – study concept, literature review, genotyping stages, data analysis and interpretation; Matselsky N. – study design, literature review, data analysis and interpretation, statistical processing; Dmitrieva A. – data collection and systematization; Puzanov R. – sample formation and preparation of materials for analysis; Gorbich O. – literature review; Gorbich Yu., Pokhodnya Yu., Solntsava A. – editing.

Submitted: 10.08.2026

Accepted: 31.08.2026

Contacts: matselski@gmail.com

Abstract

Purpose. To evaluate the impact of ABCB1, SLC15A2, and LRP2 gene polymorphisms on the risk of developing stage III acute kidney injury (AKI) in patients with sepsis treated with colistin, and to study the role of CYP2C19 and SLCO1B1 polymorphisms in determining plasma voriconazole concentrations.

Materials and methods. Two prospective studies were conducted. The first cohort ($n=129$) assessed colistin nephrotoxicity in patients with sepsis. The second cohort ($n=65$) assessed plasma concentration variability in patients with sepsis treated with voriconazole. Genotyping was performed by capillary (Sanger) sequencing. The following polymorphisms were analyzed: rs1045642 of the ABCB1 gene, с.1036-93G>A of SLC15A2, rs13397109 of LRP2, rs4149056 of SLCO1B1, rs4244285 and rs12248560 of CYP2C19.

Voriconazole was quantified by HPLC-MS. Statistical analysis included the χ^2 test, calculation of RR and 95% CI, Kruskal-Wallis ANOVA, and the linear-linear association test.

Results. The rs1045642 polymorphism of the ABCB1 gene is associated with the risk of stage III AKI in the colistin group ($\chi^2=4.2$; $p=0.04$; RR=1.97 (95% CI 1.08–3.58). The minor AA variant of the c.1036-93G>A locus of the SLC15A2 gene is also associated with the risk of stage III AKI exclusively in the colistin group ($\chi^2=5.4$; $p=0.02$; RR=2.7; 95% CI 1.58–4.66). The presence of 1–2 homozygous alleles for the ABCB1 and SLC15A2 genes significantly increased the risk of stage III AKI ($\chi^2=7.16$; $p=0.007$; RR=2.46; 95% CI 1.38–4.41). A statistically significant association was found between the total number of major alleles for polymorphisms rs4149056 SLCO1B1, rs4244285, rs12248560 CYP2C19 and the plasma concentration of voriconazole ($\chi^2=16.8$; $p<0.0001$).

Conclusion. Genotyping of rs1045642 of the ABCB1 gene and c.1036-93G>A of the SLC15A2 gene, rs4149056 of SLCO1B1, rs4244285, rs12248560 of CYP2C19 can be used for personalized assessment of the risk of colistin nephrotoxicity and prediction of changes in voriconazole concentrations.

Keywords: acute kidney injury, nephrotoxicity, colistin, voriconazole, gene polymorphism

■ ВВЕДЕНИЕ

Септический шок по-прежнему определяет исходы в медицине критических состояний. Несмотря на существующие протоколы лечения, летальность в этой когорте пациентов высока [1]. Для пациента с сепсисом принципиально важен ранний старт адекватной антимикробной терапии: задержка с назначением эффективного препарата напрямую отражается на выживаемости [2]. Однако реальная клиническая практика далека от идеализированной схемы «диагноз – правильный антибиотик = успех». Выбор конкретного антимикробного средства, его дозирования и тактики терапевтического лекарственного мониторинга (ТЛМ) у пациентов в критическом состоянии превращается в многокомпонентную задачу, где одновременно нужно учитывать органную дисфункцию, динамику инфекционного процесса и высокую вариабельность фармакокинетики [2, 3].

Дополнительные проблемы внесла эскалация устойчивости грамотрицательных бактерий к препаратам первого и второго ряда. Это привело к фактическому «возвращению» антибиотиков резерва, прежде всего полимиксинов, и существенному росту доли пациентов, получающих колистин в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) [4]. Параллельно сохраняется высокая нагрузка инвазивных грибковых инфекций у онкогематологических пациентов с нейтропенией и сепсисом, для которых вориконазол остается препаратом первой линии в схемах противогрибковой терапии [5]. В результате в отделениях реанимации формируется группа пациентов, у которых одновременно используются препараты с серьезным токсическим потенциалом и выраженной межиндивидуальной вариабельностью концентраций.

Колистин: нефротоксичность как клиническое ограничение

Нефротоксичность колистина остается главным фактором, ограничивающим его применение у пациентов с сепсисом. Частота острого повреждения почек ОПП

при его использовании достигает 20–40% и зависит от характеристик популяции, сопутствующей терапии и критериев оценки функции почек. Сепсис-ассоциированное ОПП (СА-ОПП) сопровождается ростом летальности, увеличением длительности пребывания в ОРИТ и затрат на лечение [6, 7]. Нефротоксичность колистина обусловлена не только прямыми факторами повреждения канальцевого эпителия, но и включает воспаление, оксидативный стресс и индивидуальные особенности транспорта и выведения препарата. Повреждение носит многокомпонентный характер и включает взаимодействие препарата с клеточными мембранами, индукцию апоптоза и некроза, генерацию активных форм кислорода и активацию провоспалительных каскадов. Важную роль играют системы транспорта и эндоцитоза, которые определяют почечный клиренс полимиксинов и их внутриклеточное накопление [8].

Системы транспорта и эндоцитоза: ABCB1, PEPT2, LRP2

Ключевое значение имеет эффлюксный транспортер ABCB1 – Р-гликопротеин, экспрессируемый на апикальной мембране клеток проксимальных канальцев, а также в печени и кишечнике. Он ограничивает внутриклеточное накопление ксенобиотиков за счет активного выведения. Снижение функции ABCB1 вследствие генетической вариабельности или влияния системного воспаления может усиливать повреждение канальцевого эпителия при терапии полимиксинами [9]. PEPT2, кодируемый геном SLC15A2 и локализованный на апикальной мембране проксимальных канальцев, обеспечивает реабсорбцию пептидов и пептидомиметиков. Колистин и полимиксин В являются его субстратами и активно накапливаются в клетках через этот путь. Тем самым PEPT2 выступает одним из ключевых детерминантов нефротоксичности и потенциальной мишенью для фармакогенетической оценки риска [10]. LRP2-мегалин – эндоцитарный рецептор щеточной каймы проксимальных канальцев, участвующий в реабсорбции белков, витаминов и ксенобиотиков, включая колистин. Он способствует почечному накоплению полимиксинов через эндоцитоз комплексов «препарат – белок». Однако неполное снижение накопления при инактивации мегалина указывает на наличие альтернативных путей, прежде всего PEPT2-опосредованного транспорта. Таким образом, LRP2 следует рассматривать как значимый, но не ведущий компонент системы ренального накопления, действующий во взаимодействии с другими транспортерами [11].

От механизмов к генам

С учетом изложенных механизмов возникает практический вопрос: в какой степени генетические варианты ABCB1, SLC15A2 и LRP2 определяют индивидуальную чувствительность к нефротоксичности колистина у пациентов с сепсисом. Полиморфизмы этих генов способны изменять экспрессию и функциональную активность белков, влияя на ренальный захват и клиренс полимиксинов. В клинической практике это означает, что при сопоставимой тяжести состояния и одинаковой терапии риск ОПП может существенно различаться в зависимости от генетического профиля транспортных систем. Систематическое изучение этих детерминант необходимо для более точной стратификации риска и перехода к персонализированной антимикробной терапии в ОРИТ.

Вориконазол: вариабельность фармакокинетики и роль CYP2C19

Плазменные концентрации вориконазола характеризуются выраженной межиндивидуальной вариабельностью, сохраняющейся даже при стандартных режимах дозирования [12]. Для пациентов с инвазивными микозами это критично: нарушение метаболизма связано с неэффективностью терапии, тогда как повышенные уровни увеличивают риск токсичности, включая гепато- и нефротоксические эффекты [13].

Ключевым фактором вариабельности фармакокинетики является полиморфизм CYP2C19, кодирующего фермент системы цитохрома P450, ответственный за метаболизм вориконазола. Функциональные варианты гена формируют фенотипы от ультрабыстрого до медленного метаболизма и приводят к значимым различиям экспозиции при одинаковых дозах. Это требует индивидуализации дозирования и осторожной интерпретации данных ТЛМ, особенно у критических пациентов [14].

Узкий терапевтический интервал и роль печеночных транспортеров

Узкий терапевтический диапазон вориконазола (около 2–6 мг/л) обосновывает необходимость регулярного ТЛМ. Даже при стандартных дозах достижение целевых концентраций нестабильно, что отражает влияние генетических факторов, органной дисфункции, лекарственных взаимодействий и особенностей интенсивной терапии. При этом вариабельность определяется не только метаболизмом: до биотрансформации препарат должен быть захвачен гепатоцитами, где важную роль играют транспортные системы [12].

Роль печеночных транспортеров изучена ограниченно. Наибольший интерес представляет OATP1B1 (SLCO1B1), участвующий в захвате ксенобиотиков гепатоцитами [15]. Генетические варианты SLCO1B1 могут влиять на печеночный клиренс вориконазола и дополнять эффект полиморфизмов CYP2C19. Однако доступные данные остаются фрагментарными, что требует комплексных исследований с учетом генетических и клинических факторов у пациентов стационара, включая ОРИТ [15].

Фармакогенетика в медицине критических состояний

Фармакогенетика антимикробных препаратов приобретает прикладное значение как инструмент перехода от эмпирического дозирования к индивидуализированной терапии. Для препаратов с узким терапевтическим окном и высоким риском токсичности, таких как колистин и вориконазол, учет генетических факторов транспорта и метаболизма может существенно повысить безопасность лечения. В отечественной практике данные по ABCB1, SLC15A2 и LRP2 в контексте нефротоксичности колистина ограничены; аналогичный дефицит информации сохраняется для CYP2C19 и SLCO1B1 в отношении вариабельности концентраций вориконазола. Это определяет необходимость целенаправленных фармакогенетических исследований в популяции пациентов с сепсисом.

■ ЦЕЛЬ

Оценить влияние полиморфизмов генов ABCB1, SLC15A2, LRP2 на риск развития ОПП III стадии у пациентов с сепсисом, получавших колистин, а также изучить роль полиморфизмов CYP2C19 и SLCO1B1 в детерминации плазменных концентраций вориконазола.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведены два независимых одноцентровых проспективных исследования в ОРИТ ГУ «РНПЦ детской онкологии, гематологии и иммунологии»; информированное согласие получено у пациентов или их законных представителей.

Когорта 1: нефротоксичность колистина

Включены пациенты с верифицированным сепсисом ($n=129$) и сопутствующим онкогематологическим заболеванием, проходившие лечение в ОРИТ. Критерии включения: Sepsis-3. Критерии исключения: пациенты с хронической почечной недостаточностью и ОПП III стадии по KDIGO на момент включения.

Сформированы две группы: основная ($n=84$) – терапия колистином более 7 суток; контрольная ($n=45$) – без колистина (цефалоспорины III–IV поколений, карбапенемы и др.). В динамике пациенты стратифицированы по степени ОПП: 0–II и III стадии.

Когорта 2: вариабельность концентраций вориконазола

Включены пациенты ОРИТ с сепсисом и онкогематологическими заболеваниями ($n=65$). Критерий исключения: тяжелая печеночная недостаточность (Child – Pugh, C). Вориконазол вводили внутривенно в дозе 12,8 [8,4; 16,0] мг/кг/сут в 2 введения. Остаточную концентрацию (C_{trough}) определяли не ранее 72 часов от начала терапии вориконазолом, забор образца крови выполняли перед очередной дозой.

Последовательности праймеров для амплификации и последующего секвенирования синтезированы ОДО «Праймтех», согласно разработанному дизайну. Генотипирование выполнено методом капиллярного секвенирования (ABI PRISM 3500, Applied Biosystems, США). В когорте 1 исследованы следующие генетические варианты: ABCB1 c.3435T>G (rs1045642), SLC15A2 c.1036-93G>A (ранее не описанный в литературе вариант) и LRP2 c.7626C>T (rs13397109). В когорте 2 – SLC01B1 rs4149056 (c.521T>C), CYP2C19 rs4244285 (c.681G>A, CYP2C19*2) и rs12248560 (c.-806C>T, CYP2C19*17).

Концентрации вориконазола определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием (учреждение здравоохранения «Национальная антидопинговая лаборатория»). Нижний предел количественного определения – 0,05 мг/л; точность и воспроизводимость – в пределах $\pm 15\%$.

Статистический анализ

Анализ выполнен в Statistica 12.0, SPSS 23.0 и Excel 2016. Количественные данные представлены как Me [Q1; Q3], категориальные – в %; уровень значимости – $p<0,05$.

Соответствие равновесию Харди – Вайнберга оценивали критерием χ^2 ($p>0,05$); аллельные частоты сопоставляли с международными базами данных «1000 Genomes» и «gnomAD» для соответствующей этнической группы. На основании критерия Акаике использована рецессивная генетическая модель для генов ABCB1, SLC15A2. Таким образом, генотипы с двумя копиями минорного аллеля (гомозигота – aa) сравнивали с совокупной группой носителей мажорного аллеля (AA и Aa). Для гена LRP2 была использована доминантная генетическая модель (aa+Aa против AA). Для сравнения категориальных переменных использовался критерий χ^2 Пирсона с поправкой Йейтса



на непрерывность (с расчетом двустороннего уровня значимости). Если ожидаемые значения хотя бы в одной ячейке таблицы сопряженности 2×2 были менее 5, применялся двусторонний точный критерий Фишера.

В когорте 2 для сравнения количественных показателей применяли критерий Краскела – Уоллиса; связь между числом мажорных аллелей и концентрацией вориконазола оценивали тестом линейно-линейной ассоциации.

Исследование выполнено в рамках НИР «Разработать метод лечения сепсиса у пациентов с химиоиндуцированной нейтропенией», номер госрегистрации 20250902.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Фармакогенетические предикторы нефротоксичности колистина

В когорте из 129 пациентов с сепсисом 84 (65,1%) получали колистин в течение более 7 дней, 45 (34,9%) составили контрольную группу, в которой пациенты колистин не получали. Из исследования были исключены пациенты, имеющие на момент начала терапии колистином ОПП III ст. Первоначальное распределение пациентов по стадиям ОПП до назначения колистина представлено в табл. 1. При анализе распределения степени ОПП в группах с помощью критерия χ^2 Пирсона статистически значимых различий обнаружено не было ($\chi^2=5,8$; $p>0,05$).

Распределение по стадиям ОПП в динамике на фоне терапии колистином представлено в табл. 2. У 32 (24,8%) из 129 пациентов, имевших первоначально 0–II ст. ОПП, в процессе терапии сепсиса развилась III ст.

Установлено, что развитие ОПП III ст. статистически значимо чаще развивалось среди пациентов, получавших колистин (RR=2,89, 95% ДИ 1,2–6,9; $\chi^2=5,9$, $p=0,015$).

Анализ ассоциации полиморфизма rs1045642 гена ABCB1 с развитием ОПП III ст. выявил его значимое влияние исключительно в группе пациентов, получавших колистин: $\chi^2=4,2$; $p=0,04$; относительный риск (RR) составил 1,97 (95% ДИ 1,08–3,58). При этом в группе контроля, не получавшей колистин, данный полиморфизм не демонстрировал ассоциации с нефротоксичностью ($\chi^2=0,4$; $p=0,9$). Полученные данные свидетельствуют о специфичности фармакогенетического взаимодействия полиморфизма ABCB1 с колистином, а не об общей предрасположенности к развитию СА-ОПП. Полиморфизм rs1045642 гена ABCB1 ассоциирован со сниженной

Таблица 1
Распределение пациентов по стадиям ОПП до начала терапии колистином
Table 1
Distribution of patients by AKI stage prior to the initiation of colistin therapy

Группа	ОПП 0 ст. (n=92)	ОПП I ст. (n=17)	ОПП II ст. (n=20)
Колистин	54 (58,7%)	14 (82,4%)	16 (80,0%)
Без колистина	38 (41,3%)	3 (17,6%)	4 (20,0%)

Таблица 2
Распределение пациентов по стадиям ОПП в зависимости от терапии
Table 2
Distribution of patients by AKI stage, depending on therapy

Группа	ОПП 0–II ст. (n=97)	ОПП III ст. (n=32)
Колистин	57 (58,8%)	27 (84,4%)
Без колистина	40 (41,2%)	5 (15,6%)

экспрессией и функциональной активностью Р-гликопротеина, что теоретически может приводить к накоплению колистина внутри клеток канальцев и усилению его цитотоксического действия [16]. Наши данные подтверждают эту гипотезу: гомозиготный вариант GG значимо повышал риск тяжелого ОПП только на фоне колистина, что указывает на специфичность фармакогенетического взаимодействия. В исследовании Knops N. et al. полиморфизм rs1045642 ассоциирован с измененной экспрессией и функциональной активностью Р-гликопротеина: гомозиготный вариант GG демонстрирует сниженный эффлюкс субстратов, что приводит к их повышенному внутриклеточному накоплению и, как следствие, повышенному риску нефротоксичности при применении субстратов Р-гликопротеина, включая полимиксины [16]. Данные, описанные в литературных источниках, свидетельствуют, что в условиях сепсиса и системного воспаления экспрессия ABCB1 может индуцироваться через цитокиновые сигнальные пути, однако аллельный вариант rs1045642 сохраняет клиническую значимость как модификатор риска тяжелого острого почечного повреждения у критических пациентов [17].

В свою очередь установлено, что минорный вариант AA полиморфного локуса c.1036-93G>A гена SLC15A2 также значимо ассоциирован с риском ОПП III ст. исключительно в группе колистина, $\chi^2=5,4$; $p=0,02$; $RR=2,7$ (95% ДИ 1,58–4,66). В контрольной группе различия отсутствовали, $\chi^2=0,1$; $p=0,9$. Следует отметить, что данный вариант SLC15A2 ранее не был описан в контексте нефротоксичности колистина, что делает его выявление особенно значимым для дальнейших исследований. В исследовании Mathew S. et al. изменение данного белка рассматривается как один из основных механизмов, объясняющих селективное поражение проксимальных канальцев при терапии полимиксинами, и потенциальная фармакогенетическая вариабельность SLC15A2 может определять индивидуальную восприимчивость к нефротоксичности [18].

Полиморфизм rs13397109 гена LRP2 в группе пациентов, получавших колистин с развитием ОПП III ст., не достигнул уровня статистической значимости ($\chi^2=1,05$; $p=0,3$), в контрольной группе ассоциаций также не было выявлено ($\chi^2=0,4$, $p=0,9$). Что свидетельствует о том, что, полиморфный вариант rs13397109 LRP2 не является доминирующим в предрасположенности к нефротоксичности колистина и в дальнейшем не был включен в анализ.

Наиболее интересным представляется выявление аддитивного эффекта при анализе комбинаций полиморфизмов. Наличие 1 или 2 гомозигот по двум генам в нашем исследовании значимо ($\chi^2=7,16$; $p=0,007$; $RR=2,46$; 95% ДИ 1,38–4,41) повышало риск ОПП III ст., что согласуется с концепцией полигенной предрасположенности к нежелательным лекарственным реакциям (рис. 1, табл. 3) [19]. Данный факт имеет важное клиническое значение: комплексное генотипирование нескольких генов белков-транспортёров может быть более информативным, чем анализ изолированных полиморфизмов, и позволит выделять группы пациентов с высоким генетическим риском нефротоксичности, нуждающихся в усиленном мониторинге функции почек или даже в полном отказе от назначения данных лекарственных средств.

Таким образом, гомозиготные полиморфизмы являются неблагоприятным фактором (табл. 3). Наличие двух гомозигот в генах (SLC15A2 и ABCB1) или хотя бы одной гомозиготы в одном из двух генов ассоциировано с повышенным риском (в 2,5 раза) развития ОПП III ст. у пациентов, получающих терапию колистином свыше 7 дней.

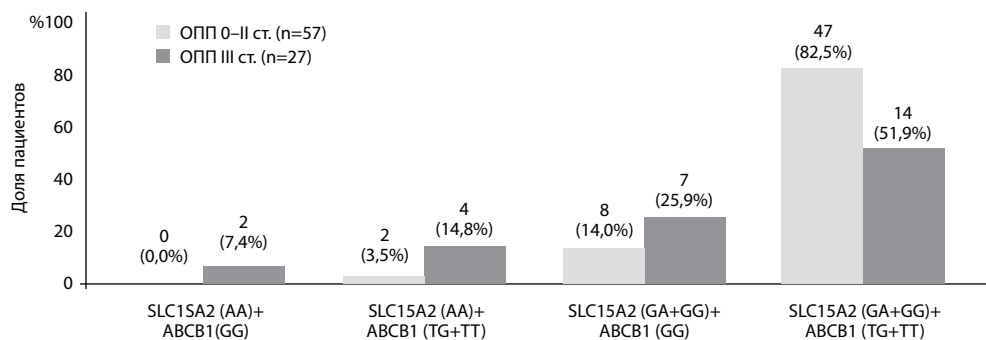


Рис. 1. Распределение сочетания генотипов генов SLC15A2 и ABCB1 в группах пациентов с ОПП 0–II и III ст.
Fig. 1. Distribution of SLC15A2 and ABCB1 genotype combinations in groups of patients with AKI stages 0–II and III

Таблица 3
Распределение генотипов генов SLC15A2 и ABCB1 согласно рецессивной генной модели
Table 3
Distribution of SLC15A2 and ABCB1 gene genotypes according to the recessive genetic model

Фактор риска	ОПП III ст. (n=57)	ОПП 0–II ст. (n=27)
SLC15A2 (AA) и/или ABCB1 (GG)	10 (17,5%)	13 (48,1%)
SLC15A2 (GA+GG) + ABCB1 (TG+TT)	47 (82,5%)	14 (51,9%)

**Фармакогенетические детерминанты вариабельности концентраций вори-
коназола**

В когорту из 65 пациентов с сепсисом и сопутствующей онкогематологической патологией, получавших вориконазол, были включены пациенты с различным уровнем остаточных концентраций. Распределение по подгруппам было следующим: 29 (44,6%) пациентов имели субтерапевтическую концентрацию (<2 мг/л), 18 (27,7%) – терапевтическую (2–6 мг/л) и 18 (27,7%) – сверхтерапевтическую (>6 мг/л).

Между тремя подгруппами не было обнаружено статистически значимых отличий в дозе назначаемого вориконазола и содержании альбумина в плазме (p>0,017 согласно критерию Краскела – Уоллиса с поправкой Бонферрони). Средние дозы и уровни альбумина составили:

- субтерапевтическая группа: доза 6,5 [3,9; 8,2] мг/кг, альбумин 37,7 [33,1; 39,6] г/л;
- терапевтическая группа: доза 5,8 [4,5; 7,3] мг/кг, альбумин 35,5 [33,6; 40,7] г/л;
- сверхтерапевтическая группа: доза 6,4 [4,7; 7,4] мг/кг, альбумин 35,7 [32,7; 38,3] г/л.

Таким образом, вариабельность концентраций не может быть объяснена различиями в назначенной дозе или содержанием альбумина, что побуждает к поиску причин в направлении влияния фармакогенетических факторов.

Ключевым аспектом нашего исследования является выявление влияния полиморфизма rs4149056 SLCO1B1 в вариабельности концентраций вориконазола. Белок OATP1B1, кодируемый данным геном, экспрессируется на базолатеральной мембране гепатоцитов и обеспечивает захват из крови широкого спектра эндогенных и экзогенных соединений, включая статины, антибиотики и производные азолов. И в настоящее время практически нет опубликованных данных о влиянии нарушений, связанных с белком OATP1B1 и вориконазолом. Вариант rs4149056 SLCO1B1

ассоциирован со сниженной транспортной активностью посредством белка-транспортера OATP1B1, что может замедлять поступление вориконазола в гепатоциты и, как следствие, снижать скорость его метаболизма.

При анализе влияния полиморфных локусов, согласно аддитивной модели генотипирования, тест линейно-линейной ассоциации выявил статистически значимую линейную тенденцию снижения категории концентрации вориконазола с увеличением числа аллелей дикого типа по трем исследованным генам (rs4149056 SLCO1B1, rs4244285 и rs12248560 CYP2C19) ($M^2=16,84$; $r=-0,51$; $p<0,0001$).

Установлено, что пациенты с субтерапевтическими концентрациями в 48,3% случаев несут все три мажорных аллеля (дикий тип rs4149056 SLCO1B1, а также дикий тип по двум оставшимся аллелям rs4244285, rs12248560 CYP2C19), что соответствует активному захвату препарата клетками печени и интенсивному метаболизму. Напротив, при сверхтерапевтических концентрациях 27,8% пациентов не имели ни одного мажорного аллеля, что согласуется с замедленным захватом и/или метаболизмом (рис. 2, табл. 4).

Полученные данные демонстрируют обратную зависимость: чем больше мажорных аллелей (дикий тип) в генотипе несет пациент, тем ниже вероятность достижения сверхтерапевтических концентраций. Напротив, полное отсутствие мажорных аллелей (т. е. присутствие минорных вариантов по всем трем полиморфизмам) встречалось исключительно в группах с терапевтической и сверхтерапевтической концентрацией, достигая 27,8% в последней.

Вориконазол является субстратом изофермента CYP2C19 цитохрома P450, и его метаболизм существенно зависит от генетического статуса пациента. Аллели CYP2C19*2 (rs4244285) и CYP2C19*17 (rs12248560) определяют фенотипы «медленно-го» (от англ. poor metabolizer, PM) и «ультрабыстрого» (от англ. ultrarapid metabolizer, UM) метаболизма соответственно, что приводит к клинически значимым различиям и, соответственно, риску как терапевтической недостаточности дозы препарата, так и нейротоксичности [14, 20]. Наши данные подтверждают, что комбинированный анализ полиморфизмов (rs4149056 SLCO1B1, rs4244285 и rs12248560 CYP2C19) позволяет предиктивно оценивать вероятность выхода за пределы целевого диапазона.

Отсутствие статистически значимой связи между дозой вориконазола и его концентрацией в плазме ($p>0,05$) подчеркивает ограниченность эмпирического дозирования и необходимость перехода к модели «фармакогенетика + ТЛМ». Это особенно актуально для пациентов ОРИТ, где гемодинамическая нестабильность, изменения объема распределения и конкурентное связывание других лекарственных средств с альбумином дополнительно усложняют предсказание фармакокинетики препарата [21].

Таблица 4
Распределение наличия мажорных аллелей по трем полиморфизмам в зависимости от концентрации вориконазола
Table 4
Distribution of major alleles across three polymorphisms based on voriconazole concentration

Плазменная концентрация	Наличие 3 мажорных аллелей, n (%)	Полное отсутствие мажорных аллелей, n (%)
Субтерапевтическая (<2 мг/л), n=29	14 (48,3%)	0 (0,0%)
Терапевтическая (2–6 мг/л), n=18	3 (16,7%)	1 (5,6%)
Сверхтерапевтическая (>6 мг/л), n=18	1 (5,6%)	5 (27,8%)

КОЛИСТАТ (Colistin)

порошок для приготовления раствора
для в/в введения 3 000 000 МЕ, 4 500 000 МЕ

**ТЕРАПИЯ ГРАМОТРИЦАТЕЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ
В НОВЫХ УДОБНЫХ И ЭКОНОМИЧНЫХ ДОЗИРОВКАХ**



- Применяется в виде внутривенных инфузий!
- Отличный выбор в лечении инфекций, вызванных *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*
- При полирезистентных инфекциях возможность комбинации с другими антибактериальными препаратами

ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ.

Имеются противопоказания и нежелательные реакции.

Имеются особые условия применения в период беременности. Реклама.

Производитель:

ООО «ТрайплФарм», ул. Минская, д. 2Б, 223141, г. Логойск, Минская обл.,
Республика Беларусь, тел./факс: (+375) 1774 43 181, e-mail: triplepharm@gmail.com



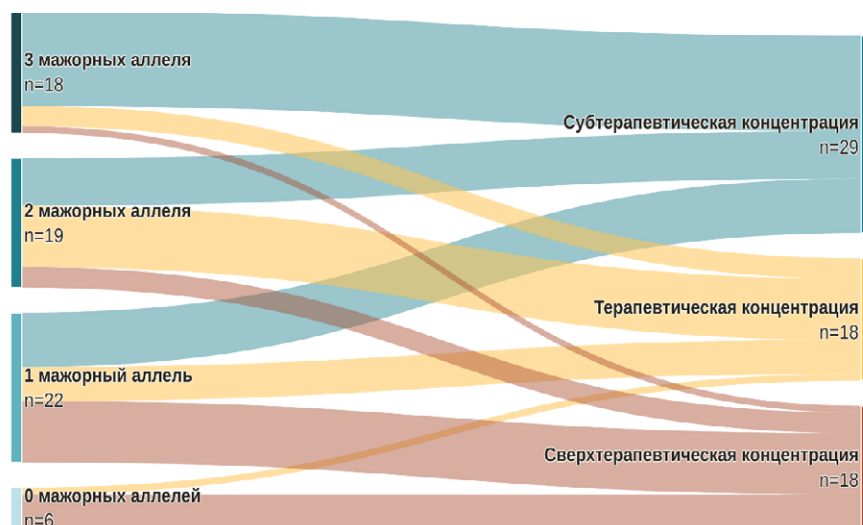


Рис. 2. Диаграмма Санкея, отражающая связь мажорных аллелей генов SLCO1B1, CYP2C19 с концентрацией вориконазола
Fig. 2. Sankey diagram showing the relationship between major alleles of the SLCO1B1 and CYP2C19 genes and voriconazole concentration

Проведенные исследования демонстрируют, что фармакогенетика антимикробных препаратов в медицине критических состояний не ограничивается изучением метаболизующих ферментов. Транспортёры, локализованные в эпителии почечных канальцев (ABCB1, SLC15A2, LRP2) и мембране гепатоцитов (SLCO1B1), играют не менее важную роль в формировании индивидуальной восприимчивости к нефротоксичности и вариабельности концентраций. Компонентный, аддитивный подход к анализу полиморфизмов оказался более информативным, чем изолированное изучение отдельных вариантов, что согласуется с современной концепцией полигенной предрасположенности к фармакокинетическим и фармакодинамическим свойствам лекарственных средств. Как показано в работе Genome-Wide Approach to Measure Variant-Based Heritability of Drug Outcome Phenotypes, фенотипы лекарственного ответа характеризуются полигенными рисками, то есть формируются за счет вклада множества генетических вариантов [22–24].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Гомозиготные полиморфизмы rs1045642 ABCB1 и c.1036-93G>A гена SLC15A2 являются независимыми предикторами развития ОПП III стадии у пациентов с сепсисом на фоне терапии колистином. Данные ассоциации специфичны для фармакогенетического взаимодействия с колистином и не отражают общую предрасположенность к СА-ОПП.

Комбинация неблагоприятных аллелей по генам ABCB1 и SLC15A2 ассоциирована с кумулятивным повышением риска тяжелого ОПП (аддитивный эффект), что открывает перспективы для разработки полигенной шкалы прогнозирования нефротоксичности колистина.

Аддитивное взаимодействие по полиморфным локусам rs4149056 SLCO1B1, rs4244285, rs12248560 CYP2C19 значимо связано с уровнем плазменной концентрации препарата ($p < 0,0001$).

Генотипирование указанных маркеров может быть использовано для персонализированной стратификации риска нефротоксичности колистина и прогнозирования изменения плазменных концентраций вориконазола у пациентов в критическом состоянии. Комплексный фармакогенетический скрининг, интегрированный с программами терапевтического лекарственного мониторинга, представляет собой перспективную платформу для повышения эффективности и безопасности антимикробной терапии в ОРИТ.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Singer M., Deutschman C.S., Seymour C.W., et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016 Feb 23;315(8):801–810. doi: 10.1001/jama.2016.0287
2. Philippon A.L., Lebal S., Cancellà de Abreu M., et al. Association between time to antibiotic and mortality in patients with suspected sepsis in the Emergency Department: post hoc analysis of the 1-BED randomized clinical trial. *Eur J Emerg Med*. 2025;32(2):109–115. doi: 10.1097/MEJ.0000000000001212
3. Matselski N.A., Puzanov R.M., Gorbich Yu.L., et al. Therapeutic Drug Monitoring of Colistin in the Intensive Care Unit of a Pediatric Oncohematology Hospital. *Clinical Infectology and Parasitology*. 2024;13(2):131–140. doi: 10.34883/PI.2024.13.2.041 (in Russ.).
4. Fernández-Martínez N.F., Cárcel-Fernández S., De la Fuente-Martos C., et al. Risk Factors for Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacteria Carriage upon Admission to the Intensive Care Unit. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(3):1039. doi: 10.3390/ijerph19031039
5. Aydın S., Mert A., Öztürk R. The Evaluation of Invasive Fungal Infections in Patients with Hematological Malignancy. *Cerrahpaşa Med J*. 2025;49(1):1–5. doi: 10.5152/cjm.2025.25080
6. Rabi R., Enaya A., Sweileh M.W., et al. Comprehensive Assessment of Colistin Induced Nephrotoxicity: Incidence, Risk Factors and Time Course. *Infect Drug Resist*. 2023 May 15;16:3007–3017. doi: 10.2147/IDR.S409964
7. Alshaya A.I., Bin Saleh K., Aldhaeefi M., et al. Colistin Loading Dose in Septic Patients with Gram Negative Infections. *Infect Drug Resist*. 2022;15:2159–2166. doi: 10.2147/IDR.S361244
8. Gai Z., Samodelov S.L., Kullak-Ublick G.A., et al. Molecular Mechanisms of Colistin-Induced Nephrotoxicity. *Molecules*. 2019 Feb 12;24(3):653. doi: 10.3390/molecules24030653
9. Ieiri I., Takane H., Otsubo K. The MDR1 (ABCB1) Gene Polymorphism and its Clinical Implications. *Clin Pharmacokinet*. 2004;43(9):553–576. doi: 10.2165/00003088-200443090-00001
10. Lu X., Chan T., Xu C., et al. Human oligopeptide transporter 2 (PEPT2) mediates cellular uptake of polymyxins. *J Antimicrob Chemother*. 2016;71(2):403–412. doi: 10.1093/jac/dkv340
11. Azad M.A.K., Nation R.L., Velkov T., et al. Mechanisms of Polymyxin-Induced Nephrotoxicity. *Adv Exp Med Biol*. 2019;1145:305–319. doi: 10.1007/978-3-030-16373-0_18
12. Coste A., Aubron C., Ansart S., et al. Factors affecting voriconazole pharmacokinetic variability in critically ill patients: a systematic review. *Crit Care*. 2025;29(1):536. doi: 10.1186/s13054-025-05697-w
13. Chu H.Y., Jain R., Xie H., et al. Voriconazole therapeutic drug monitoring: retrospective cohort study of the relationship to clinical outcomes and adverse events. *BMC Infect Dis*. 2013 Feb 26;13:105. doi: 10.1186/1471-2334-13-105
14. Bernal-Martínez L., Alcazar Fuoli L., Miguel-Revilla B., et al. High-Resolution Melting Assay for Genotyping Variants of the CYP2C19 Enzyme and Predicting Voriconazole Effectiveness. *Antimicrob Agents Chemother*. 2019;63(6):e02399–18. doi: 10.1128/AAC.02399-18
15. Allegra S., Fatiguso G., De Francia S., et al. Pharmacogenetic of Voriconazole Antifungal Agent in Pediatric Patients. *Pharmacogenomics*. 2018;19(11):913–925. doi: 10.2217/pgs-2017-0173
16. Knops N., van den Heuvel L.P., Masereeuw R., et al. The Functional Implications of Common Genetic Variation in CYP3A5 and ABCB1 in Human Proximal Tubule Cells. *Mol Pharm*. 2015;12(3):758–768. doi: 10.1021/mp500590s
17. Chen X., Zhou T., Yang D., et al. Association Between ABCB1 Gene Polymorphism and Renal Function in Patients with Hypertension: A Case-Control Study. *Med Sci Monit*. 2017;23:3854–3860. doi: 10.12659/msm.902954
18. Mathew S.K., Chapla A., Venkatesan P., et al. Genetic predisposition and high exposure to colistin in the early treatment period as independent risk factors for colistin-induced nephrotoxicity. *Clin Transl Sci*. 2024;17(3):e13764. doi: 10.1111/cts.13764
19. Qahwaji R., Ashankyti I., Sannan N.S., et al. Pharmacogenomics: A Genetic Approach to Drug Development and Therapy. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2024;17(7):940. doi: 10.3390/ph17070940
20. Wang G., Lei H.P., Li Z., et al. The CYP2C19 ultra-rapid metabolizer genotype influences the pharmacokinetics of voriconazole in healthy male volunteers. *Eur J Clin Pharmacol*. 2009;65(3):281–285. doi: 10.1007/s00228-008-0574-7
21. Gutte V.P., Shivam K., Mohan M., et al. A Review: Pharmacogenomics and Personalized Medicine. *Int J Res Appl Sci Eng Technol*. 2023;11(12):483–491. doi: https://doi.org/10.22214/ijraset.2023.57183
22. Lauschke V.M., Zhou Y., Ingelman-Sundberg M. Pharmacogenomics Beyond Single Common Genetic Variants: The Way Forward. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2024 Jan 23;64:33–51. doi: 10.1146/annurev-pharmtox-051921-091209
23. Polyakova E.A., Matselski N.A., Gorbich O.A., et al. Immunogenetic Predictors of Severe Sepsis: Role of Functional Polymorphisms. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2026;28(1):108–123. doi: 10.36488/cmacc.2026.1.108-123 (in Russ.).
24. Singh S., Stocco G., Theken K.N., et al. Pharmacogenomics polygenic risk score: Ready or not for prime time? *Clin Transl Sci*. 2024 Aug;17(8):e13893. doi: 10.1111/cts.13893



<https://doi.org/10.34883/PI.2026.15.3.021>



Lazreg Louiza^{1,2}, Ziane Mohammed^{3,4} ✉, Ben Braïek Olfa^{5,6}, Bouamra Mohammed³

¹ University of Science and Technology of Oran – Mohamed Boudiaf, Oran, Algeria

² University of Oran 1, Oran, Algeri

³ University of Ain Témouchent, Ain Témouchent, Algeria

⁴ Université Tahri Mohamed, Béchar, Algeria

⁵ University of Monastir, Monastir, Tunisia

⁶ University of Kairouan, Kairouan, Tunisia

Antibiotic Resistance Profile of Enterobacteriaceae Isolated from the Urine of Outpatients with Urinary Tract Infection in Oran, Algeria

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: all authors made a significant contribution to the creation of the article.

The article is published in author's edition.

Submitted: 21.01.2026

Accepted: 31.08.2026

Contacts: mohamed.ziane@univ-temouchent.edu.dz

Abstract

Antibiotic resistance is a major public health problem worldwide. The purpose of this study was to identify the bacteria that cause UTIs in outpatients and to evaluate their antibiotic resistance. Bacterial isolation was performed by collecting 231 urine samples from outpatients. Presumptive identification of Enterobacteriaceae was carried out on bacterial isolates, and their antibiotic sensitivity was subsequently evaluated. The results revealed that female urine samples accounted for 80.5% of the urine samples. The age groups that were most frequently represented were 71–80 years (14.8%), 61–70 years (11.7%) and 21–30 years (11.7%). Sixty-one percent of all bacterial isolates were *E. coli*. In contrast, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter* spp., *Proteus mirabilis*, *Enterococcus* spp., *Streptococcus* spp. and *Staphylococcus* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, *Citrobacter* spp. and *Acinetobacter* spp. represent 9.1%, 7.8%, 6.1%, 4.8%, 4.8%, 2.2%, 1.7%, 1.3%, and 0.4%, respectively. The number of female patients with *E. coli* increased fivefold over that of male patients ($p=0.001$). *E. coli* isolates were resistant to ampicillin (65.7%), amoxicillin (65.7%), cephalotin (31.2%), cephalexin (26.6%), cephaclor (26.6%), amoxicillin/clavulanic acid (33.8%) and trimethoprim-sulfamethoxazole (35.5%), according to the distribution of antibiotic resistance via the chi-square test. Both ampicillin and amoxicillin were ineffective against isolates of *Klebsiella pneumoniae*. Ampicillin (100%), amoxicillin (100%), cephalotin (72%), cefazolin (72.2%), cefotaxime (61.1%), cephalexin (72.2%), cephaclor (72.2%), amoxicillin/clavulanic acid (77.8%) and trimethoprim-sulfamethoxazole cefotaxime (61.1%) are highly resistant in *Enterobacter* spp. isolates. However, isolates of *Proteus mirabilis* presented resistance to ampicillin (71.4%), amoxicillin (71.4%), cephalotin (42.9%), cefazolin (42.9%), cephalexin (42.9%), cephaclor (42.9%), and trimethoprim-sulfamethoxazole (42.9%).

Keywords: UTIs, gram-negative bacteria, Enterobacteriaceae, antibiotic resistance

Лазрег Л.^{1,2}, Зиан М.^{3,4} ✉, Бен Брайек О.^{5,6}, Буамра М.³

¹ Университет науки и технологий Орана – Мохамед Будиаф, Оран, Алжир

² Университет Орана 1, Оран, Алжир

³ Университет Айн-Темушен, Айн-Темушен, Алжир

⁴ Университет Тахри Мохамеда, Бешар, Алжир

⁵ Университет Монастира, Монастир, Тунис

⁶ Университет Кайруана, Кайруан, Тунис

Профиль антибиотикорезистентности энтеробактерий, выделенных из мочи амбулаторных пациентов с инфекциями мочевыводящих путей в Оране, Алжир

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: все авторы внесли существенный вклад в создание статьи. Статья представлена в авторской редакции.

Подана: 21.01.2026

Принята: 31.08.2026

Контакты: mohamed.ziane@univ-temouchent.edu.dz

Резюме

Антибиотикорезистентность является серьезной проблемой общественного здравоохранения во всем мире. Целью данного исследования было выявление бактерий, вызывающих инфекции мочевыводящих путей у амбулаторных пациентов, и оценка их антибиотикорезистентности. Выделение бактерий проводилось путем сбора 231 образца мочи у амбулаторных пациентов. Предварительная идентификация энтеробактерий проводилась на выделенных бактериальных изолятах, после чего оценивалась их чувствительность к антибиотикам. Результаты показали, что на долю женской мочи приходилось 80,5% образцов. Наиболее часто встречались возрастные группы 71–80 лет (14,8%), 61–70 лет (11,7%) и 21–30 лет (11,7%). Шестьдесят один процент всех выделенных бактериальных изолятов составляла *E. coli*. Были обнаружены также *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter* spp., *Proteus mirabilis*, *Enterococcus* spp., *Streptococcus* spp. и *Staphylococcus* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, *Citrobacter* spp. Доля *Acinetobacter* spp. составила 9,1%, 7,8%, 6,1%, 4,8%, 4,8%, 2,2%, 1,7%, 1,3% и 0,4% соответственно. Число женщин, инфицированных *E. coli*, увеличилось в пять раз по сравнению с мужчинами ($p=0,001$). Изоляты *E. coli* были устойчивы к ампициллину (65,7%), амоксициллину (65,7%), цефалотину (31,2%), цефалексину (26,6%), цефаклору (26,6%), амоксициллину / клавулановой кислоте (33,8%) и триметоприм-сульфаметоксазолу (35,5%), согласно распределению антибиотикорезистентности по критерию хи-квадрат. Как ампициллин, так и амоксициллин были неэффективны против изолятов *Klebsiella pneumoniae*. Ампициллин (100%), амоксициллин (100%), цефалотин (72%), цефазолин (72,2%), цефотаксим (61,1%), цефалексин (72,2%), цефаклор (72,2%), амоксициллин / клавулановая кислота (77,8%) и цефотаксим триметоприм-сульфаметоксазол (61,1%) обладают высокой резистентностью среди изолятов *Enterobacter* spp. Однако изоляты *Proteus mirabilis* продемонстрировали резистентность к ампициллину (71,4%), амоксициллину (71,4%), цефалотину (42,9%),

цефазолину (42,9%), цефалексину (42,9%), цефаклору (42,9%) и триметоприму-сульфаметоксазолу (42,9%).

Ключевые слова: инфекции мочевыводящих путей, грамотрицательные бактерии, энтеробактерии, антибиотикорезистентность

■ INTRODUCTION

The failure of infection treatment with antibiotics is one of the main problems in public health [1]. In fact, the death of one thousand people annually is caused by antibiotic resistance [2]. It is responsible for approximately ten million deaths by 2050 [3]. Antibiotic resistance is due to the growing phenomenon of bacterial resistance to a wide range of antibiotics [4].

The uncontrolled spread of this phenomenon constitutes a public health emergency, especially with respect to antibiotic resistance in pathogenic bacteria. According to Coculescu [5], this process depends primarily on the overuse of antibiotics. Thus, health organizations have been cautioning and raising awareness about the misuse of antibiotics. Indeed, the use of antibiotics follows guidelines, which encourage the use of narrow-spectrum antibiotics instead of broad-spectrum antibiotics to prevent the development of multiresistant infections [6].

Several studies worldwide have reported that the bacteria that develop the most antibiotic resistance mechanisms are gram-negative bacilli [7, 8]. There are numerous mechanisms of resistance in gram-negative bacteria against commonly used antibiotics, including enzyme degradation, efflux pumps, modification of drug binding sites, membrane permeability and conformational changes in drugs, culminating in their inactivation [9].

Among the most pathogenic gram-negative bacteria, Enterobacteriaceae is the most common bacterial family involved in human infection [10]. It comprises a large group of bacteria with similar morphological and biochemical characteristics [11]. These bacteria are rod-negative, nonspore-forming and facultatively anaerobic. Furthermore, they are known to cause many illnesses, such as urinary tract infection, bloodstream infections, healthcare-associated pneumonias, peritonitis, cholangitis and other intra-abdominal infections [10, 12].

Urinary tract infection (UTI) is the most common human infection regardless of many factors, such as age. The number of patients affected by urinary tract infections worldwide is nearly 250 million persons per year (40%) [13]. It can be caused by numerous pathogenic bacteria, such as *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus* spp., *Streptococcus agalactiae*, *Proteus mirabilis*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Streptococcus viridans*, *Klebsiella oxytoca*, and *Pseudomonas aeruginosa* [14]. Enterobacteriaceae represent more than 90% of the bacteria responsible for urinary tract infections [15]. The common bacterium associated with UTIs is *E. coli* [10]. In fact, it has been reported that uropathogenic *E. coli* represent approximately 80% of all UTI cases [16].

In 2017, many of the bacteria listed by the World Health Organization (WHO) as priority pathogen bacteria (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, and *Enterobacter* species), known as ESKAPE pathogens, were gram-negative with antibiotic resistance

due to their unique cell envelope structure [8]. Enterobacteriaceae isolates from urinary tract infections present increased antimicrobial resistance to the most commonly used antibiotics, such as ciprofloxacin and trimethoprim-sulfamethoxazole [17]. In the past two decades, there has been a significant spread of *E. coli* strains that are resistant to several antibiotics, including β -lactams, quinolones and aminoglycosides, as well as to last resort medications such as carbapenems and polymyxins [18]. The aims of this study were to (i) identify the bacteria responsible for UTIs in cultured urine and (ii) analyse the resistance patterns of Enterobacteria to the most commonly used antibiotics.

■ MATERIALS AND METHODS

Samples and data collection

This study included 231 urine samples collected from outpatients at a private medical analysis laboratory in Oran (West Algeria: 35° 42' 10" nord, 0° 38' 57" ouest). The samples were collected and analysed from January 2022 to December 2024. The samples were obtained from midstream urine collected in sterile plastic containers. For each sample, the date, outpatient age, and sex were noted.

Bacterial isolation and presumptive identification

The isolation of bacteria responsible for UTIs was performed routinely for the previously collected samples. Indeed, ten microliters of each urine sample was plated on CHROMagar Orientation medium. The culture plate was incubated at 37 °C for 18–24 hours. This culture medium was used to facilitate easier differentiation of the microorganisms. It offers simultaneous presumptive identification for gram-negative Bacilli [19]. Each isolate was preliminarily identified according to the manufacturer's instructions on the basis of colony color and morphology. Other biochemical tests, such as Gram staining, shape, motility, oxidase, indole, urease, and H₂S production tests, have been conducted to confirm the presumptive identification of isolates on CHROMagar media.

Antibiotic sensitivity test

The antibiotic susceptibility of each isolate was evaluated against nineteen antibiotics, namely, β -lactams, aminoglycoside, quinolones and β -lactamase inhibitors. The disc diffusion method was used as recommended by the CLSI [20]. A bacterial suspension above the McFarland 0.5 standard previously prepared from a single colony was inoculated on 5 ml of sterile NaCl (0.9%). A cotton swab was then used to streak the bacterial suspension on Mueller–Hinton agar. After that, antibiotic discs were impregnated on the plate via sterile forceps and incubated for 18–24 hours at 37 °C. The tested disc antibiotics were ampicillin (10 μ g), amoxicillin (10 μ g), cephalotin (30 μ g), cefazolin (30 μ g), ceftazidime (30 μ g), cefotaxime (30 μ g), cephalexin (30 μ g), cefaclor (30 μ g), ceftazidime (30 μ g), cefixime (30 μ g), imipenem (10 μ g), aztreonam (30 μ g), amikacin (30 μ g), gentamicin (10 μ g), amoxicillin/clavulanic acid (20/10 μ g), nalidixic acid (30 μ g), ciprofloxacin (5 μ g), chloramphenicol (30 μ g), trimethoprim sulfamethoxazole (1.25/23.75 μ g), and fosfomycin (200 μ g).

Finally, antibiotic sensitivity (sensitivity or resistance) was determined by measuring the inhibition halo (mm) and comparing it with the CLSI 2020 guidelines.



Statistical analysis

The descriptive analysis of all the data (percentages of sex, age, bacterial isolates, and antibiotics) was conducted with SPSS version 20 (IBM, USA). The statistical significance of the results was tested via the chi-square test of independence. An AP value of 0.05 was considered statistically significant.

■ RESULTS

Age and sex of outpatients

UTI infection detection in the analysed samples was sex dependent. In fact, the results revealed that females had greater exposure (80.5%: 186/231) to UTIs than males did in 19.5% (45/231) of the samples (Figure 1). The chi-square test revealed a significant difference between females and males. These results are in concordance with those reported by Carlotta et al. [21]. In fact, these authors reported that 81.61% of the analysed urine samples were from females, whereas 18.39% were from males.

Among all the urine samples, the most common age groups were 71–80 years (14.8%), 61–70 years (11.7%) and 21–30 years (11.7%), followed by 31–40 years (10.9%) and 0–5 years (10.4%) (Figure 1). However, the groups aged 16–20 years, 11–15 years and 91–100 years represented 4.8%, 3% and 1.7%, respectively, of the samples studied.

Otherwise, according to sex/age, for all age ranges, UTIs were detected more frequently in females than in males, as confirmed by chi-square analysis ($p=0.042$). Nevertheless, the UTI frequency ranged from 11–25% for almost all females, except those aged 11–15 years and more than 90 years, whereas the UTI frequency was lowest, varying between 2–5% for all age groups except those aged 70–80 years (Figure 1).

The group of females aged 21–30 years had the greatest number of positive urine samples, followed by those aged 71–80 years ($n=23$), 0–5 years ($n=22$), 31–40 years ($n=21$), 61–70 years ($n=17$), 41–50 years ($n=17$), 6–10 years ($n=15$), 51–60 years ($n=13$), and 81–90 years ($n=13$) (Figure 1).

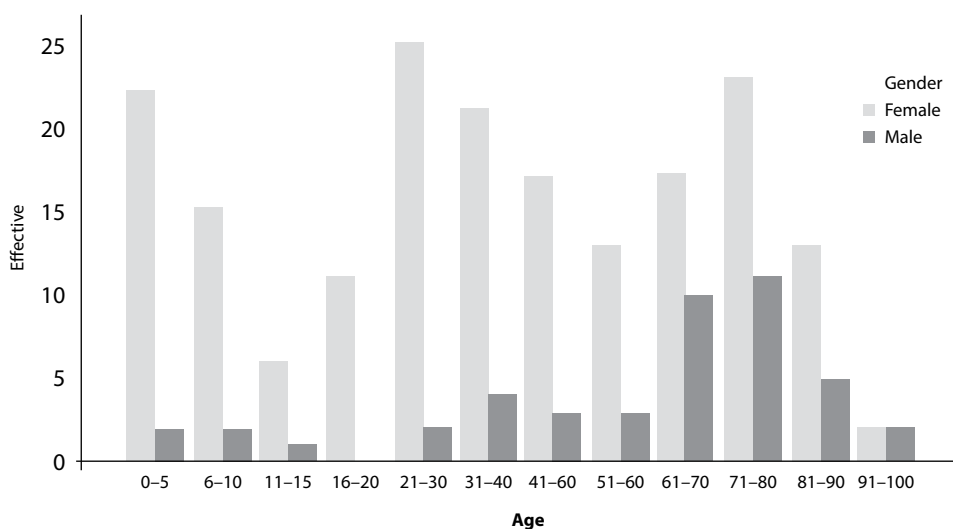


Fig. 1. Distribution of age groups of female and male outpatients ($X^2=20.28$, $p=0.042$)

Bacterial isolation and presumptive identification

A total of 231 bacterial strains were obtained from different UTI-positive samples. The presumptive identification allowed the selection of 10 genera and/or species. The CHROMagar medium results were confirmed by several biochemical tests, as shown in Table 1.

As shown in Table 1, of the urine samples collected from outpatients, 61.9% and 9.1% were contaminated with *E. coli* and *Klebsiella pneumoniae*, respectively, followed by those from patients with *Enterobacter* spp. (7.8%), *Proteus mirabilis* (6.1%), *Streptococcus* spp. (4.8%), *Enterococcus* spp. (4.8%), and *Staphylococcus* spp. (2.2%). The bacteria that were less represented in the urine samples studied were *Pseudomonas aeruginosa* (1.7%), *Citrobacter* spp. (1.3%) and *Acinetobacter* spp. (0.4%). We observed that the bacteria most commonly found in the urine samples studied were Enterobacteriaceae (*E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter* spp., *Proteus mirabilis*, *Streptococcus* spp. *Enterococcus* spp. *Staphylococcus* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, *Citrobacter* spp. and *Acinetobacter* spp.), which are responsible for urinary tract infections.

Table 1
Presumptive identification

Genus/ species	%	Color on Chrom	Gram staining	Shapes	Motility	Oxidase	Indole	Urease	H ₂ S
<i>E. coli</i>	61.9	Pinkish to red colonies	Negative	Rod	Positive	Negative	Positive	Negative	Negative
<i>Klebsiella pneumo- niae</i>	09.1	Metallic blue colonies and no pink halo	Negative	Rod	Negative	Negative	Negative	Positive	Negative
<i>Enterobac- ter</i> spp.	7.8	Metallic blue colonies	Negative	Rod	Positive	Negative	Negative	Positive	Negative
<i>Proteus mirabilis</i>	06.1	Diffuse brown colonies	Negative	Rod	Positive	Negative	Negative	Positive	Positive
<i>Enterococ- cus</i> spp.	4.8	Turquoise blue colonies	Positive	Cocci	Negative	Negative	Negative	Nnegative	Negative
<i>Citrobac- ter</i> spp.	01.3	Metallic blue interior and pinkish border colonies	Negative	Rod	Positive	Negative	Negative	Variable	Positive
<i>Acineto- bacter</i> spp.	00.4	Non transparent white colonies	Negative	Rod	Negative	Negative	Negative	Negative	Negative
<i>Strepto- coccus</i> spp.	04.8	Light blue colonies	Positive	Cocci	Negative	Negative	Negative	Negative	Negative
<i>Staphy- lococcus</i> spp.	02.2	Golden colonies, opaque and small	Positive	Cocci	Negative	Negative	Negative	Positive	Negative
<i>Pseu- domonas aerugi- nosa</i>	01.7	Transparent yellow-green colonies	Negative	Rod	Positive	Positive	Negative	Negative	Negative

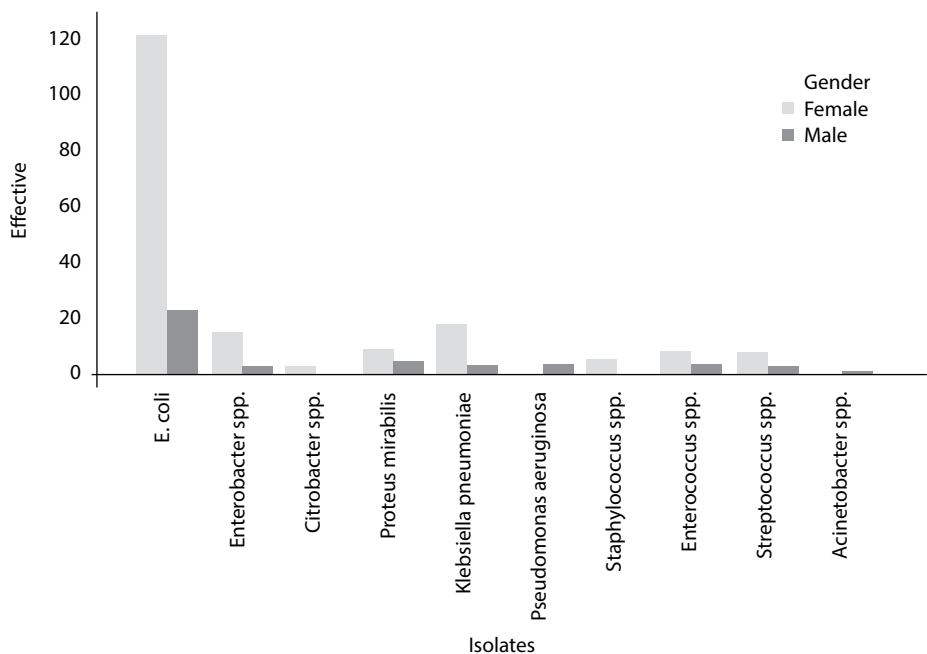


Fig. 2. Distribution of isolates in female and male outpatients ($\chi^2=27.28$, $p=0.001$)

A large study revealed that *E. coli* was the most common cause of gram-negative bacterial infection in 75% of cases, while isolates belonging to *Proteus* spp., *Pseudomonas* spp. and *Klebsiella* spp. represented less than 10% of these bacteria [21, 22]. In another study, *Citrobacter* spp. caused 0.8% gram-negative bacterial infections, similar to our results [23].

Table 2
Distribution of Enterobacteriaceae isolates by age group ($\chi^2=75.60$, $p=0.96$)

Years	E. coli	Klebsiella pneumoniae	Enterobacter spp.	Proteus mirabilis	Citrobacter spp
0–5	12%	9.5%	5.6%	14.3%	0%
6–10	7.75%	4.8%	5.6%	21.4%	0%
11–15	3.5%	4.8%	00%	0	0%
16–20	5.6%	4.8%	5.6%	7.1%	0%
21–30	11.3%	9.5%	11.1%	0%	0%
31–40	11.3%	14.3%	16.7%	7.1%	0%
41–50	7.7%	4.8%	5.6%	7.1%	33.3%
51–60	7.7%	14.3%	5.6%	0	0%
61–70	8.5%	14.3%	16.7%	21.4%	33.3%
71–80	15.5%	9.5%	11.1%	14.3%	33.3%
81–90	7%	9.5	16.7%	7.1%	0
91–100	2.1%	0%	0%	0%	0

The results, as shown in Figure 2, revealed that there were five times more UTI infections with *E. coli* (n=120 females) than with *E. coli* in the male samples (n=23). The same ratios (n female = 15 vs n male = 3) were recorded for *Enterobacter* spp., while for *Klebsiella pneumoniae*, the ratios were six (n female = 18 vs n male = 3) and those for *Proteus mirabilis* were two (n female = 9 vs n male = 5). The analysis of these results revealed that the distribution of bacterial isolates in females and males was statistically significant (p=0.001).

As shown in Table 2, the results revealed no statistically significant (p>0.05) Enterobacteriaceae distribution according to age group.

Antibiotic sensitivity test

For the antibiotic sensitivity test against bacteria isolated from Enterobacteriaceae, the lowest levels of resistance were detected for amikacin (0%), imipenem (0.5%), fosfomycin (3.8%), ceftazidim (10.6%), chloramphenicol (10.7%), nitrofurantoin (10%) and cefixim (13.8%) (Table 3).

In this context, Carlotta et al. [21] reported a similar conclusion for the lowest percentage of resistance patterns from gram-negative bacteria to amikacin (2.30%) and gentamicin (5.89%). Furthermore, Iqbal et al. [24] reported that 89.7% of Enterobacteriaceae were sensitive to imipenem, in accordance with our results (Table 4). In general, in this study, we observed a low percentage of isolate resistance to second- and third-generation cephalosporins (6.6%-13.8%) and a slightly greater percentage of resistance to first-generation cephalosporins. This finding differs from those of studies

Table 3
Susceptibility profile of Enterobacteriaceae isolates

Antibiotic	Sensitive	Resistant
Ampicillin	26.6%	73.4%
Amoxicillin	26.6%	73.4%
Cephalotin	64.6%	35.4%
Cefazolin	72.4%	27.6%
Cefoxitin	93.4%	6.6%
Cefotaxime	86.4%	13.6%
Cephalexin	68.3%	31.7%
Cefaclor	68.3%	31.7%
Ceftazidim	89.4%	10.6%
Cefixim	86.2%	13.8%
Imipenem	99.5%	0.5%
Aztreonam	90.1%	9.9%
Amikacin	100%	
Gentamicin	89.9%	10%
Amoxicillin/Clavulanic acid	62.1%	37.9%
Nalidixic acid	67.9%	32.1%
Ciprofloxacin	85.4%	14.6%
Chloramphenicol	89.3%	10.7%
Trimethoprim-sulfamethoxazole	64%	36%
Fosfomycin	96.2%	3.8%



conducted in North America and European countries, which included 7168 clinical isolates of Enterobacteriaceae, which presented a low rate of susceptibility to ceftazidime (16.8%) [25]. The same conclusion was reported by Assouma et al. [13] in Benin, who reported the highest rates of Enterobacteriaceae resistance to cefixime. In Algeria, Benmoumou et al. [26] reported significantly lower resistance to cephalosporin generation.

Our results clearly revealed that the enterobacterial isolates were resistant to quinolones and fluoroquinolone antibiotics. The percentage of resistance was between 10.5% and 32.1%. According to Thompson [27], the rates of resistance of bacteria to fluoroquinolone vary significantly worldwide. Our findings are similar to those of a study conducted in Cameroon [28], in which 28% of the isolates were resistant to quinolone molecules. Although we tested only one molecule of fluoroquinolone in our study, the percentage of resistance was similar (11.4%) to that reported in a comparable study conducted in Australia on *E. coli* [27].

The highest level of resistance was registered for ampicillin (73.4%) and amoxicillin (73.4%), followed by amoxicillin/clavulanic acid (37.9%). Similar results were recorded by Tansarli et al. [29]. These authors reported the sensitivity of *E. coli* isolates to ampicillin (26%) and amoxicillin/clavulanic acid (83%). High rates of ampicillin resistance (92.4%) were described by Benmoumou et al. [26].

The statistical evaluation revealed that 65.7% of the *E. coli* isolates were resistant to ampicillin and amoxicillin ($p < 0.05$). In addition, more than 25% of the *E. coli* isolates

Table 4
Analysis of antibiotic resistance among different Enterobacteriaceae isolates with the chi-square test of independence

	E. coli	Klebsiella pneumoniae	Enterobacter spp.	Proteus mirabilis	Citrobacter spp.	Trend analysis
Ampicillin	65.7%	100%	100%	71.4%	100%	$p=0.001$
Amoxicillin	65.7%	100%	100%	71.4%	100%	$p=0.001$
Cephalotin	31.2%	26.3%	72.2%	42.9%	33.3%	$p=0.012$
Cefazolin	20.3%	28.6%	72.2%	42.9%	33.3%	$p=0.000$
Cefoxitin	3.5%	4.8%	35.3%	7.1%	0%	$p=0.000$
Cefotaxime	7.7%	14.3%	61.1%	14.3%	0%	$p=0.000$
Cephalexin	26.6%	23.8%	72.2%	42.9%	33.3%	$p=0.002$
Cefaclor	26.6%	23.8%	72.2%	42.9%	33.3%	$p=0.002$
Ceftazidim	8.1%	9.5%	40%	7.7%	0%	$p=0.005$
Cefixim	8.1%	10%	64.7%	15.4%	0%	$p=0.000$
Imipenem	0%	0%	5.6%	0%	0%	$p=0.042$
Aztreonam	7.9%	15%	23.5%	7.1%	0%	$p=0.279$
Amikacin	0%	0%	0%	0%	0%	
Gentamicin	10.5%	0%	16.7%	14.3%	0%	$p=0.425$
Amoxicillin/Clavulanic acid	33.8%	33.3%	77.8%	35.7%	33.3%	$p=0.009$
Nalidixic acid	34%	14.3%	33.3%	46.2%	0%	$p=0.206$
Ciprofloxacin	14.8%	4.8%	22.2%	21.4%	0%	$p=0.478$
Chloramphenicol	5.7%	9.5%	38.9%	28.6%	0%	$p=0.000$
Trimethoprim-sulfamethoxazole	35.5%	19%	61.1%	42.9%	0%	$p=0.049$
Fosfomycin	3.4%	0	14.3%	ND	0%	$p=0.49$

were resistant to Cephalotin, Cephalexin, Cefaclor, amoxicillin/clavulanic acid and trimethoprim-sulfamethoxazole, whereas very good antibiotic activities (less than 10% of the isolates) were recorded for Cefoxitin, Cephotaxim, Ceftazidime, Cefixime and Chloramphenicol (Table 4). On the other hand, we observed that Aztreonam, gentamycin, ciprofloxacin and fosfomycin presented good activities against *E. coli* isolates but were not statistically significant. All the *E. coli* isolates were sensitive to imipenem ($p=0.042$) and amikacin.

All the *Klebsiella pneumoniae* isolates were resistant to ampicillin and amoxicillin but were sensitive to imipenem (Table 4). These isolates were also sensitive to amikacin, gentamicin ($p=0.425$) and fosfomycin ($p=0.49$). The resistance of more than 25% of the *Klebsiella pneumoniae* isolates was recorded for cephalosporin, ceftazidime and amoxicillin/clavulanic acid. We noted that 23% of the isolates were resistant to cephalexin and cefaclor. However, high sensitivity was observed for cefoxitin, Cephotaxim, ceftazidime, cefixim and chloramphenicol.

The *Enterobacter* spp. isolates presented high resistance to ampicillin (100%), amoxicillin (100%), cephalotin (72%), ceftazidime (72%), cephalexin (72%), cephotaxime (61%), cefixim (64%), amoxicillin/clavulanic acid (77.8%) and trimethoprim-sulfamethoxazole (61%) (Table 4).

Finally, the results in Table 4 show that the *Proteus mirabilis* isolates were highly resistant to ampicillin (71%), amoxicillin (71%), nalidixic acid (46%), cephalotin (43%), ceftazidime (43%), cephalexin (43%) and cefaclor (43%).

■ DISCUSSION

UTI is one of the most common human infections requiring antibiotic treatment. This is generally the most common reason for prescribing antimicrobials [30]. According to many authors, UTIs are becoming increasingly difficult to treat because of the widespread emergence of antibiotic-resistant bacteria with diverse resistance mechanisms [31, 32, 33]. Therefore, the emergence of antibiotic resistance constitutes a major problem in public healthcare.

This study revealed that, regardless of age, UTIs occur in both sexes. The results demonstrated that UTIs were more common in female outpatients than in male outpatients. Similarly, Sakamoto et al. [34] reported that women are more frequently infected than men are. Bono et al. [35] reported that the frequency with which females obtain UTIs exceeds that of males by at least four times. This difference is purely due to anatomy; first, the urogenital system in females has a shorter urethra than that in men does; second, the opening of the urethra in females is closer to the outlet of the colon and vagina, which more easily contributes to contamination of the mucosa by pathogenic bacteria and infection [36]. In females, risk factors associated with UTIs generally include sexual intercourse, diabetes, obesity and hereditary factors [16]. There are numerous factors that have been reported to explain exposure to UTIs by age group. Indeed, exposure to UTIs in elderly patients aged 61–80 years can be caused by a weak immune system in these outpatients due to diabetes and/or other chronic pathologies. For adult women, it has been reported in the literature that between 50% and 60% had at least one UTI during their life, and approximately 10% of postmenopausal women reported having had a UTI in previous years [37]. Hence, this frequency in women could be explained by the increased risk of UTIs due to the loss of protective vaginal flora, which is a consequence of a decrease

in estrogen levels [38]. Importantly, UTIs are more prevalent during toddler years due to toilet training, which can lead to volitional holding and bladder stasis [39].

The samples studied were contaminated with *E. coli*, *Enterobacter* spp., *Citrobacter* spp., *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus* spp., *Enterococcus* spp., *Streptococcus* spp. and *Acinetobacter* spp. Thus, many bacteria are clearly responsible for UTIs. Gram-negative bacteria represent a significant percentage of bacteria responsible for antibiotic resistance due to their ability to evade treatment [40]. The most frequent cause of UTIs is Enterobacteriaceae, as previously reported and reported in the present study [41]. Generally, the bacteria responsible for this infection originate from the intestine, including *E. coli*, *Pseudomonas* spp., *Streptococcus* spp., *Proteus* spp., and *Klebsiella* spp. [15]. Many clinical and experimental studies have shown that the rise of microorganisms from the urethra, particularly bacteria of intestinal origin such as *E. coli* and other Enterobacteriaceae, is the most common way to lead to UTIs. Moreover, uropathogenic bacteria can have a vaginal origin [42].

In this study, we found a greater prevalence of gram-negative bacteria than gram-positive bacteria, especially Enterobacteriaceae. *E. coli* isolates represented 61.9% of all the isolated bacteria and 71.8% of all the Enterobacteriaceae. As expected, *E. coli* was the predominant pathogen. In fact, many studies have reported that *E. coli* isolates are the major bacteria isolated from patients with UTIs regardless of age [22, 43–45]. Some *E. coli* strains can express fimbriae and adhesins, resulting in the colonization and invasion of host cells and interactions with the defensive system of the bladder epithelium [46]. The second most isolated bacteria are *Klebsiella pneumoniae* [47]. Among these two bacteria, *Enterobacter* spp. are the third most common, as reported by Takei et al. [48], particularly *Enterobacter cloacae*. Other studies [16, 49] reported that the second pathogen bacteria after *E. coli* is *Proteus mirabilis*.

The low representation of *Acinetobacter* in this study can be explained by the fact that it is a pathogen with weak virulence and minimal significance. In fact, *Acinetobacter* was initially considered a commensal opportunist [50]. In recent decades, the frequency of *Acinetobacter* infections has increased due to various factors, including its omnipresence and antibiotic treatment [51, 52].

The study of antibiotic resistance in Enterobacteriaceae isolated from patients with UTIs is particularly important because of the continuous development of new resistance mechanisms, such as the production of extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) or carbapenemase. In this study, all Enterobacteriaceae isolates presented high sensitivity to amikacin and gentamycin. The aminoglycoside group of antibiotics is one of the older antibiotic groups with a broad spectrum against gram-positive and gram-negative bacteria [53]. The good activity of amikacin and gentamicin against Enterobacteriaceae is due to the limitations of their use in recent years. These aminoglycoside molecules could be used as treatment options for infections caused by multidrug-resistant Enterobacteriaceae, including ESBL [54] and CPE (carbapenemase-producing Enterobacteriaceae) [55].

A good sensitivity for fosfomycin was recorded. In general, this antibiotic is not prescribed for UTIs in which Enterobacteriaceae are resistant to ESBL. Ibrahim et al. [56] reported that fosfomycin represents a good option for the treatment of uncomplicated cystitis in women. Susceptibility to fosfomycin, an older antibiotic, can be used to provide a useful option for the treatment of patients and helps combat resistance [57]. This antibiotic is recommended by the IDSA and ESCMID for oral treatment as the first-line

treatment for uncomplicated UTIs. However, chloramphenicol sensitivity can be explained by the fact that this antibiotic is not recommended for UTIs. This molecule is prescribed for other pathologies, such as typhoid, cholera and conjunctivitis [58].

Imipenem, a carbapenem, has good activity against Enterobacteriaceae isolates. Nordman et al. [59] reported an increase in the emergence of carbapenem resistance in Enterobacteriaceae, contrary to our findings. According to Hameed et al. [60], carbapenem remains the most active molecule against uropathogenic Enterobacteriaceae.

Generally, quinolones are the antibiotics of choice for the treatment of enterobacterial UTIs. A comparison of the percentages of isolates resistant to quinolone and fluoroquinolone revealed that nitroxoline and ciprofloxacin were more effective than nalidixic acid. This drug has been prescribed since 1962 for its bactericidal effect on the majority of bacterial strains of the Enterobacteriaceae family [61]. Many countries have imposed strict prescription criteria to limit fluoroquinolone resistance [27]. Fluoroquinolone is an antibiotic prescribed in two cases. The first case involves UTIs caused by multidrug-resistant organisms. In the second case, first-line treatment fails [27]. The emergence of resistance to trimethoprim-sulfamethoxazole can be explained by the fact that this treatment is traditionally empirically effective for many infections, including UTIs [62].

The results revealed remarkable resistance to ampicillin and amoxicillin. The resistance of Enterobacteriaceae is due mainly to the hydrolysis of β -lactam antibiotics [63]. In this study, all the isolates belonging to *Klebsiella pneumoniae* and *Enterobacter* spp. presented resistance to ampicillin and amoxicillin. More than 50% of the *E. coli* and *Proteus* spp. isolates were resistant to ampicillin and amoxicillin. High sensitivity to ceftiofur was observed in this study, probably because second-generation cephalosporins are not recommended for treatment. In fact, compared with cefotaxime, ceftiofur, a broader spectrum of gram-negative bacteria, has been responsible for the induction of resistance mechanisms in gram-negative bacilli since 1979 [64].

Otherwise, very good activity (less than 10% of isolates) was recorded for the second and third cephalosporin generations against *E. coli* isolates. This finding is good evidence of the effectiveness of second- and third-generation cephalosporins because fewer of these molecules are used as first-line drugs for the treatment of uncomplicated lower UTIs. The same observation was reported by [26] in Algeria. In addition, increasing resistance to third-generation cephalosporins is a major threat worldwide [65]. For example, in the US, community-onset UTIs are increasingly caused by third-generation cephalosporin-resistant *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae* and *Proteus mirabilis* [66]. According to Bundukii et al. [67] and Monari et al. [68], the prevalence of third-generation cephalosporin resistance among Enterobacteriaceae is increasing. *E. coli* and *Klebsiella pneumoniae* are the most common Enterobacteriaceae that produce enzymes encoded by plasmids, which have the ability to inactivate cephalosporins with a broad spectrum of β -lactamase inhibitors, such as clavulanic acid [69]. However, ampicillin and amoxicillin are not recommended as first-line treatments for UTIs. These antibiotics remain less effective against Enterobacteriaceae, which are responsible for UTIs. The main reason for the high resistance to ampicillin is its extensive use against both gram-negative and gram-positive bacteria [70]. Antibiotic resistance can be due to the presence of enzymes responsible for the degradation of β -lactamine and cephalosporin molecules. The primary resistance mechanism in *Enterobacter* spp. to antimicrobial molecules is the presence of β -lactamases. This enzyme

can hydrolyse the β -lactam ring seen in penicillin and cephalosporins and consequently contributes to an increase in the number of resistant *Enterobacter* pathogens [71].

Cephalexin, ceftazidime and cefixime, three third-generation cephalosporin antibiotics, exhibited good activity against the studied isolates of *Citrobacter* spp., *E. coli* and *Klebsiella pneumoniae*. These results may be good indicators of the efficacy of these three antibiotics. The low percentage of resistance to third-generation cephalosporins, compared with first-generation cephalosporins, indicates good management of antibiotic prescription. According to several international consensuses, first-generation cephalosporins constitute the first-line treatment for uncomplicated UTIs [72].

■ CONCLUSION

The spread of antibiotic resistance in uropathogen gram-negative bacteria is particularly alarming. The evaluation of antibiotic susceptibility aids in the use of adequate antibiotics, which reduces the development of antibiotic resistance. Gram-positive and gram-negative bacterial isolates were found to be associated with urinary tract infections in this study. The most common bacteria associated with UTIs is *E. coli*, which is more common in female patients than in male patients. The level of resistance to ampicillin and amoxicillin among Enterobacteriaceae isolates was remarkable. The majority of the enterobacterial isolates were susceptible to cephalexin, ceftazidime and cefixime. Finally, we concluded that these cephalosporins work well in terms of effectiveness and how well antibiotic prescriptions are managed.

■ REFERENCES

1. Huddleston JR. Horizontal gene transfer in the human gastrointestinal tract: potential spread of antibiotic resistance genes [J]. *Infection and Drug Resistance*, 2014;7:167–176. doi.org/10.2147/IDR.S48820
2. Adzitey F. Incidence and antimicrobial susceptibility of *Escherichia coli* isolated from beef (meat muscle, liver and kidney) samples in Wa Abattoir, Ghana [J]. *Cogent food agric*, 2020;6(1). doi.org/10.1080/23311932.2020.1718269
3. Praveenkumarreddy Y, Akiba M, Guruge KS et al. Occurrence of antimicrobial-resistant *Escherichia coli* in sewage treatment plants of south India [J]. *Water Sanit. Hygiene Devel*, 2020;10:48–55. DOI: 10.2166/washdev.2020.051
4. Grabe M, Bartoletti R, Bjerklund Johansen TE, et al. European Association of Urology: Guidelines on Urological Infections [DB/OL]. 2015 [cited 2015-02] http://uroweb.org/wp-content/uploads/19-Urologicalinfections_LR2.pdf.
5. Coculescu BI. Antimicrobial resistance induced by genetic changes [J]. *J Med. Life*, 2009;2:114–123.
6. Cefai C, Lewis T, Charani E, et al. Antimicrobial stewardship: systems and processes for effective antimicrobial medicine use [DB/OL]. NICE Guidelines, England: Public Health England. 2015. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng15>
7. Paterson L, Bonomo A. Extended spectrum beta-lactamases: a clinical update [J]. *Clin Microbiol Rev*, 2005;18:657–86.
8. Gauba A, Rahman KM. Evaluation of antibiotic resistance mechanisms in Gram-Negative bacteria [J]. *Antibiotics*, 2023;3,12(11):1590. <https://www.mdpi.com/2079-6382/12/11/1590>
9. Breijyeh Z, Jubeh B, Karaman R. Resistance of Gram-Negative Bacteria to Current Antibacterial Agents and Approaches to Resolve It [J]. *Molecules*, 2020;25(6):1340. <https://doi.org/10.3390/molecules25061340>
10. Paterson DL. Resistance in Gram-Negative Bacteria: Enterobacteriaceae [J]. *American Journal of Infection Control*, 2006;34:20–28. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2006.05.238>
11. Cordier JL. Enterobacteriaceae. Emerging Foodborne Pathogens. 2006.
12. D'Agostino M, Cook N. Foodborne pathogens. In B.Caballero, P.M. Finglas, & F.Toldrá (Eds.) *Encyclopedia of food and health*. Academic Press, 2016: 83–86 <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-384947-2.00326-3>
13. Assouma FF, Sina H, Adjibimey T, et al. Susceptibility and Virulence of Enterobacteriaceae Isolated from Urinary Tract Infections in Benin [J]. *Microorganisms*, 2023;14;11(1):213. DOI: 10.3390/microorganisms11010213
14. Badiger AS, Maruthi KR, Bajpe SN, et al. Urinary Tract Infection – A Review on Its Prevalence and Recent Advances [J]. *Journal of Pharmaceutical Research International*, 2021;33(46B):582–592. DOI: 10.9734/JPR/2021/v33i46B32980
15. Dougnon V, Phénix A, Eugénie A, et al. Enterobacteria responsible for urinary infections: A review about pathogenicity, virulence factors and epidemiology [J]. *J App Biology and Biotech*, 2020;8(1):117–124. DOI: 10.7324/JABB.2020.800118
16. Flores-Mireles A L, Walker J N, Caparon M, et al. Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options [J]. *Nature Reviews Microbiology*, 2015;13(5):269–284. <https://doi.org/10.1038/nrmicro3432>
17. Ali I, Rafeque Z, Ahmed S, et al. Prevalence of multidrug resistant uropathogenic *Escherichia coli* in Potohar region of Pakistan [J]. *Asian Pac J Trop Biomed*, 2016;6:60–66. DOI: 10.1016/j.apjtb.2015.09.022

18. Galindo-Méndez M. Antimicrobial Resistance in *Escherichia coli*. Intech Open eBooks [DB/LO]. 2020. <https://www.intechopen.com/chapters/72615#>
19. Merlino JS, Siarakas GJ, Robertson GR, et al. Evaluation of CHROMagar Orientation for differentiation and presumptive identification of gram-negative bacilli and *Enterococcus* species [J]. *J Clin Microbiol*, 1996;34:1788–1793.
20. CLSI. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. 30th ed. CLSI supplement M100. Clinical and Laboratory Standards Institute; 2020.
21. Carlotta N, Nitin M, Dave B, et al. Gram-negative bacteria related urinary tract infections: spectrum of antimicrobial resistance over 9 years in a University tertiary referral Hospital [J]. *Ther Adv Infect Dis*, 2024;2,11:20499361241228342. DOI: 10.1177/20499361241228342
22. Al-Hasan MN, Eckel-Passow JE, Baddour LM. Bacteremia complicating gram-negative urinary tract infections: a population-based study [J]. *J Infect*, 2010;60(4):278–85. DOI: 10.1016/j.jinf.2010.01.007
23. Jones RN, Jenkins SG, Hoban DJ, et al. In vitro efficacy of six cephalosporins tested against Enterobacteriaceae isolated at 38 North American medical centers participating in the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1997–1998 [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2000;15:111–118. DOI: 10.1016/S0924-8579(00)00152-7
24. Iqbal W, Khattak M, Ishaq MS, et al. Investigation of infectious bacteria liable for Urinary Tract Infections and their antibiogram analysis [J]. *Abasyn Journal of Life Sciences*, 2018;1(1):26–35. <https://doi.org/10.34091/AJLS.1.1.4>
25. Belley A, Morrissey I, Hawser S, et al. Third-generation cephalosporin resistance in clinical isolates of Enterobacterales collected between 2016–2018 from USA and Europe: genotypic analysis of β -lactamases and comparative in vitro activity of cefepime/enmetazobactam [J]. *J Glob Antimicrob Resist*, 2021;25:93–101. doi: 10.1016/j.jgar.2021.02.031
26. Benmoumou S, Hamaidi-Chergui F, Bouznada K, et al. Antibiotic Resistance Pattern of Enterobacteriaceae Strains Isolated from Community Urinary Tract Infections in Algiers, Algeria [J]. *Adv Res Life Sci*, 2023;7(1):46–53. <https://doi.org/10.2478/arls-2023-0006>
27. Thompson D, Xu J, Ischia J, et al. Fluoroquinolone resistance in urinary tract infections: Epidemiology, mechanisms of action and management strategies [J]. *BUJ Compass*, 2024;5(1):5–11. <https://doi.org/10.1002/bco2.286>
28. Lyonga EE, Toukam M, Nkenfou C, et al. Resistance pattern of enterobacteriaceae isolates from urinary tract infections to selected quinolones in Yaoundé [J]. *Pan Afr Med J*, 2015 Jun 9;21:105. DOI: 10.11604/pamj.2015.21.105.5469
29. Tansarli GS, Athanasiou S, Falagas ME. Evaluation of antimicrobial susceptibility of Enterobacteriaceae causing urinary tract infections in Africa [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2013;57:3628–3639.
30. Vranic SM, Uzunovic A. Antimicrobial resistance of *Escherichia coli* strains isolated from urine at outpatient population: a single laboratory experience [J]. *Mater Sociomed*, 2016 Apr;28(2):121–4. DOI: 10.5455/msm.2016.28.121-124
31. Foxman B. The epidemiology of urinary tract infection [J]. *Nature Rev. Urol*, 2010;7:653–660.
32. Chen YH, Ko WC, Hsueh PR. Emerging resistance problems and future perspectives in pharmacotherapy for complicated urinary tract infections [J]. *Expert Opin. Pharmacother*, 2013;14:587–596.
33. Foxman B. Urinary tract infection syndromes: occurrence, recurrence, bacteriology, risk factors, and disease burden [J]. *Infect. Dis. Clin. North Am*, 2014;28:1–13.
34. Sakamoto S, Miyazawa K, Yasui T, et al. Chronological changes in epidemiological characteristics of lower urinary tract urolithiasis in Japan [J]. *Int J Urol*, 2019;26(1):96–10. <https://doi.org/10.1111/iju.13817>
35. Bono MJ, Leslie SW, Reygaert WC. Uncomplicated Urinary Tract Infections. In: StatPearls [DB/LO]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470195/>
36. Škerk V, Markotić A. Urogenitalneinfekcije – antimikrobnoliječenje [J]. *Med Glas*, 2010;7(1):7–11.
37. Alós JI. Epidemiología y etiología de la infección urinaria comunitaria. Sensibilidad antimicrobiana de los principales patógenos y significado clínico de la resistencia [J]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*, 2005;23:3–8. <https://doi.org/10.1157/13091442>
38. Jung-Sik Huh. The Prevalence of Urinary Tract Infections in Institutionalized vs. Noninstitutionalized Elderly Persons [J]. *Urogenit Tract Infect*, 2016;11(2):56–61. <http://dx.doi.org/10.14777/uti.2016.11.2.56>
39. Tullus K. Fifteen-minute consultation: why and how do children get urinary tract infections [J]. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*, 2019;104(5):244–247. DOI: 10.1136/archdischild-2018-315023
40. Carter C, Hutchison A, Rudder S, et al. Uropathogenic *Escherichia coli* population structure and antimicrobial susceptibility in Norfolk, UK [J]. *J Antimicrobial Chem*, 2023;78:2028–2036. DOI: 10.1093/jac/dkad201
41. Launay E, Bingen E, Cohen R. Stratégies thérapeutiques dans les infections urinaires du nourrisson et de l'enfant [J]. *Arch. Pediatr*, 2012;19:S109–S116. DOI: 10.1016/S0929-693X(12)71283-6
42. Lewis AL, Gilbert NM. Roles of the vagina and the vaginal microbiota in urinary tract infection: evidence from clinical correlations and experimental models [J]. *GMS Infect Dis*, 2020;8(2):Doc02. DOI: 10.3205/id000046
43. McNulty CA, Bowen J, Clark G, et al. How should general practitioners investigate suspected urinary tract infection? Variations in laboratory-confirmed bacteriuria in South West England. *Communicable Disease and Public Health*, 2004 Sep;7(3):220–226.
44. Soubra L, Kabbani S, Anwar MF, et al. Spectrum and patterns of antimicrobial resistance of uropathogens isolated from a sample of hospitalized Lebanese patients with urinary tract infections [J]. *J. Glob. Antimicrob. Resist*, 2014;2:173–178.
45. Farfour E, Dortet L, Guillard T, et al. Antimicrobial Resistance in Enterobacterales Recovered from Urinary Tract Infections in France [J]. *Pathogens*, 2022;11:356. <https://doi.org/10.3390/pathogens11030356>
46. Zhou Y, Zhou Z, Zheng L, et al. "Urinary Tract Infections Caused by Uropathogenic *Escherichia coli*: Mechanisms of Infection and Treatment Options [J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2023;24(13):10537. <https://doi.org/10.3390/ijms241310537>
47. Maraki S, Mavromanolaki VE, Stafylaki D, et al. Antimicrobial resistance trends among *Klebsiella pneumoniae* associated with urinary tract infections in Crete, Greece, 2017–2022 [J]. *Acta Microbiol Immunol Hung*, 2024 May 22;71(2):121–126. doi: 10.1556/030.2024.02297
48. Takei K, Ogawa M, Sakata R, et al. Epidemiological characteristics of carbapenem-resistant Enterobacterales in Japan: a nationwide analysis of data from a clinical laboratory center (2016–2022) [J]. *Pathogens*, 2023;12(10):1246. DOI: 10.3390/pathogens12101246
49. Nojoomi F, Ghasebian A. The relation of phylogroups, serogroups, virulence factors and resistance pattern of *Escherichia coli* isolated from children with septicemia [J]. *New Microbes and New Infections*, 2019, 29, 100517, <https://doi.org/10.1016/j.nmni.2019.100517>.
50. Wong D, Nielsen TB, Bonomo RA, et al. Clinical and Pathophysiological Overview of Acinetobacter Infections: a Century of Challenges [J]. *Clin Microbiol Rev*, 2017;30(1):409–447. DOI: 10.1128/CMR.00058-16
51. Sievert DM, Ricks P, Edwards JR, et al. Antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2009–2010 [J]. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2013;34:1–14. DOI: 10.1086/668770

52. Spellberg B, Bonomo RA. The deadly impact of extreme drug resistance in *Acinetobacter baumannii* [J]. *Crit Care Med*, 2014;42:1289–1291. doi: 10.1097/CCM.0000000000000181
53. Huemer M, MairpadyShambat S, Brugger SD, et al. Antibiotic resistance and persistence-Implications for human health and treatment perspectives. *EMBO Rep*, 2020;21:e51034. DOI: 10.15252/embr.202051034
54. Eltai NO, AlThani AA, Al-Ansari K, et al. Molecular characterization of extended spectrum β -lactamases Enterobacteriaceae causing lower urinary tract infection among pediatric population [J]. *Antimicrob Resist Infect Control*, 2018;7:90. <https://doi.org/10.1186/s13756-018-0381-6>
55. Farhan SM, Raafat M, Abourehab MAS, et al. Effect of Imipenem and Amikacin Combination against Multi-Drug Resistant *Pseudomonas aeruginosa* [J]. *Antibiotics*, 2021;10:1429. <https://doi.org/10.3390/antibiotics10111429>
56. Ibrahim Z, Behiry A, Attia O, et al. Evaluation of in vitro effect of Fosfomycin on resistant gram-negative pathogens in urinary tract infection. *Microbes Infect Dis*, 2022;3:339–347. https://mid.journals.ekb.eg/article_229059.html
57. Kalai Sastry S, Doi Y. Fosfomycin: resurgence of an old companion [J]. *J Infect Chemother*, 2016;2:273–80. DOI: 10.1016/j.jiac.2016.01.010
58. Singh AK, Das S, Kumar S, et al. Distribution of Antibiotic-Resistant Enterobacteriaceae Pathogens in Potable Spring Water of Eastern Indian Himalayas: Emphasis on Virulence Gene and Antibiotic Resistance Genes in *Escherichia coli* [J]. *Front. Microbiol*, 2020;11:581072. DOI: 10.3389/fmicb.2020.581072
59. Nordmann P, Naas T, Poirel L. Global spread of Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae [J]. *Emerg Infect Dis*, 2011;17:1791–8. DOI: 10.3201/eid1710.110655
60. Hameed MF, Chen Y, Wang Y, et al. Epidemiological Characterization of Colistin and Carbapenem Resistant Enterobacteriaceae in a Tertiary: A Hospital from Anhui Province [J]. *Infect. Drug Resist*, 2021;14:1325–1333. <https://doi.org/10.2147/IDR.S303739>
61. Andriole VT. An overview of fluoroquinolones focus on moxifloxacin; Modern Medicine [J]. *Managed Healthcare Executive*. 2002;5:37(3):13–15.
62. Masters PA, O'Bryan TA, Zurlo J, et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole revisited [J]. *Arch Intern Med*, 2003 Feb 24;163(4):402–10. DOI: 10.1001/archinte.163.4.402
63. Livermore DM, Brown DFJ. Detection of β -lactamase-mediated resistance [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2001;48:59–64. https://doi.org/10.1093/jac/48.suppl_1.59
64. Boyer A, Bignon R, Dessein K, et al. Céfoxitine et BLSE [J]. *Medecine et Maladies Infectieuses*, 2012;42(3):126–128. <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2012.01.004>
65. Murray MT, Murray M, Melissa P, et al. Prior antibiotic use and acquisition of multidrug-resistant organisms in hospitalized children: A systematic review [J]. *Infection Control & Hospital Epidemiology*, 2019 Oct;40(10):1107–1115. DOI: 10.1017/ice.2019.215
66. Mark DG, Hung YY, Salim Z, et al. Third-Generation Cephalosporin Resistance and Associated Discordant Antibiotic Treatment in Emergency Department Febrile Urinary Tract Infections [J]. *Ann Emerg Med*, 2021 Sep;78(3):357–369. DOI: 10.1016/j.annemergmed.2021.01.003
67. Bunduki Gabriel Kambale, Peter Nambala, Alfred Limani, et al. Emergence of third-generation cephalosporins and carbapenems resistant uropathogenic gram-negative bacteria in Malawi: a threat to public health [J]. *International Journal of Infectious Diseases*, 2025;152. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2024.107569>
68. Monari C, Onorato L, Cornelli A, et al. Prevalence and outcomes of Urinary tract infections caused by Enterobacterales resistant to third-generation cephalosporins in the Emergency Department: results from UTILY cohort, a prospective multicentre study. *Infection*, 2025. <https://doi.org/10.1007/s15010-025-02547-3>
69. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: An international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance [J]. *Clinical Microbiology and Infection*, 2012;18:268–281. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2011.03570.x
70. Bennett PM. Plasmid encoded antibiotic resistance: acquisition and transfer of antibiotic resistance genes in bacteria. *Br J Pharmacol*, 2008;153 Suppl 1:S347–357. DOI: 10.1038/sj.bjp.0707607
71. Davin-Regli A, Pagès JM. Enterobacter aerogenes and Enterobacter cloacae; versatile bacterial pathogens confronting antibiotic treatment [J]. *Front Microbiol*, 2015;6:392. DOI: 10.3389/fmicb.2015.00392
72. Gupta K, Thomas M, Hooton, et al. International Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Acute Uncomplicated Cystitis and Pyelonephritis in Women: A 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clinical Infectious Diseases*, 2011;52(5):e103–e120. <https://doi.org/10.1093/cid/ciq257>



Анисько Л.А.

Городская клиническая инфекционная больница, Минск, Беларусь

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Гематологические и биохимические предикторы неблагоприятного исхода у пациентов с коронавирусной инфекцией COVID-19

Конфликт интересов: не заявлен.

Финансирование: автор заявляет об отсутствии финансирования при проведении исследования.

Соответствие принципам этики: исследование одобрено локальными этическим комитетом учреждения здравоохранения «Городская клиническая инфекционная больница» (протокол № 1 от 12.02.2021). Все пациенты подписали информированное согласие.

Подана: 23.06.2026

Принята: 31.08.2026

Контакты: lanisko@internet.ru

Резюме

Введение. Пандемия COVID-19 характеризовалась вариабельностью клинического течения заболевания: от бессимптомных и легких форм до стремительно прогрессирующей полиорганной недостаточности.

Цель. Оценить прогностическую значимость гематологических и биохимических показателей, определенных при поступлении в стационар, у пациентов с этиологически подтвержденной коронавирусной инфекцией COVID-19 в зависимости от исхода заболевания.

Материалы и методы. В ретроспективное исследование включены 12 458 пациентов с лабораторно верифицированной инфекцией SARS-CoV-2, госпитализированных в УЗ «Городская клиническая инфекционная больница» г. Минска в 2020–2023 гг. Сформированы две группы: пациенты с неблагоприятным исходом ($n=493$) и пациенты с благоприятным исходом ($n=11\,965$). Анализировали результаты общего анализа крови и расширенной биохимической панели, полученные в первые сутки госпитализации. Межгрупповые различия оценивали с помощью критерия Манна – Уитни в среде R 4.2.2.2, уровень значимости $p<0,05$.

Результаты. При неблагоприятном исходе наблюдались статистически значимо более высокие концентрации лейкоцитов, нейтрофилов, скорость оседания эритроцитов (СОЭ), нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение (NLR), а также концентрации С-реактивного белка (СРБ), ферритина, интерлейкина-6 (ИЛ-6), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), креатинина, мочевины, креатинфосфокиназы (КФК), миоглобина, мозгового натрийуретического пептида (BNP) и прокальцитонина. Одновременно регистрировалось снижение числа лимфоцитов, тромбоцитов, гемоглобина, альбумина и натрия. Наиболее выраженные межгрупповые различия отмечены для NLR (5,2 против 2,41), СРБ (79,95 против 20,08 мг/л), ферритина (486,2 против 254,11 мкг/л), ИЛ-6 (22,05 против $<0,01$ пг/мл) и ЛДГ (507,96 против 397,78 Ед/л), $p<0,001$ для всех.

Заключение. Рутинные лабораторные маркеры, доступные на уровне приемного покоя стационара, обладают высокой прогностической способностью в отношении

риска летального исхода COVID-19, что позволяет своевременно выделять группу пациентов, требующих наиболее интенсивного наблюдения и терапии.

Ключевые слова: COVID-19, лабораторные предикторы, нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение, С-реактивный белок, ферритин, интерлейкин-6, неблагоприятный исход

Anis'ko L.

City Clinical Infectious Diseases Hospital, Minsk, Belarus

Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Hematological and Biochemical Predictors of Adverse Outcome in Patients with COVID-19

Conflict of interest: nothing to declare.

Funding: the authors declare that they received no funding for this study.

Ethical Compliance: the study was approved by the local ethics committee of the City Clinical Infectious Diseases Hospital (Protocol No. 1 dated February 12, 2021). All patients signed informed consent.

Submitted: 23.06.2026

Accepted: 31.08.2026

Contacts: lanisko@internet.ru

Abstract

Introduction. The COVID-19 pandemic was characterized by variability in the clinical course of the disease: from asymptomatic and mild forms to rapidly progressing multiple organ failure.

Purpose. To assess the prognostic value of hematological and biochemical parameters measured at admission in patients with etiologically confirmed coronavirus disease 2019 (COVID-19) depending on the disease outcome.

Materials and methods. A retrospective study included 12,458 patients with laboratory-verified SARS-CoV-2 infection hospitalized at the City Clinical Infectious Diseases Hospital of Minsk in 2020–2023. Two groups were formed: patients with an unfavorable outcome ($n=493$) and those with a favorable outcome ($n=11,965$). Complete blood count and extended biochemical panel results obtained within the first 24 hours of admission were analyzed. Between-group comparisons were performed using the Mann – Whitney U test in R 4.2.2.2 with a significance level of $p<0.05$.

Results. An unfavorable outcome was associated with significantly higher white blood cell and neutrophil counts, erythrocyte sedimentation rate (ESR), neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), as well as higher concentrations of C-reactive protein (CRP), ferritin, interleukin-6 (IL-6), lactate dehydrogenase (LDH), creatinine, urea, creatine kinase (CK), myoglobin, brain natriuretic peptide (BNP), and procalcitonin. Concurrently, lymphocyte, platelet, hemoglobin, albumin, and sodium levels were decreased. The most pronounced intergroup differences were observed for NLR (5.2 vs 2.41), CRP (79.95 vs 20.08 mg/L), ferritin (486.2 vs 254.11 $\mu\text{g/L}$), IL-6 (22.05 vs <0.01 pg/mL), and LDH (507.96 vs 397.78 U/L), all $p<0.001$.

Conclusion. Routine laboratory markers available upon admission demonstrate high predictive value for mortality risk in COVID-19, enabling early identification of patients requiring the most intensive monitoring and treatment.

Keywords: COVID-19, laboratory predictors, neutrophil-to-lymphocyte ratio, C-reactive protein, ferritin, interleukin-6, unfavorable outcome

■ ВВЕДЕНИЕ

Пандемия коронавирусной инфекции COVID-19, вызванной вирусом SARS-CoV-2, продемонстрировала беспрецедентную вариабельность клинического течения: от бессимптомных и легких форм до стремительно прогрессирующей полиорганной недостаточности с высоким уровнем летальности [1–3]. Несмотря на завершение пандемии, COVID-19 сохраняет значимость как причина госпитализаций и смертности, что делает актуальным поиск надежных и доступных инструментов ранней стратификации риска неблагоприятного исхода непосредственно при поступлении пациента в стационар [4, 5].

Многочисленными исследованиями установлено, что лабораторные биомаркеры отражают ключевые патогенетические звенья инфекции: системное воспаление, эндотелиальную дисфункцию, коагулопатию, цитотоксическое повреждение органов-мишеней [6–8]. К числу наиболее изученных прогностических параметров относятся изменения лейкоцитарной формулы – нейтрофильный лейкоцитоз, лимфопения и интегральный индекс нейтрофильно-лимфоцитарного соотношения (NLR) [9, 10]. Дисбаланс между врожденным и адаптивным иммунным ответом, отражаемый этими показателями, признан одним из ранних индикаторов тяжелого течения [11].

Не меньшее значение имеют острофазовые белки и цитокины: С-реактивный белок (СРБ), ферритин, интерлейкин-6 (ИЛ-6). Их повышение ассоциировано с развитием «цитокинового шторма», микротромбозов и полиорганной дисфункции [12, 13]. Органоспецифические маркеры – лактатдегидрогеназа (ЛДГ), креатинфосфокиназа (КФК), креатинин, мочевины, мозговой натрийуретический пептид (BNP), тропонины – позволяют объективизировать степень вовлечения легких, сердца, почек и мышечной ткани [14, 15]. Кроме того, анемия, тромбоцитопения, гипоальбуминемия и электролитные нарушения также ассоциированы с неблагоприятным исходом и рассматриваются как компоненты синдрома системного воспалительного ответа [6, 16].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка информативности широкого спектра гематологических и биохимических показателей, определенных при поступлении, у пациентов с COVID-19 в зависимости от исхода заболевания, а также выделение наиболее значимых лабораторных предикторов летального исхода.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Ретроспективное когортное исследование выполнено на базе УЗ «Городская клиническая инфекционная больница» г. Минска. Проанализированы данные

12 458 пациентов с этиологически подтвержденной коронавирусной инфекцией, госпитализированных в период с 2020 по 2023 г. Диагноз верифицировали путем обнаружения РНК вируса SARS-CoV-2 методом полимеразной цепной реакции или выявления антигена вируса в мазках из носоглотки.

В зависимости от исхода заболевания пациенты разделены на две группы: неблагоприятный исход (смерть, $n=493$) и благоприятный исход (выписка с выздоровлением или улучшением, $n=11\,965$). Критериями включения служили: возраст старше 18 лет, подтвержденный диагноз COVID-19, наличие результатов общего анализа крови и/или биохимического исследования, выполненных в течение первых 24 часов пребывания в стационаре.

Перечень анализируемых гематологических параметров включал следующие показатели: лейкоциты (WBC), эритроциты (RBC), тромбоциты (PLT), гемоглобин (HGB), средний корпускулярный объем (MCV), среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH), среднюю корпускулярную концентрацию гемоглобина (MCHC), средний объем тромбоцитов (MPV), тромбокрит (PCT), ширину распределения тромбоцитов по объему (PDW), ширину распределения эритроцитов (RDW), гематокрит (HCT), скорость оседания эритроцитов (СОЭ), абсолютное число нейтрофилов, лимфоцитов, а также нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение (NLR).

Биохимическая панель охватывала следующие показатели: сывороточное железо (Fe), BNP, хлор (Cl), аланинаминотрансферазу (АЛТ), калий (K), натрий (Na), аспартатаминотрансферазу (АСТ), альбумин, амилазу, общий и прямой билирубин, гамма-глутамилтранспептидазу (ГГТП), глюкозу, КФК, общий и ионизированный кальций, креатинин, ЛДГ, липопротеины высокой плотности (ЛПВП), лактат, липазу, миоглобин, мочевую кислоту, мочевины, высокочувствительный тропонин I (HS TrpI), общий белок, прокальцитонин, ревматоидный фактор (РФ), СРБ, тропонин I, ферритин, холестерин, щелочную фосфатазу (ЩФ) и ИЛ-6. Вследствие различной частоты назначения отдельных тестов численность подгрупп по разным маркерам варьировала.

Статистическую обработку проводили в программной среде R версии 4.2.2.2. Ввиду асимметричного распределения большинства лабораторных показателей для межгрупповых сравнений применяли непараметрический критерий Манна – Уитни. Результаты представлены медианой и средним значением; различия считали статистически значимыми при $p<0,05$.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

При анализе гематологических показателей обращает на себя внимание то, что пациенты с неблагоприятным исходом уже в первые сутки госпитализации имели более выраженные сдвиги в общем анализе крови (табл. 1). Медиана количества лейкоцитов составила $5,9 \times 10^9/\text{л}$ против $4,9 \times 10^9/\text{л}$ в группе благоприятного исхода ($p<0,05$). Абсолютное число нейтрофилов было повышено ($4,42 \times 10^9/\text{л}$ против $3,08 \times 10^9/\text{л}$), тогда как число лимфоцитов – существенно снижено ($0,80 \times 10^9/\text{л}$ против $1,26 \times 10^9/\text{л}$, $p<0,05$). Это обусловило значимый рост NLR: медиана 5,2 против 2,41 ($p<0,05$). СОЭ также была выше у пациентов с неблагоприятным исходом (25 против 21 мм/ч).

Показатели красной крови демонстрировали статистически значимые, хотя и менее выраженные различия. У пациентов с неблагоприятным исходом заболевания медиана гемоглобина составила 133 г/л против 136 г/л ($p<0,05$),

эритроцитов – $4,43 \times 10^{12}/л$ против $4,51 \times 10^{12}/л$ ($p < 0,05$). Показатель RDW был повышен (13,3% против 12,5%, $p < 0,05$), что указывает на анизоцитоз. Параметры MCV, MCH и MCHC не различались.

Тромбоцитарное звено характеризовалось снижением числа тромбоцитов ($170 \times 10^9/л$ против $189 \times 10^9/л$, $p < 0,05$), уменьшением тромбокрита (PCT) и повышением MPV и PDW, что может отражать реактивную перестройку тромбоцитопоэза и потребление тромбоцитов в микроциркуляторном русле.

В биохимическом профиле пациентов с неблагоприятным исходом преобладали маркеры системного воспаления и органного повреждения (табл. 2). Медиана СРБ достигала 79,95 мг/л против 20,08 мг/л ($p < 0,05$), ферритина – 486,2 мкг/л против 254,11 мкг/л ($p < 0,05$), ИЛ-6 – 22,05 пг/мл при практически неопределяемых значениях в группе сравнения ($p < 0,05$). Прокальцитонин также был выше (0,2 против 0,1 нг/мл, $p < 0,05$), хотя медианные значения оставались в пределах нормального диапазона.

Маркеры тканевого повреждения были значительно выше в группе пациентов неблагоприятного исхода: ЛДГ – 507,96 Ед/л против 397,78 Ед/л ($p < 0,05$), КФК – 189,01 Ед/л против 115,34 Ед/л ($p < 0,05$). Показатели функции почек – креатинин (99,28 против 76,2 мкмоль/л) и мочевины (8,28 против 4,80 ммоль/л) – также были выше в группе неблагоприятного исхода ($p < 0,05$). Кардиальные маркеры – BNP (172,6 против 40,9 пг/мл), миоглобин (219,75 против 60,2 нг/мл) и высокочувствительный тропонин I (HS Trp; 27,6 против 9,6 нг/л) – демонстрировали значимые различия ($p < 0,05$).

Таблица 1
Гематологические показатели у пациентов с COVID-19 в зависимости от исхода заболевания (медиана)
Table 1
Hematological parameters in patients with COVID-19 according to disease outcome (median)

Показатель	Неблагоприятный исход (n=493)	Благоприятный исход (n=11 965)	p
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	5,9	4,9	<0,001
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	4,43	4,51	0,001
Тромбоциты, $\times 10^9/л$	170	189	<0,001
Гемоглобин, г/л	133	136	0,004
MCV, фл	87,5	87,2	0,075
MCH, пг	30,3	30,1	0,229
MCHC, г/л	344	344	0,310
MPV, фл	9,15	9,1	0,013
PCT, %	0,14	0,16	<0,001
PDW, %	16,3	15,8	<0,001
RDW, %	13,3	12,5	<0,001
HCT, %	38,6	39,2	0,004
СОЭ, мм/ч	25	21	<0,001
Нейтрофилы, $\times 10^9/л$	4,42	3,08	<0,001
Лимфоциты, $\times 10^9/л$	0,80	1,26	<0,001
NLR	5,2	2,41	<0,001



Таблица 2

Биохимические показатели у пациентов с COVID-19 в зависимости от исхода заболевания (медиана)

Table 2

Biochemical parameters in patients with COVID-19 according to disease outcome (median)

Показатель	Неблагоприятный исход	Благоприятный исход	p
Fe, мкмоль/л	4,25	6,27	<0,001
BNP, пг/мл	172,6	40,9	<0,001
Cl, ммоль/л	102,65	104,04	<0,001
АЛТ, Ед/л	32,1	25,8	<0,001
K, ммоль/л	4,05	4,13	0,035
Na, ммоль/л	138,27	139,6	<0,001
АСТ, Ед/л	41,3	27,1	<0,001
Альбумин, г/л	33,7	38,3	<0,001
Амилаза, Ед/л	49,3	50,7	0,513
Общий билирубин, мкмоль/л	9,29	8,62	0,060
Прямой билирубин, мкмоль/л	4,73	3,98	<0,001
ГГТП, Ед/л	41,35	33,18	0,005
Глюкоза, ммоль/л	7,19	5,68	<0,001
КФК, Ед/л	189,01	115,34	<0,001
Ионизированный Са, ммоль/л	1,04	1,09	0,019
Общий Са, ммоль/л	2,05	2,15	0,007
Креатинин, мкмоль/л	99,28	76,2	<0,001
ЛДГ, Ед/л	507,96	397,78	<0,001
ЛПВП, ммоль/л	0,77	0,91	0,376
Лактат, ммоль/л	2,41	2,14	<0,001
Липаза, Ед/л	38,95	33,85	0,860
Миоглобин, нг/мл	219,75	60,2	<0,001
Мочевая кислота, мкмоль/л	343,68	276,76	0,050
Мочевина, ммоль/л	8,28	4,80	<0,001
HS TrI, нг/л	27,6	9,6	<0,001
Общий белок, г/л	64,03	66,0	<0,001
Прокальцитонин, нг/мл	0,2	0,1	<0,001
РФ, МЕ/мл	5,29	7,02	0,580
СРБ, мг/л	79,95	20,08	<0,001
Тропонин I, нг/мл	0,1	0,1	0,285
Ферритин, мкг/л	486,2	254,11	<0,001
Холестерин, ммоль/л	3,89	4,23	0,020
ЩФ, Ед/л	82,4	74,97	0,001
ИЛ-6, пг/мл	22,05	0,0*	<0,001

Примечание: * медиана 0,00 в группе благоприятного исхода указывает на значения ниже порога определения у большинства пациентов.

Среди метаболических и белковых нарушений обращали на себя внимание гипоальбуминемия (33,7 против 38,3 г/л, $p<0,05$), гипонатриемия (138,27 против 139,6 ммоль/л, $p<0,05$) и гипергликемия (7,19 против 5,68 ммоль/л, $p<0,05$). Активность амилазы, концентрации общего билирубина, ЛПВП, липазы, ревматоидного фактора и тропонина I (обычная методика) не имели статистически значимых межгрупповых различий.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты данного исследования подтверждают, что неблагоприятный исход COVID-19 ассоциирован с характерными изменениями лабораторных показателей, которые выявляются уже в первые часы госпитализации. Полученные данные согласуются с результатами ранее опубликованных работ и одновременно расширяют представления о прогностической ценности комплекса доступных гематологических и биохимических тестов.

Наиболее сильным дифференцирующим признаком явилось нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение. Его рост при неблагоприятном исходе отражает одновременно нейтрофильный лейкоцитоз – маркер активации врожденного иммунитета и системного воспаления – и глубокую лимфопению, свидетельствующую об истощении адаптивного иммунного ответа. Данные многочисленных метаанализов подтверждают независимую прогностическую значимость NLR в отношении тяжести и смертности при COVID-19 [9, 10, 14].

Среди биохимических показателей ведущее место занимают СРБ, ферритин и ИЛ-6. Их высокие концентрации отражают гиперактивацию острофазового ответа и цитокинового каскада, лежащих в основе развития «цитокинового шторма» и полиорганной недостаточности [12, 13]. В нашей когорте медиана ИЛ-6 у умерших пациентов более чем в 20 раз превышала значения группы сравнения. Параллельное увеличение ЛДГ и КФК указывает на массивное цитотоксическое повреждение тканей, что может быть связано как с прямым вирусным цитопатическим действием, так и с гипоксическим и иммуноопосредованным повреждением [15].

Повышение креатинина и мочевины подтверждает частое вовлечение почек при тяжелом течении COVID-19. Кардиальные биомаркеры – BNP, миоглобин, HS TroI – продемонстрировали выраженные межгрупповые различия, что отражает высокую частоту миокардиального стресса и повреждения. Интересно, что классический тропонин I не показал значимых различий, в то время как высокочувствительный тропонин I обладал превосходной дискриминирующей способностью. Это подчеркивает важность выбора лабораторной методики при оценке кардиального риска.

Изменения показателей красной крови и тромбоцитарного звена, хотя и были менее выражены, также статистически значимо отличались в группах. Снижение гемоглобина и эритроцитов, увеличение RDW на фоне неизмененных MCV и MCHC могут указывать на анемию воспаления, обусловленную перераспределением железа и подавлением эритропоэза [6, 16]. Тромбоцитопения с одновременным повышением MPV и PDW рассматривается как признак периферического потребления тромбоцитов в условиях микротромбообразования и эндотелиопатии, характерных для COVID-19 [8].

Гипоальбуминемия, гипонатриемия и гипергликемия являются дополнительными индикаторами тяжести системного воспалительного ответа и метаболического стресса. Низкий уровень альбумина отражает как нарушение белоксинтезирующей функции печени, повышенный катаболизм, так и потерю белка, возникающую вследствие эндотелиальной дисфункции. Полученные результаты полностью согласуются с литературными данными, согласно которым гипоальбуминемия является независимым предиктором летального исхода при COVID-19 [5, 7].

Следует отметить несколько ограничений исследования. Ретроспективный дизайн не позволяет исключить влияние неучтенных факторов, таких как коморбидность

или сроки предшествующей терапии. Кроме того, объем выполненных биохимических тестов варьировал между пациентами, что могло внести элемент селективного смещения. Тем не менее большой размер выборки и использование непараметрического подхода обеспечивают достаточную надежность полученных выводов.

Практическая значимость работы заключается в том, что все информативные лабораторные маркеры входят в стандартные панели обследования большинства стационаров и не требуют дополнительных дорогостоящих тестов. Их комплексная оценка при поступлении позволяет в рутинном режиме выделять группу пациентов с высоким риском летального исхода для незамедлительной интенсификации мониторинга и терапии.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование на репрезентативной когорте пациентов с подтвержденной инфекцией SARS-CoV-2 продемонстрировало, что неблагоприятный исход ассоциирован с характерным комплексом гематологических и биохимических изменений, выявляемых уже при поступлении. Наиболее выраженную прогностическую ценность имеют нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение, С-реактивный белок, ферритин, интерлейкин-6 и лактатдегидрогеназа. Дополнительную информацию несут показатели функции почек, кардиальные маркеры, уровень альбумина, натрия и глюкозы. Систематическая оценка этих общедоступных лабораторных параметров позволяет своевременно стратифицировать риск и оптимизировать лечебную тактику у госпитализированных пациентов с COVID-19.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054–1062. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3
2. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497–506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5
3. Wiersinga W.J., Rhodes A., Cheng A.C., Peacock S.J., Prescott H.C. Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19): a review. *JAMA*. 2020;324(8):782–793. doi: 10.1001/jama.2020.12839
4. Anis'ko L., Polyanskaya T., Litvinchuk D. Changes in Red Blood Indicators in COVID-19 Infection. *Clinical infectology and parasitology*. 2023;12(2):109–112.
5. Anis'ko L., Litvinchuk D., Sil'vanovich E., Karpov I. Laboratory Predictors of Severe Course and Fatal Outcome of COVID-19 Coronavirus Infection. *Clinical infectology and parasitology*. 2023;12(1):25–32.
6. Frater J.L., Zini G., d'Onofrio G., Rogers H.J. COVID-19 and the clinical hematology laboratory. *Int J Lab Hematol*. 2020;42(Suppl 1):11–18. doi: 10.1111/ijlh.13229
7. Yamada T., Wakabayashi M., Yamaji T., et al. Value of leukocytosis and elevated C-reactive protein in predicting severe coronavirus 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. *Clin Chim Acta*. 2020;509:235–243. doi: 10.1016/j.cca.2020.06.008
8. Lippi G., Plebani M. Laboratory abnormalities in patients with COVID-2019 infection. *Clin Chem Lab Med*. 2020;58(7):1131–1134. doi: 10.1515/cclm-2020-0198
9. Liu Y., Du X., Chen J., et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as an independent risk factor for mortality in hospitalized patients with COVID-19. *J Infect*. 2020;81(1):e6–e12. doi: 10.1016/j.jinf.2020.04.002
10. Soraya G.V., Ulhaq Z.S. Crucial laboratory parameters in COVID-19 diagnosis and prognosis: An updated meta-analysis. *Med Clin (Barc)*. 2020;155(4):143–151. doi: 10.1016/j.medcli.2020.05.017
11. Qin C., Zhou L., Hu X., et al. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis*. 2020;71(15):762–768. doi: 10.1093/cid/ciaa248
12. Zeng F., Huang Y., Guo Y., et al. Association of inflammatory markers with the severity of COVID-19: A meta-analysis. *Int J Infect Dis*. 2020;96:467–474. doi: 10.1016/j.ijid.2020.05.055
13. Chen G., Wu D., Guo W., et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J Clin Invest*. 2020;130(5):2620–2629. doi: 10.1172/JCI137244
14. Lagunas-Rangel F.A. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and lymphocyte-to-C-reactive protein ratio in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis. *J Med Virol*. 2020;92(10):1733–1734. doi: 10.1002/jmv.25819
15. Henry B.M., de Oliveira M.H.S., Benoit S., Plebani M., Lippi G. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clin Chem Lab Med*. 2020;58(7):1021–1028. doi: 10.1515/cclm-2020-0369
16. Roy C.N. Anemia of inflammation. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2010;2010:276–280. doi: 10.1182/asheducation-2010.1.276



Рахимова В.Ш.¹ ✉, Ибадуллаева Н.С.², Эгамова И.Н.², Казакова Е.И.²

¹ Центр профессионального развития медицинских работников, Ташкент, Узбекистан

² Научно-исследовательский институт вирусологии Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра эпидемиологии, микробиологии, инфекционных паразитарных заболеваний, Ташкент, Узбекистан

Профиль мутаций резистентности к НИОТ у пациентов, получающих вторую линию АРВТ

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: авторы внесли равнозначный вклад в исследование, подготовку рукописи.

Подана: 06.07.2026

Принята: 31.08.2026

Контакты: visolasitora@gmail.com

Резюме

Цель. Определить частоту и структуру мутаций резистентности к НИОТ у ВИЧ-инфицированных пациентов, получающих вторую линию АРВТ.

Материалы и методы. Исследование проведено в НИИ вирусологии МЗ РУз (2017–2022 гг.) в рамках проекта РЕЗЕДА. Были обследованы 432 ВИЧ-инфицированных пациента, получавших АРВТ ≥ 12 мес. Из них была выделена группа пациентов (95) на второй линии терапии с вирусологической неудачей (положительная РНК ВИЧ). Далее в данной группе проведено исследование по выявлению мутаций лекарственной устойчивости ВИЧ-1 методом секвенирования по Сэнгеру генов протеазы и обратной транскриптазы с интерпретацией по базе данных Stanford HIVDB и алгоритмам ВОЗ (2022).

Результаты. У пациентов на второй линии АРВТ выявлен различный спектр мутаций резистентности к НИОТ. Наиболее частыми стали M184V (58,8%), A62V (23,8%) и K65R (18,8%), также обнаружены L74V (15,0%), Y115F (12,5%) и комплекс TAM-мутаций (M41L, D67N, T215Y, L210W, K70R, K219E, K70E; 3,8–8,8%).

Выводы. Выявленные замены снижают чувствительность к ламивудину, эмтрицитабину, тенофовиру, абакавиру, зидовудину и ставудину. Согласно протоколу ЕАКС 2021, при мутации M184V/I возможно сохранение 3ТС/FTC в схеме терапии.

Ключевые слова: мутации, пациенты, получающие вторую линию АРВТ, ВИЧ



Rakhimova V.¹ ✉, Ibadullaeva N.², Egamova I.², Kazakova E.²

¹ Center for Professional Development of Medical Workers, Tashkent, Uzbekistan

² Research Institute of Virology of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Epidemiology, Microbiology, Infectious and Parasitic Diseases, Tashkent, Uzbekistan

Profile of NRTI Resistance Mutations in Patients Receiving Second-Line Antiretroviral Therapy

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: the authors contributed equally to the study design, data collection, and manuscript preparation.

Submitted: 06.07.2026

Accepted: 31.08.2026

Contacts: visolasitora@gmail.com

Abstract

Purpose. To determine the frequency and structure of NRTI resistance mutations in HIV-infected patients receiving second-line antiretroviral therapy (ART).

Materials and methods. The study was conducted at the Research Institute of Virology, Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan (2017–2022) within the framework of the REZEDA project. A total of 432 HIV-infected patients receiving ART for ≥ 12 months were examined. Among them, a subgroup of 95 patients on second-line therapy with virological failure (positive HIV RNA) was identified. This group was further analyzed for HIV-1 drug resistance mutations using Sanger sequencing of the protease and reverse transcriptase genes, with interpretation according to the Stanford HIVDB database and WHO (2022) algorithms.

Results. A diverse spectrum of NRTI resistance mutations was identified in patients on second-line ART. The most common mutations were M184V (58.8%), A62V (23.8%), and K65R (18.8%); L74V (15.0%), Y115F (12.5%), and a complex of TAM mutations (M41L, D67N, T215Y, L210W, K70R, K219E, K70E; 3.8–8.8%) were also detected.

Conclusion. The identified substitutions reduce susceptibility to lamivudine, emtricitabine, tenofovir, abacavir, zidovudine, and stavudine. According to the EACS 2021 guidelines, in the presence of the M184V/I mutation, continued use of 3TC/FTC in the treatment regimen may still be considered.

Keywords: mutations, patients receiving second-line antiretroviral therapy, HIV

■ ВВЕДЕНИЕ

Одной из наиболее значимых глобальных проблем общественного здравоохранения по-прежнему остается ВИЧ-инфекция. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), к концу 2022 года в мире насчитывалось около 39 миллионов человек, живущих с ВИЧ, при этом антиретровирусную терапию (АРВТ) получали 29,8 миллиона пациентов [1–3]. Развитие и широкое внедрение АРВТ позволили превратить ВИЧ-инфекцию в хроническое заболевание, при котором достижение стойкой вирусной супрессии обеспечивает значительное улучшение качества и продолжительности жизни [4, 5].

Инициативы, разработанные ВОЗ, Глобальным фондом и ЮНЭЙДС, направлены на сдерживание эпидемии к 2030 году. Целевые показатели включают достижение так называемой цели «95-95-95»: 95% людей, живущих с ВИЧ, должны знать свой статус, 95% из них получать АРВТ, и не менее 95% пациентов на лечении должны достигнуть вирусологической супрессии. Узбекистан, как и большинство стран, присоединился к реализации данной стратегии [6, 7].

Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ) исторически являются основой комбинированных схем лечения ВИЧ и продолжают играть ключевую роль как в первой, так и во второй линии терапии. Однако длительное применение препаратов данного класса создает условия для формирования лекарственной устойчивости вируса, что существенно снижает эффективность лечения и может приводить к вирусологическим неудачам [6–8].

В странах, широко применяющих схемы, в состав которых входит класс НИОТ, включая Узбекистан, проблема НИОТ-резистентности приобретает особое значение. Пациенты, у которых наблюдается вирусологический неуспех или длительный стаж терапии, часто имеют накопленный мутационный багаж, влияющий на дальнейшие терапевтические решения [6, 7, 9, 10].

Поэтому изучение частоты, структуры и клинического значения мутаций к НИОТ в национальной когорте пациентов является важным шагом для совершенствования программы лечения ВИЧ-инфекции и предотвращения дальнейшего распространения резистентных вариантов вируса.

Проблема лекарственной устойчивости к АРВТ остается одним из ключевых препятствий на пути к достижению долгосрочного контроля ВИЧ-инфекции. Появление мутаций к НИОТ может значительно снижать эффективность лечения, ограничивать выбор терапевтических схем и способствовать дальнейшему распространению резистентных вариантов вируса [1, 2, 6].

В условиях Узбекистана, где формируется национальная система рутинного генотипирования и оптимизации схем АРВТ, анализ мутаций к НИОТ особенно актуален. Эти данные позволяют выявлять особенности локальной ситуации, корректировать национальные клинические протоколы и обеспечивать персонализированный подход к выбору терапии. Исследование мутаций резистентности к НИОТ у пациентов, получающих вторую линию АРВТ, является актуальной научной и клинической задачей, имеющей прямое значение для совершенствования программ лечения ВИЧ-инфекции и достижения устойчивой вирусологической супрессии в популяции.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определить частоту и структуру мутаций резистентности к НИОТ у ВИЧ-инфицированных пациентов, получающих вторую линию АРВТ.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектом исследования стали ВИЧ-инфицированные пациенты на второй линии терапии. Возраст ВИЧ-инфицированных пациентов на второй линии терапии ($n=95$) был от 18 до 66 лет и в среднем составил $42,63 \pm 13,32$ года. Большинство пациентов являлись лицами мужского пола – 49 человек (51,6%), лицами женского пола – 46 человек (48,4%) (табл.1).



Таблица 1
Распределение по полу ВИЧ-инфицированных пациентов на второй линии терапии
Table 1
Gender distribution of HIV-infected patients on second-line therapy

Пол	Частота	%
Мужской	49	51,58
Женский	46	48,42

Клинический диагноз пациентам выставлялся согласно клинической классификации. Распределение по стадиям заболевания было следующим:

- II стадия ВИЧ-инфекции – выявлена у 22 пациентов (23,16%). Данная стадия характеризуется наличием ранних клинических проявлений, таких как увеличение лимфоузлов, кожные и слизистые поражения;
- III стадия ВИЧ-инфекции – 49 пациентов (51,58%). Эта стадия соответствует развитию вторичных заболеваний, обусловленных снижением уровня CD4+-лимфоцитов, включая кандидоз слизистых, туберкулез, бактериальные инфекции;
- IV стадия ВИЧ-инфекции – выявлена у 24 пациентов (25,26%). Она соответствует манифестации тяжелых оппортунистических инфекций и/или злокачественных новообразований, ассоциированных с иммунодефицитом.

Но при анализе вирусной нагрузки нами был выделен важный момент. Несмотря на то что у всех 95 пациентов на второй линии терапии вирус продолжал активно реплицироваться (т. е. вирусная нагрузка была положительной), у 15 человек (16,8% от всей группы с положительной РНК ВИЧ) не удалось выявить мутации, ассоциированные с лекарственной резистентностью к АРВТ. Вследствие этого проанализированы были 80 пациентов с наличием мутаций.

Для выявления мутаций, ассоциированных с лекарственной устойчивостью ВИЧ-1, применяли метод прямого автоматического секвенирования ампликонов (Sanger sequencing). Амплифицированные фрагменты секвенировали методом циклического секвенирования Сэнгера с использованием флуоресцентно-меченых дидезоксинуклеотидов на автоматическом капиллярном секвенаторе (ABI Prism 3130xl). Полученные нуклеотидные последовательности мутации лекарственной устойчивости интерпретировали с использованием Stanford HIV Drug Resistance Database (HIVDB) – онлайн-системы генотипической интерпретации резистентности <https://hivdb.stanford.edu>.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты проведенного генотипического исследования у пациентов на второй линии АРВТ продемонстрировали, что у большинства выявлялись мутации, формирующие устойчивость к группе НИОТ одного из базовых классов АРВТ. Спектр выявленных мутаций включал как основные, так и минорные мутации. Наиболее распространенной оказалась мутация M184V, зарегистрированная у 59% обследованных. Данная мутация формирует снижение чувствительности ВИЧ к ламивудину и эмтрицитабину. Существенная доля образцов также содержит A62V (23,8%), которая обычно идет в сочетании с M184V и усиливает перекрестную резистентность. Но, согласно протоколу ЕАКС 2021, при ограниченных схемах и обнаружении мутации M184V/I (в нашей группе 58,8%) возможно продолжение применения ЗТС ламивудина или FTC эмтрицитабина даже при доказанной мутации резистентности (табл. 2).

Таблица 2
Частота мутаций к группе НИОТ у ВИЧ-инфицированных пациентов на второй линии терапии
Table 2
Frequency of mutations to the NRTI group in HIV-infected patients on second-line therapy

Мутация	Абс. (n=80)	%	Описание
M184V	47	58,8	Одна из самых распространенных мутаций, снижает эффективность ламивудина (ЗТС) и эмтрицитабина (FTC). Часто появляется быстро
A62V	19	23,8	Дополнительная мутация, связана с перекрестной резистентностью, нередко встречается в комплексе с M184V
K65R	15	18,8	Снижает чувствительность к тенофовиру (TDF), абакавиру (ABC), диданозину (ddl) и ставудину (d4T)
L74V	12	15,0	Ассоциируется с устойчивостью к диданозину (ddl) и абакавиру (ABC)
Y115F	10	12,5	Мутация к абакавиру. Часто сочетается с M184V
T215Y	7	8,8	Мутации восстановления чувствительности, но также ассоциированы с устойчивостью к зидовудину (AZT) и ставудину (d4T)
M41L	6	7,5	Классическая TAM (thymidine analogue mutation), связана с AZT/d4T-устойчивостью
D67N	4	5,0	TAM, встречается в сочетании с другими
L210W	3	4,1	Часто идет в комплексе с M41L и T215Y
M41D	3	3,8	TAM, ассоциирована с устойчивостью к AZT и d4T
K70R	3	3,8	Устойчивость к AZT и d4T
K219E	3	3,8	Часто считается дополнительной TAM
K70E	3	3,8	Часто считается дополнительной TAM

Мутация K65R, выявленная у 18,8% пациентов, влияет сразу на несколько препаратов: тенофовир, абакавир, диданозин и ставудин, – что делает ее клинически значимой. Чуть реже встречается L74V (15%), характерная для резистентности к диданозину и абакавиру. Мутация Y115F, выявляемая в 12,5% случаев, также ассоциирована с устойчивостью к абакавиру и нередко сочетается с M184V.

Группа тимидиновых мутаций (TAM) представлена меньше, однако играет важную роль в формировании устойчивости к зидовудину и ставудину. К ней относятся T215Y, M41L, D67N, L210W, K70R, K219E, а также M41D и K70E. Каждая из этих мутаций регистрировалась у небольшого числа пациентов (от 3,8 до 8,8%). Но данные мутации часто образуют кластеры, усиливая степень резистентности.

В ходе анализа также были выявлены мутации, относящиеся к группе TAM, включая M41L, D67N, T215Y, L210W, K70R, K219E, K70E. Однако их распространенность оставалась сравнительно низкой и варьировала в пределах 3,8–8,8%. Данный факт согласуется с сокращением использования зидовудина и ставудина в современных схемах АРВТ. Эти препараты ранее широко применялись при АРВТ, но в настоящее время их назначение ограничено из-за выраженных побочных эффектов.

В целом выявленный мутационный профиль в группе НИОТ отражает длительное применение ламивудина, эмтрицитабина и тенофовира как основных препаратов на первых режимах АРВТ, а также свидетельствует о ключевой клинической значимости мутаций M184V и K65R для резистентности к НИОТ.

Как пример использования полученных результатов генотипического анализа мутаций к классу в практическом здравоохранении приведен следующий клинический разбор.



Клинический пример. У пациента на второй линии АРВТ проведен генотипический анализ мутаций. В результате были выявлены мутации M184V, K65R и K103N.

Мутация M184V говорит о формировании высокой устойчивости ВИЧ к ламивудину и эмтрицитабину. Это снижает их клиническую эффективность. K65R приводит к формированию устойчивости к препаратам тенофовир и диданозин. Мутация K103N формирует устойчивость к невирапину и эфавиренцу, которые являются основными препаратами первого поколения из группы НИОТ в схемах АРВТ.

Тактика смены схемы терапии при полученных данных следующая: рекомендуется исключить препараты эмтрицитабин и эфавиренц из схемы АРВТ. Назначить схему, которая включает активный ИП: AZT + ЗТС + LPV/r.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У пациентов на второй линии АРВТ выявлен выраженный спектр мутаций резистентности к НИОТ, что указывает на длительную вирусологическую активность и накопление лекарственной устойчивости вследствие предшествующих схем лечения и, вероятно, недостаточной приверженности. Наиболее распространенной мутацией оказалась M184V (58,8%), что соответствует мировой тенденции и подтверждает высокую нагрузку резистентности к ламивудину и эмтрицитабину в исследуемой когорте. Значимая частота мутаций K65R (18,8%) и L74V (15,0%) свидетельствует о снижении чувствительности к тенофовиру и абакавиру, что ограничивает терапевтические возможности второй линии в условиях рутинной клинической практики. Наличие ТАМ-мутантного комплекса (M41L, T215Y, D67N, L210W и др.) у части пациентов указывает на длительный стаж лечения и многократные эпизоды вирусологической неудачи, формируя перекрестную устойчивость к зидовудину и ставудину. Структура выявленных мутаций демонстрирует сочетание основных и дополнительных изменений, что формирует мультикомпонентный профиль резистентности и требует персонализированного подхода к выбору схемы лечения. Полученные данные подтверждают необходимость регулярного генотипирования у пациентов второй линии АРВТ, особенно при вирусологической неудаче, для своевременного выявления мутаций и оптимизации терапии.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Braitstein P, Brinkhof MW, Dabis F, et al. Mortality of HIV-1-infected patients in the first year of antiretroviral therapy: comparison between low-income and high-income countries. *Lancet*. 2006;367:817–824.
2. Clinic-based survey of acquired HIV drug resistance. <https://www.who.int/publications>
3. Ghosh AK, Osswald HL, Prato G. Recent progress in the development of HIV-1 protease inhibitors for the treatment of HIV/AIDS. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2016;59(11):5172–5208.
4. HIV drug resistance / 21 May 2024. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hiv-drug-resistance>
5. Mitsuya H, Weinhold KJ, Furman PA, et al. 3'-Azido-3'-deoxythymidine (BW A509U): an antiviral agent that inhibits the infectivity and cytopathic effect of human T-lymphotropic virus type III/lymphadenopathy-associated virus in vitro. *PNAS*. 1985;82(20).
6. UNAIDS. Full report – In Danger: UNAIDS Global AIDS Update 2022. <https://www.unaids.org> (accessed February 26, 2023)
7. Xu HT, Colby-Germinario SP, Quashie PK, et al. Subtype-specific analysis of the K65R substitution in HIV-1 that confers hypersusceptibility to a novel nucleotide-competing reverse transcriptase inhibitor. *Antimicrob. Agents Chemother*. 2015;59:3189–3196. <https://doi.org/10.1128/AAC.00165-15>
8. Rakhimova VSh, Kazakova EI, Ibadullaeva NS, et al. HIV-1 drug resistance mutations in patients on second-line therapy. *Farmatsiya, Immunitet Va Vaksina*. 2025;2.
9. Lebedev A, Kuznetsova A, Kim K, et al. Identifying HIV-1 Transmission Clusters in Uzbekistan through Analysis of Molecular Surveillance Data. *Viruses*. 2022;14(8):1675. <https://doi.org/10.3390/v14081675>
10. Kireev DE, Kirichenko AA, Lopatukhin AE, et al. The Russian database of HIV antiretroviral drug resistance. *Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology*. 2023;100(2):219–227. doi: 10.36233/0372-9311-345



Козорез Е.И.¹ ✉, Демчило А.П.¹, Севдалева К.С.¹, Кривенок В.В.², Стома И.О.³

¹ Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Беларусь

² Жлобинская центральная районная больница, Жлобин, Беларусь

³ Белорусский филиал национального исследовательского центра «Курчатовский институт», Минск, Беларусь

Неинфекционные коморбидные заболевания у ВИЧ-инфицированных пациентов, получающих вирусологически эффективную антиретровирусную терапию

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Козорез Е.И. – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, написание текста и редактирование статьи; Стома И.О. – структурирование и редактирование статьи; Демчило А.П., Севдалева К.С., Кривенок В.В. – сбор и обработка материала.

Финансирование: работа выполнена в рамках ГПНИ «Биотехнологии-2», подпрограмма 4.2 «Геномика, эпигеномика, биоинформатика», «Установить параметры системного воспаления, характеристику микро- и микобиоты у ВИЧ-инфицированных пациентов и пациентов с заболеваниями, ассоциированными с метаболическим синдромом, при раннем старении», рег. № 20250141.

Подана: 03.03.2026

Принята: 31.08.2026

Контакты: elena_kozorez@mail.ru

Резюме

Введение. ВИЧ-инфицированные пациенты подвержены более высокому риску преждевременного старения и раннего развития возраст-ассоциированных коморбидных заболеваний (КЗ).

Цель. Оценить распространенность и структуру неинфекционных КЗ у ВИЧ-инфицированных пациентов, получающих вирусологически эффективную антиретровирусную терапию.

Материалы и методы. Проанализированы сопутствующие неинфекционные заболевания 551 ВИЧ-инфицированного пациента с неопределяемой вирусной нагрузкой на фоне антиретровирусной терапии в возрасте от 40 до 69 лет.

Результаты. Важнейшими неинфекционными КЗ у ВИЧ-инфицированных пациентов с неопределяемой вирусной нагрузкой были атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания, которые диагностированы у 15,6% пациентов в возрасте 40–49 лет, у 33,1% в возрасте 50–59 лет и у 71,4% в возрасте 60–69 лет; выраженные нейροкогнитивные расстройства выявлены у 8,8% пациентов в возрасте 40–49 лет, у 23,8% в возрасте 50–59 лет и у 26,2% в возрасте 60–69 лет; дегенеративно-дистрофические заболевания костно-суставной системы – у 13,8%, 18,5%, 19,1% соответственно. У ВИЧ-инфицированных пациентов с уровнем CD4-лимфоцитов менее 500 клеток/мкл шансы развития нейροкогнитивных расстройств ($p=0,001$), цирроза печени ($p=0,023$) были значимо выше. С уровнем CD4-лимфоцитов менее 50 клеток/мкл в анамнезе не-СПИД-индикаторные злокачественные новообразования ($p=0,014$) регистрировались чаще. Сочетание двух и более неинфекционных КЗ в возрасте

40–49 лет было у 14,9% пациентов, в возрасте 50–59 лет – у 26,4%, в возрасте 60–69 лет – у 47,6%. Сочетание двух и более неинфекционных КЗ у ВИЧ-инфицированных пациентов регистрировалось чаще при уровне CD4-лимфоцитов менее 500 клеток/мкл ($p=0,001$), в 4-й стадии ВИЧ ($p=0,01$), у женщин ($p=0,01$).

Заключение. Высокая распространенность неинфекционных возраст-ассоциированных заболеваний у ВИЧ-инфицированных пациентов определяет необходимость мультидисциплинарного взаимодействия и персонифицированный подход при выборе тактики лечения и профилактики. Иммунологически и вирусологически эффективная антиретровирусная терапия критически важна для профилактики преждевременного старения и обеспечения качественной медицинской помощи пациентам, живущим с ВИЧ.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, коморбидность, возраст-ассоциированные заболевания, CD4-лимфоциты

Kozorez E.¹ ✉, Demchilo A.¹, Sevdaleva K.¹, Kryvianok V.², Stoma I.³

¹ Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

² Zhlobin Central Regional Hospital, Zhlobin, Belarus

³ Belarusian Branch of the National Research Center "Kurchatov Institute", Minsk, Belarus

Non-infectious Comorbid Diseases in HIV-infected Patients Receiving Virologically Effective Antiretroviral Therapy

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Kozorez E. – study concept and design, collection and processing of materials, writing the text and editing the article; Stoma I. – structuring and editing the article; Demchilo A., Sevdaleva K., Kryvianok V. – collection and processing of materials.

Funding: this work was supported by the State Program for Scientific Research "Biotechnology-2," subprogram 4.2 "Genomics, Epigenomics, Bioinformatics," "Establish parameters of systemic inflammation and characterize microbiota and mycobiota in HIV-infected patients and patients with diseases associated with metabolic syndrome in early aging", registration number 20250141.

Submitted: 03.03.2026

Accepted: 31.08.2026

Contact: elena_kozorez@mail.ru

Abstract

Introduction. HIV-infected patients are at higher risk of premature aging and early development of age-associated comorbidities.

Purpose. To assess the prevalence and structure of non-infectious diseases in HIV-infected patients receiving virologically effective antiretroviral therapy.

Materials and methods. The analysis included concomitant non-communicable diseases in 551 HIV-infected patients with undetectable viral load receiving antiretroviral therapy aged 40 to 69 years.

Results. The most important non-infectious cardiovascular diseases in HIV-infected patients with undetectable viral load were atherosclerotic cardiovascular diseases, which were diagnosed in 15.6% of patients aged 40–49 years, 33.1% of those aged 50–59 years, and 71.4% of those aged 60–69 years; severe neurocognitive disorders were detected

in 8.8% of patients aged 40–49 years, 23.8% of those aged 50–59 years, and 26.2% of those aged 60–69 years; degenerative-dystrophic diseases of the bone and joint system – in 13.8%, 18.5%, and 19.1%, respectively. In HIV-infected patients with a CD4 lymphocyte level of less than 500 cells/ μ l, the chances of developing neurocognitive disorders ($p=0.001$) and liver cirrhosis ($p=0.023$) were significantly higher. With a CD4 lymphocyte level of less than 50 cells/ μ l, non-AIDS-defining malignant neoplasms ($p=0.014$) were registered more often in anamnesis. The combination of two or more non-infectious congenital malignancies was observed in 14.9% of patients aged 40–49, 26.4% in those aged 50–59, and 47.6% in those aged 60–69. The combination of two or more non-infectious congenital malignancies in HIV-infected patients was registered more often with a CD4 lymphocyte level of less than 500 cells/ μ l ($p=0.001$), at stage 4 of HIV ($p=0.01$), and in women ($p=0.01$).

Conclusion. The high prevalence of non-communicable age-associated diseases in HIV-infected patients necessitates multidisciplinary collaboration and a personalized approach when choosing treatment and prevention strategies. Immunologically and virologically effective antiretroviral therapy is critical for preventing premature aging and ensuring quality medical care for patients living with HIV.

Keywords: HIV infection, comorbidity, age-associated diseases, CD4 lymphocytes

■ ВВЕДЕНИЕ

Коморбидные заболевания (КЗ) – это сочетание двух или нескольких протекающих одновременно заболеваний, характерных для многих хронических патологических процессов, которые оказывают негативное влияние на качество жизни и увеличивают вероятность летального исхода, ухудшая прогноз заболевания [1]. Среди лиц, имеющих по крайней мере два заболевания, риск смерти в 2 раза выше, чем среди лиц без коморбидности [2]. В качестве фактора риска коморбидности может рассматриваться старение, которое ассоциируется с большинством коморбидных заболеваний, включая ишемическую болезнь сердца, артериальную гипертензию, сахарный диабет (СД) и другие хронические неинфекционные заболевания. Эти сочетания в практике часто встречаются, и кажется, что они хорошо известны, однако причины и прогноз этих ассоциаций изучены недостаточно [3].

С появлением антиретровирусной терапии ВИЧ-инфекция перешла в разряд терапевтически контролируемых заболеваний. Подавление и удержание вирусной нагрузки рибонуклеиновой кислоты вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) на минимальном уровне обеспечивает иммунологический ответ в виде прироста количества лимфоцитов CD4+, что, в свою очередь, улучшает показатели выживаемости пациентов с ВИЧ-инфекцией [4]. Эпидемия перешла в новую стадию коморбидных форм ВИЧ-инфекции [5]. Следует отметить, что по мере старения людей, живущих с ВИЧ-инфекцией, растет мультиморбидность (туберкулез, вирусные гепатиты, вторичные и сопутствующие заболевания, соматические и психоневрологические болезни). Коморбидность видоизменяет классическую клиническую картину течения заболеваний, утяжеляет состояние пациентов, удлиняет диагностический процесс, усложняет лечение, приводя к вынужденной полипрагмазии и резкому увеличению экономических затрат на пациента [4].

Классификация КЗ при ВИЧ-инфекции (Беляков Н.А. и соавт., 2016 г.) включает:

- предшествующие ВИЧ-инфекции: врожденная и генетическая патология; приобретенная органная и системная патология; наркомания, алкоголизм, табакокурение;
- развившиеся в результате ВИЧ-индуцированной иммуносупрессии: оппортунистические инфекции; вторичные заболевания; другие заболевания, развившиеся в результате иммуносупрессии; хронические гепатиты различной природы;
- вызванные опосредованным влиянием ВИЧ: остеопороз; атеросклероз; метаболический синдром; сахарный диабет и другие;
- обусловленные прямым воздействием ВИЧ: ВИЧ-энтеропатия; изнуряющий синдром; ВИЧ-энцефалопатии и др. [5].

Увеличение числа пациентов с тяжелыми и коморбидными формами заболевания приводит к повышению летальности. ВИЧ-инфицированные пациенты чаще умирают в молодом трудоспособном репродуктивно активном возрасте [6].

Исследования демонстрируют, что множественные сопутствующие заболевания, т. е. сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет 2-го типа и артериальная гипертензия, у стареющих людей, живущих с ВИЧ, могут ускоряться или усугубляться взаимосвязью между ВИЧ-инфекцией, биологическим старением и иммуностарением. Многие психологические и поведенческие факторы образа жизни, связанные с заболеваниями, могут ускорять или усугублять течение болезни у стареющих ВИЧ-позитивных людей [7].

У пожилых людей, живущих с ВИЧ, наблюдается более выраженная множественная сопутствующая патология и полипрагмазия, чем у людей без ВИЧ. Множественная сопутствующая патология (≥ 2 хронических заболеваний) наблюдалась у 29% пациентов старше 50 лет, живущих с ВИЧ, и у 22% контрольной группы такого же возраста [8]. Результаты исследований демонстрируют, что у пожилых людей, живущих с ВИЧ, бремя множественной сопутствующей патологии и полипрагмазии в большей степени связано с длительностью ВИЧ-инфекции, чем с самим преклонным возрастом. У людей, живущих с ВИЧ, наблюдается ускоренное старение из-за сложного взаимодействия между образом жизни пациента, продолжающимся воспалением, несмотря на хороший вирусологический контроль, и токсичностью антиретровирусной терапии. Однако точные механизмы, приводящие к ускоренному старению, до сих пор остаются невыясненными. Постоянное воспаление и системная активация иммунной системы, вызванные активацией и пролиферацией Т-клеток, приводят к возрастным сопутствующим заболеваниям у ВИЧ-инфицированных [9]. Этот процесс системного воспаления и активации иммунной системы сохраняется благодаря следующему механизму: ВИЧ-инфекция нарушает работу кишечного барьера, тем самым увеличивая проницаемость кишечника и вызывая дисбиоз с транслокацией микроорганизмов; длительная хроническая антигенная стимуляция, вызванная низким уровнем виремии и высвобождением вирусных белков из резервуаров; сочетанные инфекции, вызванные персистирующими патогенами, включая цитомегаловирус, вирусы гепатита В и С; висцеральное ожирение с последующей выработкой воспалительных цитокинов вследствие увеличения жировой ткани, курение [10].

Хронические заболевания, характерные для пожилых людей, живущих с ВИЧ, приводят к нарушениям зрения и слуха, нейрокогнитивным расстройствам и

нарушениям сна, тем самым влияя на их функционирование. Кроме того, длительное применение антиретровирусной терапии (АРТ) также может способствовать развитию или обострению хронических заболеваний. АРТ может способствовать развитию метаболических расстройств, остеопороза, а также сердечно-сосудистых, почечных и/или печеночных заболеваний [9, 11].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить распространенность и структуру неинфекционных КЗ у ВИЧ-инфицированных пациентов, получающих вирусологически эффективную антиретровирусную терапию.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Сопутствующие неинфекционные КЗ установлены у лиц, состоящих на диспансерном учете в консультативно-диспансерном кабинете по ВИЧ-инфекции учреждения «Гомельская областная инфекционная клиническая больница» в 2024 году. Среди 551 пациента было 313 (56,7%) мужчин и 238 (43,3%) женщин в возрасте от 40 до 69 лет (медиана возраста составила 49 [45–54] лет). У 267 (47,2%) пациентов инфицирование ВИЧ произошло при внутривенном введении наркотических средств, у 284 (52,8%) – при гетеросексуальных контактах. Медиана пребывания на диспансерном учете по ВИЧ-инфекции от момента аттестации составила 19,3 [12,1–27,8] года. Распределение пациентов по клиническим стадиям ВИЧ: 1-я стадия – 1 (0,1%) пациент, 2-я стадия – 49 (8,9%) пациентов, 3-я стадия – 337 (61,1%) пациентов, 4-я стадия – 164 (29,8%) пациента. Уровень CD4+-лимфоцитов до 200 клеток в мкл был у 40 (7,3%) пациентов, от 200 до 500 клеток/мкл – у 194 (35,2%) пациентов, выше 500 клеток/мкл – у 317 (57,5%) пациентов (медиана CD4+-лимфоцитов – 554 [374–808] клетки/мкл).

Все пациенты, включенные в исследование, принимали АРТ и имели неопределяемую вирусную нагрузку. Продолжительность приема терапии составила 10,8 [7,8–14,3] года.

У 112 (20,4%) в анамнезе был перенесенный туберкулез, у 377 (68,5%) – хронический вирусный гепатит С.

Для оценки коморбидности была оценена сопутствующая патология: сахарный диабет 2-го типа (СД), хроническая болезнь почек, атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания, выраженные и тяжелые нейрокогнитивные расстройства, хроническая обструктивная болезнь легких, умеренные и тяжелые дегенеративно-дистрофические заболевания костно-суставной системы и не связанные со СПИДом онкологические заболевания, цирроз печени (в т. ч. вирусной этиологии).

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программы Statistica, v. 10.0. Сравнение качественных показателей проводилось с помощью χ^2 -критерия. Шансы развития события определены отношением шансов и 95% доверительным интервалом. Для оценки выживаемости пациентов применялся метод Каплана – Майера. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез о существовании различий показателей между группами p принят равным 0,05.



■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Важнейшими неинфекционными КЗ у ВИЧ-инфицированных пациентов с неопределяемой вирусной нагрузкой были атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания, которые были диагностированы у 15,6% пациентов в возрасте 40–49 лет, у 33,1% в возрасте 50–59 лет и у 71,4% в возрасте 60–69 лет; выраженные нейрокогнитивные расстройства выявлены у 8,8% пациентов в возрасте 40–49 лет, у 23,8% в возрасте 50–59 лет и у 26,2% в возрасте 60–69 лет; дегенеративно-дистрофические заболевания костно-суставной системы – у 13,8% 18,5%, 19,1% соответственно (рис. 1).

Шансы развития КЗ у пациентов при уровне CD4+-лимфоцитов менее 500 клеток/мкл были выше для нейрокогнитивных расстройств и цирроза печени (табл. 1). Нами не выявлено связи с не-СПИД-индикаторными заболеваниями в текущий период, но при определении наиболее низких CD4+-лимфоцитов в анамнезе было выявлено, что у пациентов с уровнем менее 50 клеток/мкл шансы развития не-СПИД-индикаторных злокачественных новообразований были также выше (ОШ 3,17, 95% ДИ 1,34–7,49, $p=0,014$).

В ходе исследования установлено, что в возрасте 40–69 лет 328 (59,5%) ВИЧ-инфицированных пациентов имели как минимум одно хроническое КЗ, 122 (22,2%) пациента – сочетание 2 и более. Распространенность неинфекционных КЗ у ВИЧ-инфицированных пациентов в возрасте 40–69 лет представлена на рис. 2.

Анализ сочетаний проанализированных заболеваний между собой выявил, что у ВИЧ-инфицированных пациентов с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми

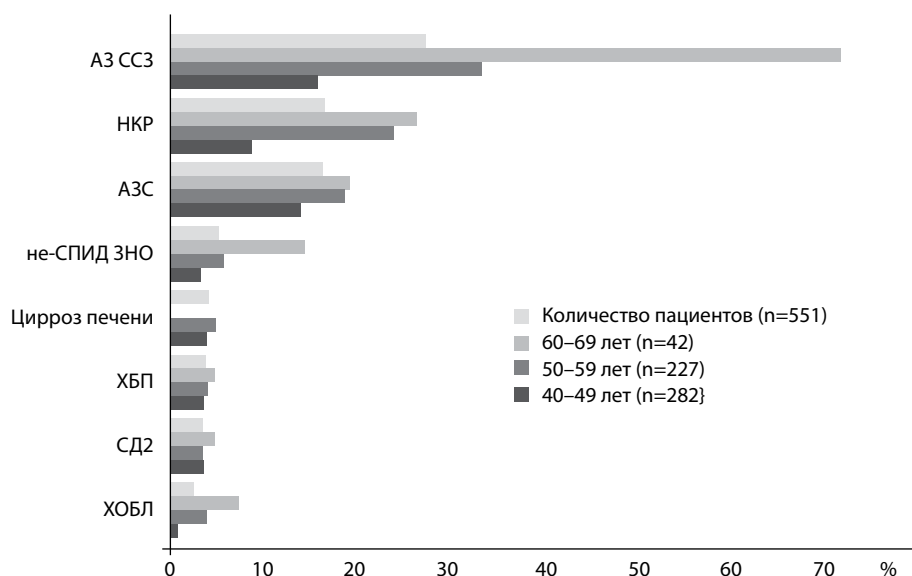


Рис. 1. Структура неинфекционных КЗ у ВИЧ-инфицированных пациентов, принимающих вирусологически эффективную антиретровирусную терапию, в возрастных группах 40–49, 50–59 и 60–69 лет

Fig. 1. Structure of non-infectious comorbid diseases in HIV-infected patients receiving virologically effective antiretroviral therapy in the age groups 40–49, 50–59 and 60–69 years

Таблица 1
Показатели отношения шансов развития неинфекционных КЗ у пациентов с уровнем CD4+-лимфоцитов менее 500 клеток/мкл (n=234)
Table 1
Odds ratios for the development of non-infectious comorbid diseases in patients with CD4+ lymphocyte levels less than 500 cells/ μ l (n=234)

КЗ	ОШ	95% ДИ	p
Атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания	1,19	0,82–1,74	0,413
Нейрокогнитивные расстройства	2,07	1,39–3,11	0,001
Дегенеративно-дистрофические заболевания костно-суставной системы	1,19	0,75–1,88	0,527
Не-СПИД-индикаторные злокачественные новообразования	1,29	0,62–2,66	0,618
Цирроз печени	3,03	1,22–7,56	0,023
Хроническая болезнь почек	1,85	0,77–4,47	0,245
Сахарный диабет 2-го типа	1,53	0,61–3,82	0,499
Хроническая обструктивная болезнь легких	1,02	0,35–2,97	0,807

заболеваниями чаще регистрируются выраженные нейрокогнитивные нарушения (ОШ – 2,49, 95% ДИ 1,63–3,79, $p=0,001$).

При оценке параметров, влияющих на распространенность неинфекционных КЗ у ВИЧ-инфицированных пациентов, выявлена связь с уровнем CD4-лимфоцитов. При уровне CD4-лимфоцитов менее 500 клеток/мкл частота КЗ была выше ($p=0,001$) (табл. 2).

У пациентов было отмечено статистически значимое увеличение числа КЗ при сравнении групп пациентов с уровнями CD4+лимфоцитов: менее 200, 200–500, выше 500 клеток/мкл ($p=0,001$) (рис. 3).

При анализе частоты КЗ в возрастных группах от 40 до 50 и от 50 до 60 лет выявлено статистически значимое большее сочетание КЗ у пациентов в 4-й стадии ВИЧ по отношению к 1–3-й стадии ($p=0,01$) в группе от 40 до 50 лет, у женщин по сравнению с мужчинами ($p=0,01$) в группе от 50 до 60 лет.

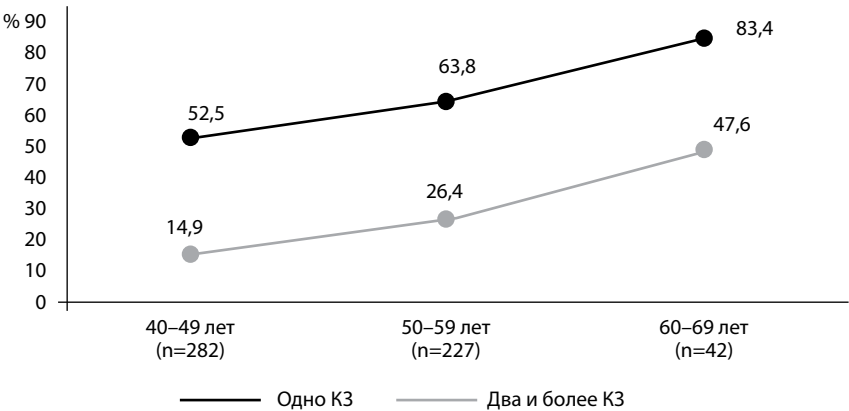


Рис. 2. Распространенность неинфекционных КЗ у ВИЧ-инфицированных пациентов в возрасте 40–69 лет

Fig. 2. Prevalence of non-infectious comorbid diseases in HIV-infected patients aged 40–69 years



Таблица 2
Факторы, влияющие на распространенность неинфекционных КЗ у ВИЧ-инфицированных пациентов
Table 2
Factors influencing the prevalence of non-infectious diseases in HIV-infected patients

Параметры		Пациенты с сочетанием 2 и более КЗ, n (%)	Пациенты без сочетания 2 и более КЗ, n (%)	p
Пол	Мужчины	69	244	0,967
	Женщины	53	185	
Путь инфицирования	Внутривенный	59	208	0,937
	Половой	63	221	
Возраст	До 50 лет	42	265	0,001
	Старше 50 лет	80	164	
Стадия ВИЧ по классификации ВОЗ	1–3	77	310	0,066
	4	45	119	
Уровень CD4+-лимфоцитов, кл/мкл	Менее 500	68	166	0,001
	Более 500	54	263	
Хронический вирусный гепатит С	Да (+ПВТ)	75	302	0,078
	Нет	47	127	
Продолжительность АРТ	10 и менее лет	65	219	0,740
	Более 10 лет	57	210	
Перенесенный туберкулез	Да	28	84	0,491
	Нет	94	345	

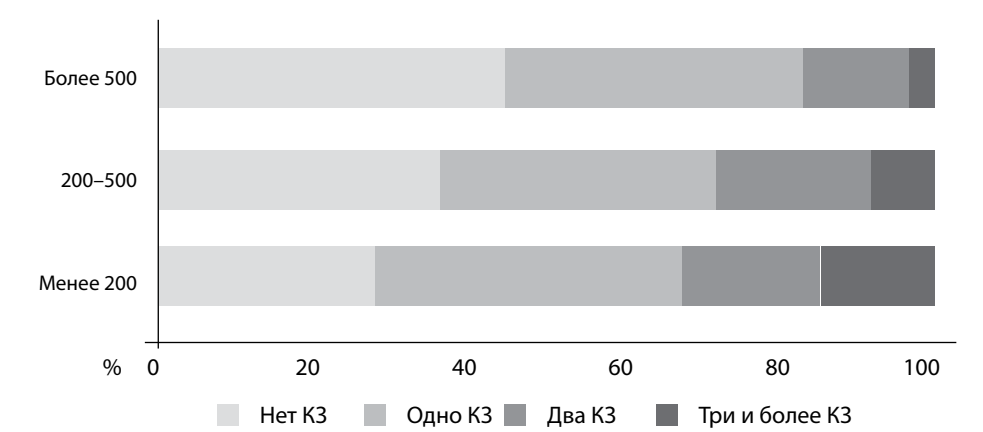


Рис. 3. Распространенность неинфекционных КЗ у ВИЧ-инфицированных пациентов в зависимости от уровня CD4-лимфоцитов
Fig. 3. Prevalence of non-infectious LC in HIV-infected patients depending on the CD4 lymphocyte level

■ ОБСУЖДЕНИЕ

У проанализированных пациентов основными возраст-ассоциированными заболеваниями были клинические проявления атеросклероза различных сосудистых бассейнов, в том числе цереброваскулярных и сосудов нижних конечностей.

Наблюдательные исследования показали, что ВИЧ-инфицированные лица имеют высокий риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий по сравнению с остальной популяцией. Сердечно-сосудистые заболевания, обусловленные атеросклерозом, в том числе инфаркт миокарда и инсульт, представляют одну из основных причин смертности среди ВИЧ-положительных пациентов. Ряд исследований указывают на ускорение процессов атерогенеза вследствие ВИЧ-инфекции [13]. Как наличие ВИЧ-инфекции, так и прием антиретровирусной терапии являются факторами риска развития субклинических форм атеросклероза коронарных сосудов [14].

Разнообразные неврологические, поведенческие и когнитивные нарушения диагностируются у 40–60% ВИЧ-инфицированных пациентов. Проникнув в ЦНС на ранней стадии инфекции, ВИЧ сохраняется в нервной системе в течение десятилетий и вызывает двигательные, когнитивные и поведенческие симптомы, при этом существует проблема недостаточного проникновения лекарственных препаратов в ЦНС [15]. Частота когнитивных нарушений у пациентов с хронической сердечной недостаточностью колеблется от 25 до 80%, причины развития когнитивных нарушений связаны с гипоперфузией головного мозга и развитием кардиогенной энцефалопатии. Показано, что у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями когнитивные нарушения развиваются раньше, а риск деменции увеличивается в 2 раза [16].

Непосредственное влияние ВИЧ на состояние костей невелико: вирус лишь способен персистировать в прогениторных клетках костной ткани и снижать способность мезенхимальных стволовых клеток дифференцироваться в остеобласты. Однако данная инфекция вызывает множество системных изменений в организме, так или иначе приводящих к снижению минеральной плотности костной ткани. Вирус способствует выделению провоспалительных цитокинов и запускает каскад процессов, активизирующих остеокласты. У препаратов любой из групп АРТ наблюдается в той или иной степени выраженное действие, приводящее к снижению плотности костных тканей [17].

В наше исследование мы включали пациентов с циррозом разной этиологии, но большинство было коинфицировано вирусом гепатита С, имели опыт злоупотребления алкоголем и внутривенными наркотическими препаратами. Быстрому прогрессированию цирроза у пациентов с коинфекцией ВИЧ/ВГС способствуют высокое потребление алкоголя, повышение индекса массы тела, пожилой возраст, высокая вирусная нагрузка ВИЧ и ВГС, низкое количество CD4+ клеток менее 250 клеток/мкл и мужской пол [18]. В нашей группе пациентов мы получили схожие результаты со связью уровня CD4+-лимфоцитов менее 500 и шансов развития цирроза печени.

У пациентов с ВИЧ-инфекцией не только возраст определяет распространенность КЗ, но и уровень CD4+-лимфоцитов. При иммуносупрессии увеличивается распространенность как инфекционных, так и неинфекционных коморбидных заболеваний. Исследования свидетельствуют о рисках неблагоприятных событий, не связанных с ВИЧ, в группе пациентов с иммунологической неэффективностью АРТ. Также широко обсуждается влияние инфекционной коморбидной патологии, в частности вирусных гепатитов В и С, цитомегаловирусной инфекции, на восстановление CD4+ при ВИЧ-инфекции [19].



Женщины, несмотря на более высокую частоту коморбидных нелетальных заболеваний, живут дольше мужчин почти во всех условиях по всему миру – явление, известное как парадокс здоровья и выживания мужчин и женщин [20]. Данный парадокс мы наблюдали и у наших пациентов, женщины с ВИЧ+ имели больше коморбидных заболеваний, а мужчины умирали раньше. Так, при изучении 10-летней выживаемости у 122 пациентов с цереброваскулярными болезнями (I60–63) у ВИЧ-инфицированных пациентов были выявлены статистически значимые различия в кумулятивной доли выживших в зависимости от пола (метод Каплана – Мейера, Coх-F test, $p=0,02$).

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У 52,5% ВИЧ-инфицированных пациентов в возрасте от 40 до 49 лет диагностировано сопутствующее неинфекционное КЗ, у 47,6% пациентов в возрасте от 60 до 69 лет – сочетание нескольких КЗ. Важнейшими возраст-ассоциированными заболеваниями у ВИЧ-инфицированных пациентов с неопределяемой вирусной нагрузкой в возрасте от 40 до 69 лет были клинические проявления атеросклероза, выраженные нейрокогнитивные нарушения, дегенеративно-дистрофические заболевания костно-суставной системы.

Снижение уровня CD4-лимфоцитов в текущий период или в анамнезе при вирусологически эффективной антиретровирусной терапии ассоциировано с риском развития неинфекционных заболеваний, что подчеркивает необходимость раннего начала и высокой приверженности к антиретровирусной терапии.

Результаты подчеркивают значимость междисциплинарного подхода для ранней диагностики и профилактики КЗ у пациентов с ВИЧ, а также для разработки персонализированных, междисциплинарных стратегий ведения пациентов.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Urunova D, Akhmedzhanova Z. Assessment of the comorbidity index in HIV-infected patients before ART. *Journal Infectology*. 2022;14(4):94–101. (in Russian) doi: 10.22625/2072-6732-2022-14-4-94-101
2. Nunes B.P., Flores T.R., Mielke G.I. et al. Multimorbidity and mortality in older adults: A systematic review and meta-analysis. *Arch Gerontol Geriatr*. 2016;67:130–8. doi: 10.1016/j.archger.2016.07.008
3. Drapkina O., Kontseva A., Kalinina A. et al. Comorbidity of patients with noncommunicable diseases in general practice. Eurasian guidelines. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2024;23(3):3996. (in Russian) doi: 10.15829/1728-8800-2024-3996
4. Oleynik A., Fazylov V. The significance of comorbidity in HIV infection. *Infectious Diseases: News, Opinions, Training. Journal named after Academician N.D. Yushchuk*. 2017;18(1):101–108. (in Russian) doi: 10.24411/2305-3496-2017-0002
5. Belyakov N., Rassokhin V., Trofimova T. et al. Advanced and Comorbid HIV Cases in Russia. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2016;8(3):9–25. (in Russian) doi: 10.22328/2077-9828-2016-8-3-9-25
6. Azovtseva O., Beliakov N. Comorbid Conditions as a cause of Adverse Outcome of HIV infection. *Vestnik NovSU. Issue: Medical Sciences*. 2022;126(1):10–14. doi: 10.34680/2076-8052.2022.1(126).10-14
7. Smith W.P. Negative Lifestyle Factors Specific to Aging Persons Living with HIV and Multimorbidity. *J Int Assoc Provid AIDS Care*. 2024;23:23259582241245228. doi: 10.1177/23259582241245228
8. Demirbas N.D., Diktas H., Gul O. et al. Aging with HIV: multimorbidity and polypharmacy burden. *AIDS Care*. 2025;37(11):1894–1904. doi: 10.1080/09540121.2025.2570402
9. Yang C., Teh Y.E., Chua N.G.S. et al. An overview of multimorbidity and polypharmacy in older people living with HIV. *Geriatr Gerontol Int*. 2024;24(1):49–59. doi: 10.1111/ggi.14717
10. Lagathu C., Cossarizza A., Béréziat V., Nasi M., Capeau J., Pinti M. Basic science and pathogenesis of ageing with HIV: potential mechanisms and biomarkers. *AIDS*. 2017;31(2):S105–S119. doi: 10.1097/QAD.0000000000001441
11. Chawla A., Wang C., Patton C. et al. A Review of Long-Term Toxicity of Antiretroviral Treatment Regimens and Implications for an Aging Population. *Infect Dis Ther*. 2018;7(2):183–195. doi: 10.1007/s40121-018-0201-6
12. Wong C., Gange S.J., Moore R.D. et al. Multimorbidity Among Persons Living with Human Immunodeficiency Virus in the United States. *Clin Infect Dis*. 2018;66(8):1230–1238. doi: 10.1093/cid/cix998
13. Alieva A., Sozykin A., Lyalina V. et al. Modern view on the problem of atherosclerosis in HIV-positive people. *Russian Cardiology Bulletin*. 2022;17(2):25–32. (in Russian) doi: 10.17116/Cardiobulletin20221702125

14. Goryacheva O., Koziolova N., Terekhina N. HIV-associated cardiovascular pathology. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(11):148–154. (in Russian) doi: 10.15829/1560-4071-2019-11-148-154
15. Egorova E., Useinova A., Abibulaev S. et al. A modern view on the prevention and treatment of HIV-associated neurocognitive disorders. *Russian neurological journal*. 2022;27(5):5–13. (in Russian) doi: 10.30629/2658-7947-2022-27-5-5-13
16. Chimagomedova A., Dzhioeva Z., Akhilogova Z. et al. Cognitive impairment in heart failure: the role of microcirculation abnormalities. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2020;120(10–2):54–60. (in Russian). doi: 10.17116/jnevro202012010254
17. Boltenkova P., Runova G., Morgunova T. et al. Human immunodeficiency virus influence bone tissue. *Klinicheskaya meditsina*. 2022;100(2–3):85–90. doi: 10.30629/0023-2149-2022-100-2-3-85-90
18. Nazanin J. Important Risk Factors of Liver Cirrhosis in HIV and Hepatitis C Coinfected Patients: A Systematic Review. *The Open AIDS journal*. 2024;18:e18746136280350. doi: 10.2174/0118746136280350240214064332
19. Balykchinova T., Sabitov A., Zhukov V. Analysis of Comorbidity in HIV-Infected Patients with Immunological Inefficiency of Antiretroviral Therapy. *Ural Medical Journal*. 2024;23(3):7–15. (in Russian) doi: 10.52420/umj.23.3.7
20. Patwardhan V., Gil G.F., Arrieta A. et al. Differences across the lifespan between females and males in the top 20 causes of disease burden globally: a systematic analysis of the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet Public Health*. 2024;9(5):e282–e294. doi: 10.1016/S2468-2667(24)00053-7



<https://doi.org/10.34883/PI.2026.15.3.025>
УДК 616.36-002:001.895



Лукашик С.П. ✉, Карпов И.А., Мятникова И.В.

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Гепатит А: современное состояние проблемы

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Лукашик С.П. – концепция, редактирование, сбор материала, обработка, написание текста; Карпов И.А. – концепция, редактирование; Мятникова И.В. – написание текста, сбор материала.

Подана: 02.03.2026

Принята: 31.08.2026

Контакты: svetlanalukashik@mail.ru

Резюме

В мире ежегодно регистрируется более 150 миллионов новых случаев гепатита А. Вирус вызывает острую воспалительную реакцию в печени, которая обычно разрешается самостоятельно. До 20% пациентов переносят затяжное или рецидивирующее течение инфекции, менее 1% – острую печеночную недостаточность. На тяжесть заболевания могут влиять факторы организма и сопутствующие заболевания печени. Эпидемиология гепатита А тесно связана с санитарно-гигиеническими условиями и охватом иммунизацией. ВОЗ рекомендует вакцинацию лиц с повышенным риском заражения и/или тяжелого течения заболевания. Улучшение гигиены и санитарии, быстрое выявление вспышек гепатита А, оперативное вмешательство в их предотвращение имеют решающее значение для снижения передачи возбудителя. Цель обзора – систематизировать современные данные о гепатите А для информирования врачей разных специальностей и поддержки клинических решений в повседневной практике.

Ключевые слова: гепатит А, клинические проявления, эпидемиология, профилактика, лечение

Lukashik S. ✉, Karpov I., Miatnikova I.

Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Hepatitis A: Current State of the Problem

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Lukashik S. – concept, editing, material collection, processing, and writing; Karpov I. – concept, editing; Miatnikova I. – writing, material collection.

Submitted: 02.03.2026

Accepted: 31.08.2026

Contacts: svetlanalukashik@mail.ru

Abstract

More than 150 million new cases of hepatitis A are reported worldwide each year. The virus causes an acute inflammatory reaction in the liver, which usually resolves spontaneously. Up to 20% of patients experience a prolonged or relapsing course of infection, and fewer than 1% develop acute liver failure. Disease severity may be influenced by host-related

factors and pre-existing liver disease. The epidemiology of hepatitis A is closely linked to sanitary and hygienic conditions and to vaccination coverage. WHO recommends vaccination of individuals at increased risk of infection and/or severe disease. Improvements in hygiene and sanitation, rapid detection of hepatitis A outbreaks, and timely implementation of control measures are crucial for reducing transmission. The aim of this review is to systematize current data on hepatitis A in order to inform physicians of different specialties and support clinical decision-making in everyday practice.

Keywords: hepatitis A, clinical manifestations, epidemiology, prevention, treatment

■ ВВЕДЕНИЕ

Гепатит А – острое заболевание печени, вызываемое вирусом гепатита А (ВГА), с преимущественно фекально-оральным механизмом передачи. Инфекция отличается высокой контагиозностью и не приводит к формированию хронического поражения печени [1].

Несмотря на наличие эффективной вакцинопрофилактики, гепатит А сохраняет свою значимость как проблемы глобального здравоохранения. Эпидемиологические характеристики инфекции тесно связаны с уровнем санитарно-гигиенических условий, качеством водоснабжения и охватом иммунизацией. По мере улучшения гигиены и снижения интенсивности раннего детского инфицирования увеличивается доля восприимчивых подростков и взрослых, в этих возрастных группах заболевание протекает тяжелее и чаще требует госпитализации. В результате в популяциях с недостаточной иммунной прослойкой возрастает риск возникновения крупных вспышек [2].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Систематизировать современные данные о гепатите А для информирования врачей разных специальностей и поддержки клинических решений в повседневной практике.

■ ЭТИОЛОГИЯ

Вирус гепатита А относится к роду Hepatovirus семейства Picornaviridae [3]. Его геном представлен одноцепочечной РНК положительной полярности длиной около 7,5 кб, содержащей внутренний сайт инициации трансляции (internal ribosomal entry site, IRES), участки, кодирующие структурные (капсидные) и неструктурные белки, а также регуляторные элементы, необходимые для репликации. Вирионы существуют в двух формах: классические безоболочечные частицы и квазиоболочечные формы, окруженные мембраной клетки-хозяина [4].

Анализ геномных последовательностей ВГА позволил выделить генотипы и субгенотипы и поэтому описать генетическое разнообразие, эволюцию и глобальные пути распространения вируса [5]. На сегодня описан один серотип и шесть генотипов, три из которых (I–III) инфицируют человека, а еще три (IV–VI) – преимущественно приматов; человеческие генотипы подразделяются на субтипы А и В [6]. Географическое распределение генотипов и субтипов вариабельно, при этом большинство случаев инфекции у человека связано с генотипом I [7].

Отсутствие липидной оболочки определяет высокую устойчивость ВГА во внешней среде: вирус способен сохранять инфекционность на отдельных пищевых продуктах в течение нескольких дней, а в фекалиях, почве и на замороженных ягодах – в течение месяцев. Выживаемость на поверхностях зависит от температуры и влажности; на коже рук вирус может сохраняться несколько часов. ВГА устойчив к низким значениям pH, переносит умеренный нагрев и замораживание [8].

■ ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Источником инфекции при гепатите А является человек, больной типичной, безжелтушной или инаппарантной (бессимптомной) формой. Передача осуществляется преимущественно фекально-оральным путем: при употреблении контаминированной воды и пищевых продуктов, а также при бытовых контактах [9]. Парентеральный путь описывается крайне редко и, как правило, связывается с транзиторной вирусемией у донора. К факторам риска инфицирования относятся половые контакты между мужчинами, поездки в эндемичные регионы и употребление наркотиков [10–12].

Гепатит А регистрируется как в виде спорадических случаев, так и в форме вспышек, которые наблюдаются в развивающихся и развитых странах; в последних они нередко ассоциированы с локальными неблагоприятными санитарно-гигиеническими условиями [13, 14]. В странах с высоким уровнем дохода важными источниками заражения остаются контаминированная вода и пищевые продукты (в том числе свежие овощи, фрукты, ягоды), а также моллюски, способные аккумулировать вирус вследствие фильтрующего типа питания [15, 16]. Существенную роль в распространении инфекции могут играть инфицированные работники пищеблоков и предприятий общественного питания при несоблюдении правил личной гигиены [17]. Нередко отмечается инфицирование взрослых от детей, что связано с формированием очагов в детских дошкольных учреждениях [18].

Гепатит А широко распространен во всем мире. По оценкам ВОЗ, ежегодно регистрируется около 1,5 миллиона клинических случаев, однако сероэпидемиологические данные указывают на существенно большее истинное число инфицирований. В регионах высокой эндемичности (преимущественно в странах с низким и средним уровнем дохода) большинство заражений происходит в детском возрасте: к 10 годам инфицируются до 90% детей, при этом у детей младше 6 лет инфекция чаще протекает малосимптомно или бессимптомно [16, 19, 20]. В странах с высоким уровнем дохода внедрение программ вакцинации против гепатита А привело к выраженному снижению заболеваемости и изменению структуры вспышек. На смену классическим пищевым и водным эпидемиям все чаще приходят крупные вспышки в ключевых группах риска – среди людей, употребляющих психоактивные вещества, лиц без определенного места жительства и мужчин, имеющих половые контакты с мужчинами; это во многом обусловлено факторами социальной уязвимости (скученность проживания, ограниченный доступ к санитарии, малый охват вакцинацией). Так, в США после внедрения вакцинации в 1996 году число зарегистрированных случаев уменьшилось более чем на 95% в период 1999–2011 гг., однако в 2016–2018 гг. по сравнению с 2013–2015 гг. отмечен рост сообщений о гепатите А преимущественно в указанных группах повышенного риска [21–25].

■ ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

ВГА обладает выраженной гепатотропностью. После первичного инфицирования вирус преодолевает барьер слизистой желудочно-кишечного тракта, попадает в кровоток и достигает печени, где взаимодействует с мембранами гепатоцитов. Показано, что проникновение ВГА в клетки печени может осуществляться посредством клатринзависимого эндоцитоза; на последующих этапах внутриклеточного транспорта важную роль играют эндо-лизосомальные ганглиозиды, опосредующие выход вирусного генома в цитоплазму [26]. Первичное прикрепление, вероятно, может происходить с участием рецептора TIM-1 (T-cell immunoglobulin and mucin domain-1, HAVCR1), который рассматривается преимущественно как фактор, облегчающий адсорбцию квазиоболочечных форм вируса. Вместе с тем данные указывают на существование альтернативных, TIM-1-независимых путей проникновения возбудителя, что подтверждается сохранением инфицирующей способности ВГА в моделях с элиминацией экспрессии TIM-1 [27].

Репликация ВГА происходит преимущественно в гепатоцитах. Как и другие пикорнавирусы, ВГА использует сар-независимую трансляцию через IRES и синтезирует белки в виде единого полипротеина, который затем расщепляется вирусными протеазами. Сформировавшиеся квазиоболочечные вирионы высвобождаются из гепатоцитов нелитическим путем и поступают как в системный кровоток, так и в желчные протоки [21, 28]. В проксимальных отделах кишечника под действием желчных кислот мембрана квазиоболочечных частиц разрушается с образованием устойчивых безоболочечных форм, которые затем выделяются с фекалиями. Максимальная концентрация вируса в кале отмечается примерно за 2 недели до появления желтухи, что соответствует периоду наибольшей контагиозности; у большинства пациентов заразность существенно снижается уже через 1 неделю от начала желтухи параллельно со снижением фекальной экскреции вируса и уровня вирусемии. В крови у пациентов преобладают квазиоболочечные вирусные частицы [4].

Иммунный ответ на ВГА определяется согласованным взаимодействием механизмов врожденного и адаптивного иммунитета. Показано, что вирус реализует стратегии уклонения от врожденного ответа: вирусные протеазы воздействуют на ключевые белки сигнальных каскадов, что приводит к подавлению индукции интерферонов I типа. Поскольку ВГА *in vitro* сохраняет чувствительность к интерферонам I типа, способность ограничивать их продукцию в инфицированных гепатоцитах рассматривается как один из факторов, обеспечивающих эффективную репликацию и временную персистенцию вируса. Длительное сохранение внутрипеченочной вирусной РНК, вероятно, связано с рецидивирующим течением у части пациентов после клинического разрешения острой инфекции. Вместе с тем врожденный иммунитет не блокируется полностью: плазмациитоидные дендритные клетки сохраняют способность к продукции значимых количеств интерферона I типа в ответ на взаимодействие с квазиоболочечными вирионами. Модуляция выраженности воспаления и степени поражения печени в период острой инфекции частично ассоциирована с динамикой регуляторных Т-клеток [29, 30].

Ключевую роль в элиминации ВГА играет адаптивный иммунный ответ, прежде всего Т-клеточное звено. У пациентов и в экспериментах на приматах идентифицированы ВГА-специфические CD8⁺-цитотоксические Т-лимфоциты, однако данные исследований на модели шимпанзе указывают на доминирующий вклад

многокомпонентного CD4⁺-Т-клеточного ответа в контроль инфекции. Многофункциональные вирус-специфические CD4⁺-Т-клетки ассоциируются со снижением внутрипеченочной вирусной РНК и координацией интерферон-индуцированных программ экспрессии генов. У людей и приматов описан относительно замедленный В-клеточный ответ, что, предположительно, связано с секвестрацией вирусных антигенов. Диагностика гепатита А основывается преимущественно на выявлении anti-HAV IgM, тогда как нейтрализующий IgG-ответ, направленный против консервативных эпитопов капсидного белка, обеспечивает длительный (фактически пожизненный) постинфекционный иммунитет [31, 32].

■ ГИСТОЛОГИЯ

Биопсия печени при неосложненном гепатите А выполняется относительно редко. При проведении исследования обычно выявляют воспалительные изменения и очаговый некроз в портальных и перипортальных зонах, а также апоптоз гепатоцитов различной степени выраженности. Для гепатита А характерен холестаз в сочетании с увеличением числа плазматических клеток в портальных трактах и перипортально. Тяжелое течение ассоциируется с формированием мостовидных некрозов [33–35].

■ КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Гепатит А характеризуется циклическим течением. Инкубационный период составляет 15–50 дней (в среднем около 28 дней) [9]. Заболевание, как правило, начинается с продромального периода, который может протекать по гриппоподобному, диспепсическому, астеновегетативному или смешанному типу. Наиболее частыми жалобами являются общая слабость и быстрая утомляемость (52–91%), снижение аппетита/анорексия (42–90%); возможны тошнота и/или рвота, ощущение тяжести или боли в эпигастрии и/или правом подреберье, а также повышение температуры тела [36].

Примерно через одну неделю от начала продромальных симптомов развивается желтушный период, продолжительность которого может достигать 8 недель. Наиболее типичны желтуха (40–80%) и потемнение мочи (68–94%); боль или дискомфорт в животе отмечаются примерно у трети пациентов, около половины пациентов предъявляют жалобы на ахоличный стул. При физикальном обследовании нередко выявляется гепатомегалия [37].

В диагностике гепатита А ключевое значение имеет оценка биохимических показателей крови. Обычно выявляется повышение уровня общего билирубина, активности сывороточных аминотрансфераз и щелочной фосфатазы (ЩФ); при этом активность аланинаминотрансферазы (АЛТ), как правило, превышает активность аспартатаминотрансферазы (АСТ) и может увеличиваться в 10–100 раз относительно референсных значений. Повышение концентрации билирубина нередко развивается позже пика аминотрансфераз. В общем анализе крови часто определяется умеренный лимфоцитоз, а протромбиновое время в большинстве случаев остается в пределах нормы; его удлинение следует расценивать как маркер тяжелого поражения печени и основание для настороженности в отношении острой печеночной недостаточности (ОПН) [37].

Тяжесть заболевания существенно зависит от возраста: у детей младше 6 лет инфекция чаще протекает бессимптомно или с минимальной симптоматикой, тогда

как у детей старшего возраста и взрослых, как правило, сопровождается более выраженными клиническими проявлениями [36]. Более тяжелое течение и повышенная летальность ассоциированы с сопутствующими хроническими заболеваниями печени, включая коинфекцию вирусами гепатита В и С [38], алкогольный цирроз и жировую болезнь печени [39]. У пациентов с ВИЧ-инфекцией гепатит А также может протекать тяжело, однако данные неоднородны: описан как повышенный риск неблагоприятных исходов, так и менее тяжелое, но более пролонгированное течение на фоне эффективной антиретровирусной терапии [3]. В типичных случаях клинические проявления полностью регрессируют в течение примерно двух месяцев, хотя у части пациентов симптомы и/или лабораторные отклонения могут сохраняться дольше [36].

Помимо типичного варианта, выделяют бессимптомную инфекцию, холестатический гепатит А, рецидивирующее течение и молниеносный (фульминантный) гепатит А, осложняющийся развитием ОПН.

Холестатический вариант встречается менее чем у 5% пациентов и характеризуется длительной желтухой, выраженным кожным зудом и ахоличным стулом; в биохимическом анализе крови обычно отмечается повышение билирубина (преимущественно конъюгированного), активности ЩФ и γ -глутамилтранспептидазы на фоне тенденции к снижению активности аминотрансфераз. В большинстве случаев холестатический гепатит А имеет доброкачественное самокупирующееся течение и не приводит к отдаленным осложнениям [40].

Рецидивирующее течение наблюдается примерно у 10% пациентов и чаще развивается в течение первых 6 месяцев после острого эпизода. Клинические симптомы обычно сохраняются менее 3 недель, тогда как повышение уровня аминотрансфераз может персистировать до 12 месяцев [41]. Как правило, рецидив возникает после периода клинического выздоровления с почти полной нормализацией уровня аминотрансфераз, за которым следует его повторное повышение и нередко возврат симптомов; при этом во время рецидива активность аминотрансфераз может превышать 1000 МЕ/л [41]. Anti-HAV IgM обычно сохраняются на протяжении эпизода, а ВГА может выявляться в кале, что указывает на потенциальную заразность; описаны также внепеченочные проявления, включая артрит, васкулит, нефрит и криоглобулинемию [42].

У части пациентов гепатит А может выступать триггером аутоиммунного гепатита, который характеризуется гипергаммаглобулинемией, наличием аутоантител и воспалительными изменениями при гистологическом исследовании ткани печени [43].

Фульминантный гепатит А проявляется быстро прогрессирующей ОПН с развитием коагулопатии и печеночной энцефалопатии; риск неблагоприятного исхода увеличивается с возрастом и при наличии хронических заболеваний печени. Общий коэффициент летальности при гепатите А оценивается примерно в 0,3% среди всех возрастных групп, достигая более высоких значений у пациентов старших возрастных категорий и лиц с коморбидной патологией [44].

Внепеченочные проявления отмечаются примерно у 10–15% пациентов и могут включать кожную сыпь, артралгии, лейкоцитокластический васкулит, артрит, гломерулонефрит, криоглобулинемию, неврит зрительного нерва, поперечный миелит, токсический эпидермальный некролиз, миокардит, тромбоцитопению, апластическую анемию и аплазию эритроидного ростка [45].

Течение гепатита А во время беременности ассоциировано с повышенным риском преждевременных родов и гестационных осложнений, включая отслойку плаценты и преждевременный разрыв плодных оболочек; ОПН у беременных развивается редко, описаны отдельные случаи поражения печени плода при материнской инфекции [46].

■ ДИАГНОСТИКА И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Диагностика гепатита А основывается на клинической картине, лабораторном подтверждении и исключении других причин острого поражения печени. В остром периоде в сыворотке крови выявляются anti-HAV IgM; вскоре формируются anti-HAV IgG, которые, как правило, сохраняются пожизненно и обеспечивают длительный иммунитет. В отдельных клинических ситуациях (ранняя диагностика, атипичное течение, эпидемиологические расследования) применяют молекулярные методы, включая ОТ-ПЦР для выявления РНК ВГА [3, 47].

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости используется преимущественно для дифференциальной диагностики с другими причинами поражения печени, включая вне- и внутрипеченочную обструкцию; ультразвуковые признаки гепатита А неспецифичны (утолщение стенки желчного пузыря, реже – плевральный выпот или небольшое количество свободной жидкости в перигепатическом пространстве) [37].

Особого внимания требуют пациенты с признаками прогрессирующего снижения синтетической функции печени. Настораживающими признаками являются нарастание коагулопатии (увеличение МНО), повышение уровня креатинина, снижение сывороточного альбумина, гипераммониемия, а также появление или усугубление симптомов печеночной энцефалопатии; при их выявлении показана неотложная госпитализация в отделение интенсивной терапии, предпочтительно в специализированный центр с возможностью трансплантации печени [48, 49].

В рамках дифференциальной диагностики следует учитывать другие острые вирусные гепатиты (Е, В, С), негепатотропные вирусные инфекции (лихорадка Денге, инфекции, вызванные вирусами простого герпеса, цитомегаловирусом, вирусом Эпштейна – Барр), а также паразитарные и зоонозные заболевания (лептоспироз, риккетсиозы, лихорадка Q, малярия, тропические лихорадки). Кроме того, необходимо исключать лекарственно-индуцированное поражение печени, аутоиммунный гепатит, ишемический и алкогольный гепатиты, болезнь Вильсона и острый синдром Бадда – Киари [37].

■ ЛЕЧЕНИЕ

Несмотря на доступность и высокую эффективность вакцин, сохраняется интерес к разработке противовирусной терапии, потенциально востребованной при тяжелых формах заболевания, в рамках постконтактной профилактики, а также для ограничения распространения вариантов вируса с частичным снижением чувствительности к вакцинам. Среди перспективных мишеней рассматриваются IRES ВГА, вирусная протеаза 3С и РНК-зависимая РНК-полимераза 3D; в экспериментальных работах показано подавление репликации ВГА in vitro с использованием малых интерферирующих РНК, нацеленных на домены IRES [50–53]. Дополнительный интерес представляет стратегия блокирования проникновения вируса в клетку [54].

При неосложненном течении гепатита А в большинстве случаев достаточно поддерживающей терапии [9]. При холестатическом варианте, сопровождающемся выраженным зудом, применяют симптоматические противозудные средства; при резистентном зуде может рассматриваться плазмаферез. Урсодезоксихолевая кислота используется в клинической практике, однако доказательная база ее эффективности при ВГА-ассоциированном холестазе остается ограниченной [55].

ОПН при тяжелом гепатите А ведется по общим принципам лечения ОПН иной этиологии. Для оценки показаний к трансплантации печени применяют прогностические модели и критерии приоритизации, включая MELD (Model for End-Stage Liver Disease) и критерии King's College (King's College Criteria); при этом следует учитывать, что при ОПН, обусловленной острым вирусным гепатитом, в рамках критериев King's College нередко формируется более низкий приоритет ввиду сравнительно более благоприятного прогноза по сравнению с другими причинами ОПН [48]. Отбор пациентов, которым действительно показана трансплантация, остается клинически сложной задачей из-за отсутствия надежных биомаркеров и ограниченной прогностической точности существующих моделей в отдельных подгруппах; в регионах высокой эндемичности все чаще используются динамические модели прогноза, основанные на серийной оценке клинико-лабораторных параметров [56].

Внепеченочные проявления лечат в соответствии с действующими клиническими рекомендациями по соответствующим нозологиям; в редких случаях тяжелого течения с выраженным холестазом описано применение коротких курсов кортикостероидов, однако эти подходы основаны главным образом на отдельных наблюдениях и небольших сериях случаев, а рандомизированные исследования отсутствуют [57].

■ ПРОФИЛАКТИКА

Профилактика ВГА включает меры личной и общественной гигиены, обеспечение безопасности пищевых продуктов и водоснабжения, а также широкомасштабную вакцинацию, особенно среди групп высокого риска и путешественников в эндемичные регионы [16]. Предотвращение инфицирования требует также мероприятий общественного здравоохранения, направленных на улучшение санитарных условий и социально-экономических показателей, а в отдельных ситуациях – применения иммуноглобулинов и вакцинации в рамках первичной и постконтактной профилактики [58, 59]. В период вспышек приоритетами являются раннее выявление случаев, оперативное внедрение противоэпидемических мероприятий и проведение скоординированных кампаний вакцинации среди групп повышенного риска и других уязвимых контингентов [16].

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Hepatitis A [Electronic resource]. WHO. 2026. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-a>
2. Hepatitis [Electronic resource]. WHO. 2026. Available from: <https://www.who.int/teams/immunization-vaccines-and-biologicals/diseases/hepatitis>
3. Lemon S.M., et al. Type A viral hepatitis: A summary and update on the molecular virology, epidemiology, pathogenesis and prevention. *J Hepatol.* 2018;68(1):167–184. DOI: 10.1016/j.jhep.2017.08.034
4. Hirai-Yuki A., et al. Biliary Secretion of Quasi-Enveloped Human Hepatitis A Virus. *mBio.* 2016;7(6):e01998–16. DOI: 10.1128/mBio.01998-16
5. Van Damme P., et al. Hepatitis A virus infection. *Nat Rev Dis Primers.* 2023;9(1):51. DOI: 10.1038/s41572-023-00461-2
6. Cristina J., Costa-Mattioli M. Genetic variability and molecular evolution of hepatitis A virus. *Virus Res.* 2007;127(2):151–157. DOI: 10.1016/j.virusres.2007.01.005



7. Mohajan H. Hepatitis A Virus (HAV) Infection: A Prevention Strategy Through Hygienic Maintenance and Vaccination. *Innovation in Science and Technology*. 2025;4:19–27.
8. Stuart D.J., et al. Hepatitis A Virus Capsid Structure. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2019;9(5):a031807. DOI: 10.1101/cshperspect.a031807
9. Lemon S.M. Hepatitis A: Current view of an ancient disease. *J Hepatol*. 2022;77(1):243–244. DOI: 10.1016/j.jhep.2021.09.028
10. Tanaka S., et al. Outbreak of hepatitis A linked to European outbreaks among men who have sex with men in Osaka, Japan, from March to July 2018. *Hepatology Research*. 2019;49(6):705–710. DOI: 10.1111/hepr.13316
11. Foster M., et al. Hepatitis A Virus Outbreaks Associated with Drug Use and Homelessness – California, Kentucky, Michigan, and Utah, 2017. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2018;67(43):1208–1210. DOI: 10.15585/mmwr.mm6743a3
12. Aasheim E.T., et al. Acute hepatitis A in an elderly patient after care worker travel to high endemicity country. *Hum Vaccin Immunother*. 2013;9(11):2480–2482. DOI: 10.4161/hv.25719
13. Cheek J.E., et al. Epidemic assistance from the Centers for Disease Control and Prevention involving American Indians and Alaska Natives, 1946–2005. *Am J Epidemiol*. 2011;174(11 Suppl.):S89–96. DOI: 10.1093/aje/kwr311
14. Bizri A.R., Fares J., Musharrafieh U. Infectious diseases in the era of refugees: Hepatitis A outbreak in Lebanon. *Avicenna J Med*. 2018;8(4):147–152. DOI: 10.4103/ajm.AJM_130_18
15. Xu Z.Y., et al. Ecology and prevention of a shellfish-associated hepatitis A epidemic in Shanghai, China. *Vaccine*. 1992;10 Suppl. 1:S67–68. DOI: 10.1016/0264-410x(92)90547-w
16. Miguieres M., Lhomme S., Izopet J. Hepatitis A: Epidemiology, High-Risk Groups, Prevention and Research on Antiviral Treatment. *Viruses*. 2021;13(10):1900. DOI: 10.3390/v13101900
17. Schwarz N.G., et al. A food-borne outbreak of hepatitis A virus (HAV) infection in a secondary school in Upper Normandy, France, in November 2006. *Euro Surveill*. 2008;13(22):18885. DOI: 10.2807/ese.13.22.18885-en
18. Klevens R.M., et al. The evolving epidemiology of hepatitis A in the United States: incidence and molecular epidemiology from population-based surveillance, 2005–2007. *Arch Intern Med*. 2010;170(20):1811–1818.
19. Tejada-Strop A., et al. Distribution of hepatitis A antibodies in United States blood donors. *Transfusion*. 2018;58(12):2761–2765. DOI: 10.1111/trf.14916
20. Hepatitis A [Electronic resource]. WHO. 2026. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-a>
21. Gholizadeh O., et al. Hepatitis A: Viral Structure, Classification, Life Cycle, Clinical Symptoms, Diagnosis Error, and Vaccination. *Can J Infect Dis Med Microbiol*. 2023;2023:4263309. DOI: 10.1155/2023/4263309
22. Ramachandran S., et al. Changing Molecular Epidemiology of Hepatitis A Virus Infection, United States, 1996–2019. *Emerg Infect Dis*. 2021;27(6):1742–1745. DOI: 10.3201/eid2706.203036
23. Wooten D.A. Forgotten but Not Gone: Learning From the Hepatitis A Outbreak and Public Health Response in San Diego. *Top Antivir Med*. 2019;26(4):117–121.
24. CDC. Where People Got Sick: Hepatitis A Outbreak, Ongoing [Electronic resource]. 2026. Available from: <https://www.cdc.gov/hepatitis-a/outbreaks/person-to-person/locations.html>
25. Majeed A.A., Sarfraz M., Butt A.S. Evolving trends in hepatitis A epidemiology: Shifting patterns, emerging risks, and future strategies. *World J Virol*. 2025;14(4):112590. DOI: 10.5501/wjv.v14.i4.112590
26. Das A., et al. Gangliosides are essential endosomal receptors for quasi-enveloped and naked hepatitis A virus. *Nat Microbiol*. 2020;5(9):1069–1078. DOI: 10.1038/s41564-020-0727-8
27. Phan C., Hollinger F.B. Hepatitis A: Natural history, immunopathogenesis, and outcome. *Clin Liver Dis (Hoboken)*. 2013;2(6):231–234. DOI: 10.1002/cld.253
28. Debing Y., et al. Molecular Biology and Inhibitors of Hepatitis A Virus. *Med Res Rev*. 2014;34(5):895–917. DOI: 10.1002/med.21292
29. Cao X., et al. Induction and Suppression of Innate Antiviral Responses by Hepatitis A Virus. *Front Microbiol*. 2018;9. DOI: 10.3389/fmicb.2018.01865
30. Misumi I., et al. T cells protect against hepatitis A virus infection and limit infection-induced liver injury. *J Hepatol*. 2021;75(6):1323–1334. DOI: 10.1016/j.jhep.2021.07.019
31. Lanford R.E., et al. The Chimpanzee Model of Viral Hepatitis: Advances in Understanding the Immune Response and Treatment of Viral Hepatitis. *ILAR J*. 2017;58(2):172–189. DOI: 10.1093/ilar/ilx028
32. Walker C.M. Adaptive Immune Responses in Hepatitis A Virus and Hepatitis E Virus Infections. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2019;9(9):a033472. DOI: 10.1101/cshperspect.a033472
33. Okuno T., et al. Pathology of Acute Hepatitis A in Human: Comparison with Acute Hepatitis B. *Am J Clin Pathol*. 1984;81(2):162–169. DOI: 10.1093/ajcp/81.2.162
34. Usuda D., et al. Current perspectives of viral hepatitis. *World J Gastroenterol*. 2024;30(18):2402–2417. DOI: 10.3748/wjg.v30.i18.2402
35. Kryger P., Christoffersen P. Liver histopathology of the hepatitis A virus infection: a comparison with hepatitis type B and non-a, non-b. *J Clin Pathol*. 1983;36(6):650–654. DOI: 10.1136/jcp.36.6.650
36. Girish V., et al. Hepatitis A. StatPearls [Internet]. 2024.
37. Abutaleb A., Kottitil S. Hepatitis A. *Gastroenterol Clin North Am*. 2020;49(2):191–199. DOI: 10.1016/j.gtc.2020.01.002
38. Vento S., et al. Fulminant hepatitis associated with hepatitis A virus superinfection in patients with chronic hepatitis C. *N Engl J Med*. 1998;338(5):286–290. DOI: 10.1056/NEJM199801293380503
39. Hofmeister M.G., et al. Factors Associated With Hepatitis A Mortality During Person-to-Person Outbreaks: A Matched Case-Control Study-United States, 2016–2019. *Hepatology*. 2021;74(1):28–40. DOI: 10.1002/hep.31645
40. Jayappa M., et al. Prolonged cholestasis after acute viral hepatitis: successfully treated with oral steroid. *BMJ Case Rep*. 2020;13(5):e234430. DOI: 10.1136/bcr-2020-234430
41. Glikson M., et al. Relapsing hepatitis A. Review of 14 cases and literature survey. *Medicine (Baltimore)*. 1992;71(1):14–23. DOI: 10.1097/00005792-199201000-00002
42. Desai L., Shah I. Is it Chronic Hepatitis A infection? *Pediatric Oncall Journal*. 2018;16(2):62–63. DOI: 10.7199/ped.oncall.2019.21
43. Singh G., et al. Autoimmune hepatitis triggered by hepatitis A. *Gut*. 2007;56(2):304. DOI: 10.1136/gut.2006.111864
44. Malik H., et al. Fulminant Hepatitis A and E Co-infection Leading to Acute Liver Failure: A Case Report. *Cureus*. 2023;15(4):e38101. DOI: 10.7759/cureus.38101
45. Figg W.D., et al. Rare Diagnostic and Clinical Manifestations in an Acute Hepatitis A Infection: A Case Report. *Cureus*. 2022;14(9):e29194. DOI: 10.7759/cureus.29194

46. Elinav E., et al. Acute hepatitis A infection in pregnancy is associated with high rates of gestational complications and preterm labor. *Gastroenterology*. 2006;130(4):1129–1134. DOI: 10.1053/j.gastro.2006.01.007
47. Nainan O.V., et al. Diagnosis of hepatitis A virus infection: a molecular approach. *Clin Microbiol Rev*. 2006;19(1):63–79. DOI: 10.1128/CMR.19.1.63-79.2006
48. Lukashyk S.P., Karpov I.A. Ostraya pechenochnaya nedostatochnost v praktike infekcionistov i vrachej smezhnyh specialnostej: obnovlennye podhody k vedeniyu pacientov. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya himioterapiya*. 2025;27(2):150–166. (In Russ.) DOI: 10.36488/cmasc.2025.2.150-166
49. European Association for the Study of the Liver, et al. EASL Clinical Practical Guidelines on the management of acute (fulminant) liver failure. *J Hepatol*. 2017;66(5):1047–1081. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.12.003
50. Kanda T., et al. Suppression of hepatitis A virus genome translation and replication by siRNAs targeting the internal ribosomal entry site. *Biochem Biophys Res Commun*. 2005;330(4):1217–1223. DOI: 10.1016/j.bbrc.2005.03.105
51. Morris T.S., et al. In vitro and ex vivo inhibition of hepatitis A virus 3C proteinase by a peptidyl monofluoromethyl ketone. *Bioorg Med Chem*. 1997;5(5):797–807. DOI: 10.1016/S0968-0896(97)88649-x
52. Lall M.S., et al. Serine and threonine beta-lactones: a new class of hepatitis A virus 3C cysteine proteinase inhibitors. *J Org Chem*. 2002;67(5):1536–1547. DOI: 10.1021/jo0109016
53. Blaum B.S., et al. Functional binding of hexanucleotides to 3C protease of hepatitis A virus. *Nucleic Acids Res*. 2012;40(7):3042–3055. DOI: 10.1093/nar/gkr1152
54. Kanda T., et al. Cell Culture Systems and Drug Targets for Hepatitis A Virus Infection. *Viruses*. 2020;12(5):533. DOI: 10.3390/v12050533
55. Krawczyk M., et al. Prolonged cholestasis triggered by hepatitis A virus infection and variants of the hepatocanalicular phospholipid and bile salt transporters. *Annals of Hepatology*. 2012;11(5):710–714. DOI: 10.1016/S1665-2681(19)31448-6
56. Shalimar, et al. Comparison of Dynamic Changes Among Various Prognostic Scores in Viral Hepatitis-Related Acute Liver Failure. *Annals of Hepatology*. 2018;17(3):403–412. DOI: 10.5604/01.3001.0011.7384
57. Yoon E.L., et al. Clinical courses after administration of oral corticosteroids in patients with severely cholestatic acute hepatitis A; three cases. *Korean J Hepatol*. 2010;16(3):329–333. DOI: 10.3350/kjhep.2010.16.3.329
58. Dunn R., et al. Viral hepatitis in 2021: The challenges remaining and how we should tackle them. *World J Gastroenterol*. 2022;28(1):76–95. DOI: 10.3748/wjg.v28.i1.76
59. Nelson N.P., et al. Prevention of Hepatitis A Virus Infection in the United States: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, 2020. *MMWR Recomm Rep*. 2020;69(5):1–38. DOI: 10.15585/mmwr.rr6905a1



<https://doi.org/10.34883/PI.2026.15.3.026>
УДК [616.34:579.61]:616.36-002-036.12-074



Цейко З.А.¹ ✉, Ковалев А.А.¹, Стома И.О.²

¹ Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Беларусь

² Белорусский филиал национального исследовательского центра «Курчатовский институт», Минск, Беларусь

Анализ корреляционных связей между составом кишечной микробиоты и спектром биохимических маркеров повреждения печени при хроническом гепатите С

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: авторы внесли равный вклад.

Подана: 06.04.2026

Принята: 31.08.2026

Контакты: tzeiko.zinaida@yandex.by

Резюме

Цель. Установить наличие корреляционных связей между характеристиками кишечной микробиоты и биохимическими маркерами повреждения печени у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С.

Материалы и методы. Проведено одноцентровое поперечное клиническое исследование, в которое включены 124 пациента с хронической HCV-инфекцией. В рамках исследования определен состав микробного разнообразия кишечника методом секвенирования 16S рРНК. Высокопроизводительное секвенирование проводили с помощью генетического анализатора MiSeq (Illumina, США) с использованием протокола, основанного на анализе переменных регионов гена 16S рРНК. Корреляционный анализ осуществлен методом Спирмена. Уровень значимости принят равным 0,05.

Результаты. Корреляционный анализ выявил ряд ассоциаций между биохимическими маркерами и составом микробиоты. В частности, уровни АЛТ, АСТ, ЩФ и ГГТП положительно коррелировали с представленностью ротоглоточных таксонов (*Rothia*, *Streptococcus*, *Gemella*), а отрицательно – с обилием некоторых комменсальных родов (*Dolosigranulum*, *Akkermansia* и др.). При гипербилирубинемии наблюдались корреляции с уникальным набором редких таксонов (*Borrelia*, *Coprothermobacter* и др.).

Заключение. Полученные данные выявляют комплекс ассоциаций, согласующийся с гипотезой о вовлеченности кишечной микробиоты и оси кишечник – печень в патогенез хронического гепатита С. Для установления причинно-следственных связей и оценки функциональной значимости выявленных ассоциаций необходимы дальнейшие проспективные и экспериментальные исследования.

Ключевые слова: хронический гепатит С, кишечная микробиота, цитолиз, холестаз, корреляционный анализ, микробиом

Zinaida A. Tseiko¹ ✉, Alexey A. Kovalev¹, Igor O. Stoma²

¹ Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

² Belarusian Branch of the National Research Center "Kurchatov Institute", Minsk, Belarus

Analysis of Correlations between the Composition of the Gut Microbiota and the Spectrum of Biochemical Markers of Liver Damage in Chronic Hepatitis C

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: the authors have made equal contributions.

Submitted: 06.04.2026

Accepted: 31.08.2026

Contacts: tzeiko.zinaida@yandex.by

Abstract

Purpose. To establish correlations between the characteristics of the gut microbiota and biochemical markers of liver damage in patients with chronic HCV infection.

Materials and methods. A single-center cross-sectional clinical trial was conducted, which included 124 patients with chronic hepatitis C virus infection. The composition of the gut microbial diversity was determined by 16S rRNA metagenomic sequencing. High-throughput sequencing was performed using a MiSeq genetic analyzer (Illumina, USA) using a protocol based on the analysis of variable regions of the 16S rRNA gene. The correlation analysis was carried out by Spearman's method. The significance level is assumed to be 0.05.

Results. Correlation analysis revealed a number of associations between biochemical markers and microbiota composition. In particular, levels of ALT, AST, ALP, and GGT positively correlated with the abundance of oropharyngeal taxa (*Rothia*, *Streptococcus*, *Gemella*), and negatively with the abundance of some commensal genera (*Dolosigranulum*, *Akkermansia*, etc.). In cases of hyperbilirubinemia, correlations were observed with a unique set of rare taxa (*Borrelia*, *Coprothermobacter*, etc.).

Conclusion. The obtained data reveal a pattern of associations consistent with the hypothesis implicating the gut microbiota and the gut-liver axis in the pathogenesis of HCV. Establishing causal relationships and assessing the functional significance of these associations requires further prospective and experimental studies.

Keywords: chronic hepatitis C, gut microbiota, cytotoxicity, cholestasis, correlation analysis, microbiome

■ ВВЕДЕНИЕ

Хронический вирусный гепатит С (ХГС) остается одной из ведущих причин цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы во всем мире [1]. Помимо прямого цитопатического действия вируса, важную роль в прогрессировании заболевания играют системные воспалительные и иммунные процессы. В последнее десятилетие центральное место в понимании этих процессов заняла концепция

кишечно-печеночной оси, согласно которой состояние кишечного микробиома напрямую влияет на гомеостаз печени [2].

Кишечная микробиота выполняет ряд важных функций, включая поддержание целостности кишечного барьера, модуляцию иммунного ответа и метаболизм желчных кислот. Ось кишечник – печень представляет собой тесную анатомическую и функциональную связь, при которой печень, получая до 75% крови через воротную вену, постоянно подвергается воздействию кишечных метаболитов, микробных продуктов и, в условиях патологии, бактериальных патогенов. У пациентов с хроническими поражениями печени увеличивается проницаемость стенки кишечника, что приводит к микробной транслокации в порталный кровоток [3, 4].

Несмотря на увеличение числа исследований, посвященных изучению микробиома при заболеваниях печени, данные о специфических бактериальных таксонах, ассоциированных с различными патогенетическими аспектами ХГС, остаются малоизученными. В частности, практически не обозначен вопрос о том, существуют ли различные микробные маркеры, ассоциированные с цитолитическим и холестатическим компонентами поражения печени. Подобная детализация необходима для понимания конкретных механизмов взаимодействия в системе кишечник – печень и поиска новых мишеней для терапевтических вмешательств.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Установить наличие корреляционных связей между характеристиками кишечной микробиоты и биохимическими маркерами повреждения печени у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено на базе центральной научно-исследовательской лаборатории учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет» и учреждения «Гомельская областная инфекционная клиническая больница». Работа выполнена с соблюдением этических норм и правил проведения медицинских исследований. Получено разрешение этического комитета учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет» (протокол № 5 от 19.09.2024).

В период с 2024 по 2025 г. сформирована группа из 124 пациентов с хронической HCV-инфекцией, из которых у 36 человек (30,3%) установлен диагноз цирроза печени HCV-этиологии.

Критерии включения: возраст пациентов старше 18 лет; установленный диагноз хронической HCV-инфекции; отсутствие противовирусного лечения или вирусологическая неудача в лечении хронической HCV-инфекции; отсутствие приема антибактериальных лекарственных средств или лекарственных средств, регулирующих микробиоценоз кишечника, в предыдущие 30 дней; согласие на участие в исследовании.

Критерии невключения: в исследование не включали пациентов с воспалительными и онкологическими заболеваниями кишечника, коинфекцией ВИЧ, вирусным микст-гепатитом, гепатоцеллюлярной карциномой, обструктивными заболеваниями желчного пузыря, декомпенсированными хроническими заболеваниями (не связанными с HCV).

Критерии исключения: все пациенты, включенные в исследование на первом этапе, продолжили участие в исследовании.

У всех пациентов, включенных в исследование, утром собирали образцы кала в стерильные контейнеры. Транспортировали образцы в лабораторию в термоконтейнере с поддерживаемой температурой от +2 до +5 °С. Полученные пробы замораживались и хранились в морозильной камере при температуре –80 °С до использования.

Состав микробиоты кишечника определяли методом секвенирования V3-V4 вариабельных участков гена 16S рРНК. Высокопроизводительное секвенирование проводилось с помощью генетического анализатора MiSeq (Illumina, США). Результаты 16S-секвенирования в виде FASTQ-файлов с набором фрагментов последовательностей ДНК и показателей качества каждого элемента последовательности подверглись последующей программной обработке для получения таблицы таксономических уровней и данных о количественном таксономическом составе для каждого образца. Назначение таксономических уровней и количественная оценка состава микробиоты выполнялись с помощью программы Kraken2 (база 6/5/2024) [5].

Статистическая обработка данных исследуемых групп проводилась с использованием пакетов MS Office Excel и Statistica 12.0. С помощью критерия Колмогорова – Смирнова оценивали нормальность распределения количественных показателей. Поскольку все описываемые переменные не подчинялись нормальному распределению, для последующей обработки данных использовали методы непараметрической статистики (тест Манна – Уитни, критерий χ^2 Пирсона). Значимость критериев считалась достоверной при $p < 0,05$. Количественные данные представлены в виде Me (Q25; Q75), качественные данные – в виде абсолютного и относительного значения – n (%) [6].

Обработка данных секвенирования проводилась в среде программирования R. Для оценки статистической значимости корреляций использовали непараметрический критерий Спирмена. Вследствие большого количества проводимых попарных сравнений для контроля ложноположительных результатов была применена поправка на множественное тестирование методом Бенджамини – Хохберга (False Discovery Rate, FDR). Для исключения статистических выбросов, которые могли бы исказить результаты корреляционного анализа, данные были проверены на наличие экстремальных значений. Критерием для исключения послужило превышение порога, равного $Q3 + 1,5 \times IQR$, где IQR – межквартильный размах.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Общая характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в табл. 1.

В корреляционный анализ включены следующие лабораторные показатели: АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТП и общий билирубин. Анализ ассоциаций проводили на уровне рода, оценивая корреляции между относительной представленностью бактериальных таксонов и лабораторными параметрами.

Корреляционный анализ выявил статистически значимые ассоциации между уровнем АЛТ и относительной численностью 24 бактериальных родов (рис. 1). Среди них 6 родов демонстрировали положительную корреляцию с уровнем АЛТ, а 18 – отрицательную. Наиболее сильные положительные ассоциации отмечены для



Таблица 1
Характеристика пациентов, включенных в исследование
Table 1
Characteristics of the patients included in the study

Критерий		Показатели (n=124)
Общая характеристика		
Возраст		49,0 (41,0; 55,0)
Мужчины/женщины		77 (62,1%) / 47 (37,9%)
Лабораторные показатели		
Степень фиброза METAVIR	0	40 (32,3%)
	1	18 (14,5%)
	2	18 (14,5%)
	3	11 (8,9%)
	4	37 (29,8%)
Генотип HCV	1	56 (45,2%)
	2	5 (4,0%)
	3	63 (50,8%)
Вирусная нагрузка, МЕ/мл	<800 000	70 (56,5%)
	>800 000	54 (43,5%)
Общий билирубин, мкмоль/л		15,60 (10,28; 20,65)
Аланинаминотрансфераза, МЕ/л		76,20 (38,65; 148,10)
Аспартатаминотрансфераза, МЕ/л		66,95 (38,83; 106,10)
Щелочная фосфатаза, МЕ/л		76,05 (62,78; 95,88)
Гамма-глутамилтрансфераза, МЕ/л		62,30 (31,75; 106,10)

родов *Rothia* ($r=0,223$, $p=0,015$), *Roseburia* ($r=0,231$, $p=0,012$) и *Lachnoanaerobaculum* ($r=0,229$, $p=0,01$). Наиболее выраженные обратные зависимости наблюдались для родов *Winogradskyella* ($r=-0,199$, $p=0,030$), *Providencia* ($r=-0,214$, $p=0,019$), *Caminicella* ($r=-0,198$, $p=0,031$), *Lactobacillus* ($r=-0,203$, $p=0,027$), *Oenococcus* ($r=-0,210$, $p=0,022$), *Desulforamulus* ($r=-0,192$, $p=0,037$), *Thomasclavelia* ($r=-0,269$, $p=0,003$), *Geosporobacter* ($r=-0,189$, $p=0,039$), *Dolosigranulum* ($r=-0,218$, $p=0,017$), *Lentibacillus* ($r=-0,250$, $p=0,006$), *Nocardia* ($r=-0,190$, $p=0,038$) и *Luteolibacter* ($r=-0,212$, $p=0,021$).

Анализ выявил статистически значимые корреляции между уровнем АСТ и относительной численностью ряда бактериальных родов (табл. 2). Прямые корреляции установлены с родами *Rothia*, *Subdoligranulum* и *Schaalia* и др., тогда как обратные зависимости отмечены для *Alistipes*, *Bacteroides*, *Tyzzerella* и *Caminicella* и др.

Статистически значимые положительные корреляции с уровнем ЩФ наблюдались для родов *Rothia* ($r=0,231$, $p=0,012$) и *Streptococcus* ($r=0,243$, $p=0,009$). Отрицательные корреляции были выявлены для ряда таксонов, включая *Megamonas* ($r=-0,187$, $p=0,046$), *Oenococcus* ($r=-0,218$, $p=0,019$), *Acidaminococcus* ($r=-0,194$, $p=0,038$), *Eggerthella* ($r=-0,189$, $p=0,043$), *Syntrophobotulus* ($r=-0,214$, $p=0,022$), *Megasphaera* ($r=-0,212$, $p=0,024$), *Defluviitalea* ($r=-0,260$, $p=0,005$) и *Helicovermis* ($r=-0,234$, $p=0,012$) и др.

Корреляционный анализ выявил ассоциации между уровнем общего билирубина и обилием специфических бактериальных родов. Положительные зависимости были установлены для *Borrelia*, *Pseudoprevotella*, *Coprothermobacter*, *Lactobacillus* и др., а отрицательные – для *Mediterraneibacter*, *Odoribacter*, *Amedibacterium* и др. (табл. 3).

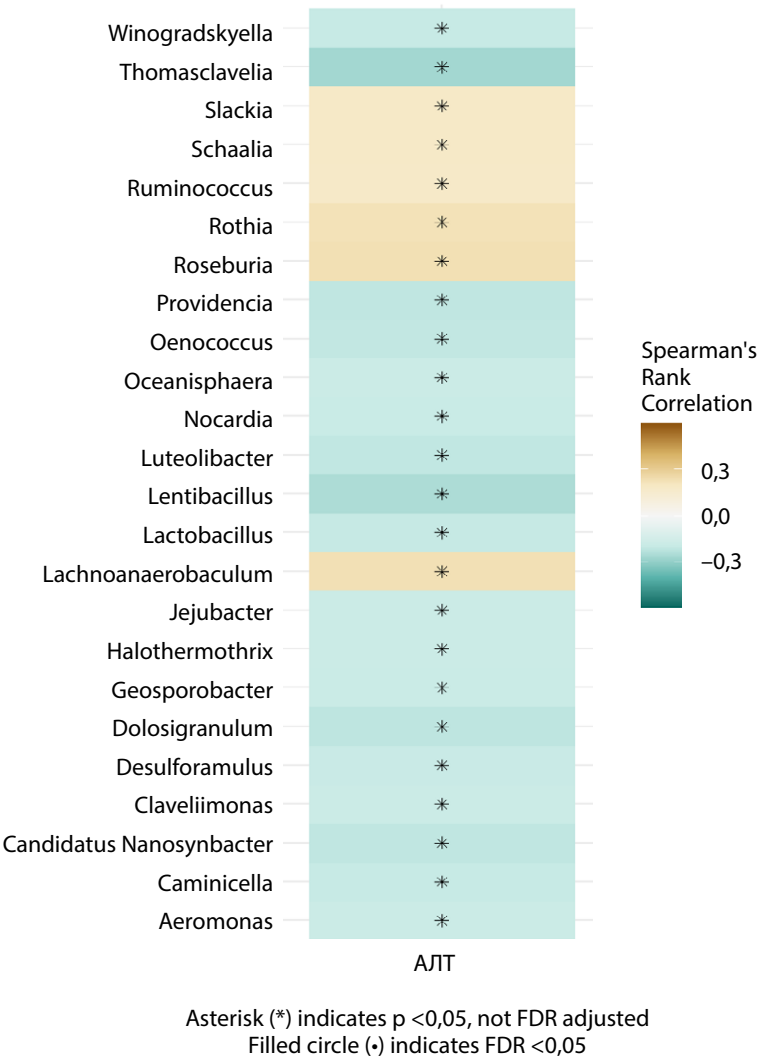


Рис. 1. Тепловая карта корреляций микробных таксонов с показателями АЛТ
Fig. 1. Heat map of correlations of microbial taxa with ALT indicators

Уровень ГГТП положительно коррелировал с обилием *Rothia* ($r=0,328$, $p=0,001$), *Gemella* ($r=0,289$, $p=0,004$), *Fructilactobacillus* ($r=0,251$, $p=0,010$), *Prevotella* ($r=0,214$, $p=0,028$) и др. Отрицательные корреляции наблюдались с *Intestinibacter* ($r=-0,214$, $p=0,028$), *Turicibacter* ($r=-0,209$, $p=0,032$), *Flintibacter* ($r=-0,248$, $p=0,012$), *Tyzzerella* ($r=-0,229$, $p=0,019$), *Akkermansia* ($r=-0,218$, $p=0,026$) и др. Полный список таксонов представлен на рис. 2.



Таблица 2
Корреляционный анализ ассоциаций между бактериальными таксонами и уровнем АСТ
Table 2
Correlation analysis of association between bacterial taxa and AST level

Таксон	r	p
Candidatus Symbiobacter	0,1853	0,0437
Rothia	0,3141	0,0005
Subdoligranulum	0,2034	0,0265
Sellimonas	-0,1877	0,0409
Schaalia	0,2052	0,0252
Alistipes	-0,2040	0,0260
Bacteroides	-0,2196	0,0164
Phocaeicola	-0,2150	0,0189
Caminicella	-0,1914	0,0370
Oenococcus	-0,1917	0,0368
Desulforamulus	-0,1884	0,0402
Maliibacterium	-0,2155	0,0186
Desulfotomaculum	-0,1881	0,0405
Tyzzereella	-0,2192	0,0166
Thomasclavelia	-0,2815	0,0019
Odoribacter	-0,1932	0,0353
Pyramidobacter	-0,1912	0,0373
Claveliimonas	-0,1946	0,0340
Geosporobacter	-0,1917	0,0368
Dolosigranulum	-0,2138	0,0195
Luteolibacter	-0,2543	0,0053

Таблица 3
Корреляционный анализ ассоциаций между бактериальными таксонами и уровнем билирубина
Table 3
Correlation analysis of association between bacterial taxa and bilirubin levels

Таксон	r	p
Delftia	0,2486	0,0082
Mediterraneibacter	-0,2284	0,0154
Pseudoprevotella	0,2016	0,0331
Coprothermobacter	0,2121	0,0248
Luteitalea	0,1914	0,0432
Lactobacillus	0,2639	0,0049
Lactocaseibacillus	0,2423	0,0101
Amedibacterium	-0,2326	0,0136
Heliorestis	0,2147	0,0230
Limosilactobacillus	0,1963	0,0381
Faecalibacillus	-0,2019	0,0327
Odoribacter	-0,2006	0,0340
Ligilactobacillus	0,2039	0,0311
Thermanaerosceptrum	0,1972	0,0372
Fannyhessea	-0,2023	0,0324
Candidatus Xianfuyuplasma	0,1886	0,0464
Alicyclobacillus	0,2443	0,0094
Stackebrandtia	0,1938	0,0406
Streptomyces	0,1924	0,0421
Borrelia	0,2097	0,0264

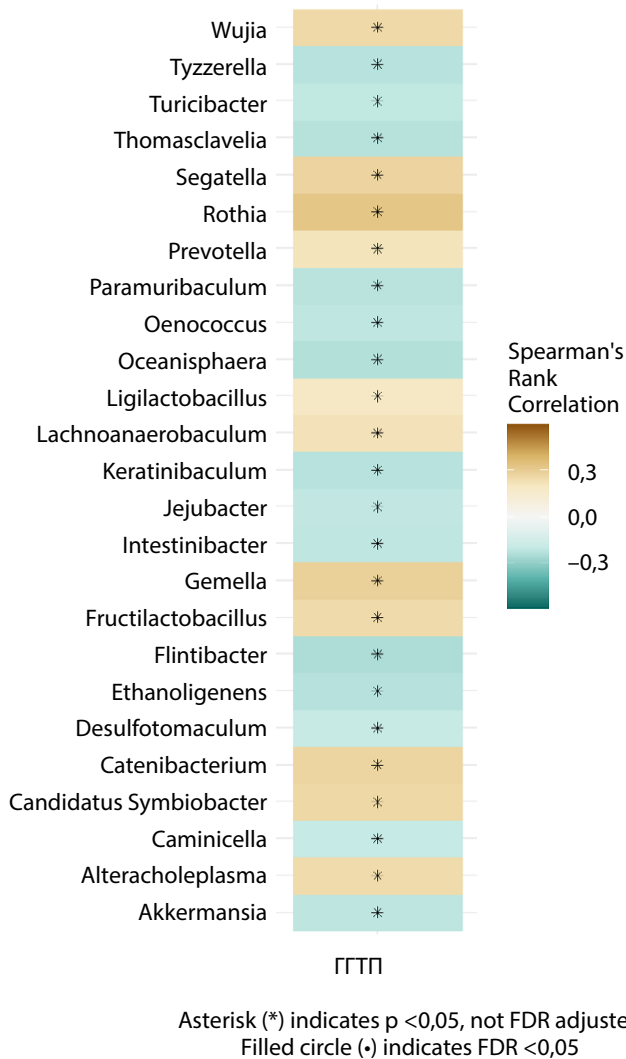


Рис. 2. Тепловая карта корреляций микробных таксонов с показателями ГГТП
Fig. 2. Heat map of correlations of microbial taxa with GGTP indicators

■ ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам проведенного исследования выявлены комплексы статистически значимых корреляций между биохимическими маркерами поражения печени и составом кишечной микробиоты у пациентов с ХГС. Полученная картина выявленных корреляций в целом согласуется с концепцией кишечно-печеночной оси и позволяет выдвинуть гипотезу о том, что цитолиз и холестаз могут сопровождаться уменьшением обилия некоторых комменсальных бактерий и увеличением представленности микроорганизмов, характерных для микробиоты ротоглотки.

Полученные данные демонстрируют, что активность патологического процесса в печени, оцениваемая по уровню АЛТ и АСТ, ассоциирована со значительными изменениями в микробиоте кишечника. Наблюдается преобладание обратных корреляций, что указывает на сопутствующее уменьшение обилия комменсальных родов *Dolosigranulum*, *Desulforamulus*, *Thomasclavelia*, *Geosporobacter* при повышении активности патологического процесса [7]. Увеличение обилия *Rothia* – типичного представителя микробиоты ротоглотки – интерпретируется в литературе как маркер нарушения барьерной функции кишечника и микробной транслокации [8]. Выявленные нами корреляции поддерживают актуальность этой гипотезы и в контексте ХГС. Также отслеживается корреляция *Rothia* с другими показателями (АСТ, ЩФ, ГТП). Достаточно неожиданные положительные корреляции «полезных» бутират-продуцентов (*Roseburia*, *Subdoligranulum*) с маркерами цитолиза требуют осторожной интерпретации и могут отражать компенсаторные изменения, функциональный сдвиг или влияние неучтенных факторов [9, 10].

Помимо ассоциаций с маркерами цитолиза, выявлены специфические корреляции с показателями холестаза. Положительные связи уровня ЩФ и ГТП с обилием *Streptococcus* и *Gemella*, являющихся комменсалами ротоглотки и оппортунистическими патогенами, согласуются с представлением о том, что микробная транслокация может быть значимым фактором в патогенезе ХГС. При холестазе, как и при цитолизе, уменьшается представленность протективных таксонов. Интересным наблюдением является обратная корреляция между уровнем ГТП и обилием *Akkermansia*, одного из ключевых родов, ответственных за поддержание целостности слизистого барьера кишечника [11].

Повышение уровня общего билирубина ассоциировано с уникальным набором редких и малоизученных таксонов: *Borrelia* (не путать с *Borrelia*, возбудителем болезни Лайма), *Coprothermobacter*, *Heliorestis*, *Mediterraneibacter* и др., что, возможно, связано со специфическими изменениями в метаболизме желчных кислот.

Проведенное исследование имеет следующие ограничения:

- отсутствие контрольной группы. Методологическим ограничением является отсутствие группы сравнения (здоровые лица или пациенты с невирусными заболеваниями печени). Это не позволяет определить, являются установленные изменения микробиоты специфичными для ХГС или же представляют собой общую реакцию на хроническое воспаление и повреждение печени любой этиологии;
- одноцентровой поперечный дизайн. Полученные данные демонстрируют наличие корреляционных связей и ассоциаций, но, имея только эти данные, невозможно сделать достоверные выводы о влиянии микробиоты кишечника непосредственно на прогрессирование ХГС. Для этого требуются длительные проспективные наблюдения;
- отсутствие оценки функциональной активности микробиоты. Примененный метод секвенирования гена 16S рРНК дает информацию о таксономическом разнообразии на уровне рода, но не позволяет судить о метаболической активности микробиоты кишечника.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, настоящее исследование описывает комплекс специфических ассоциаций между спектром биохимических маркеров повреждения печени

и составом кишечной микробиоты у пациентов с ХГС. Выявленные изменения характеризуются увеличением представленности бактерий ротоглотки (*Rothia*, *Streptococcus* и *Gemella*), уменьшением обилия ряда комменсальных и потенциально протективных бактериальных таксонов (таких как *Dolosigranulum*, *Thomasclavelia*, *Akkermansia* и др.), а также формированием уникального состава микробиоты при гипербилирубинемии (*Borrelia*, *Coprothermobacter* и др.). Выявленные корреляции формируют основу для гипотез о вовлеченности оси кишечник – печень в патогенез ХГС. Для проверки этих гипотез, установления причинности и оценки клинической значимости необходимы дальнейшие исследования.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Sallam M., Khalil R. Contemporary Insights into Hepatitis C Virus: A Comprehensive Review. *Microorganisms*. 2024;12:1035. doi: 10.3390/microorganisms12061035
2. Schwenger K.J., Clermont-Dejean N., Allard J.P. The role of the gut microbiome in chronic liver disease: the clinical evidence revised. *JHEP Rep*. 2019 Jul 31;1(3):214–226. doi: 10.1016/j.jhepr.2019.04.004
3. Stoma I.O. (2024) *Microbiome in medicine: a guide for doctors*. Moscow.
4. Smirne C., Crobu M.G., Landi I., et al. Chronic Hepatitis C Infection Treated with Direct-Acting Antiviral Agents and Occurrence/Recurrence of Hepatocellular Carcinoma: Does It Still Matter? *Viruses*. 2024 Dec 10;16(12):1899. doi: 10.3390/v16121899
5. Stoma I.O., Tseiko Z.A., Voropaev E.V., Kozorez E.I., Kovalev A.A., Osipkina O.V., Ziatkov A.A., Shaforost A.S. Features of the gut microbiota in patients with severe liver fibrosis and cirrhosis associated with chronic hepatitis C. *Journal Infectology*. 2026;18(1):62-73. (In Russ.) <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2026-18-1-62-73>
6. Stoma I., Tseiko Z., Voropaev E., et al. Hepatitis C Virus Genotype as a Factor Determining the Composition of Gut Microbiota: a Comparative Metagenomic Analysis. *Clinical infectology and parasitology*. 2026;15(1):110–123. doi: 10.34883/PI.2026.15.1.038
7. Salvadori M., Rosso G. Update on the gut microbiome in health and diseases. *World J Methodol*. 2024 Mar 20;14(1):89196. doi: 10.5662/wjm.v14.i1.89196
8. Oliveira I.M.F., Ng D.Y.K., van Baaren P., et al. Comparative genomics of *Rothia* species reveals diversity in novel biosynthetic gene clusters and ecological adaptation to different eukaryotic hosts and host niches. *Microb Genom*. 2022 Sep;8(9):mgen000854. doi: 10.1099/mgen.0.000854
9. Nie K., Ma K., Luo W., et al. Roseburia intestinalis: A Beneficial Gut Organism from the Discoveries in Genus and Species. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021 Nov 22;11:757718. doi: 10.3389/fcimb.2021.757718
10. Lin H., Guo Q., Ran Y., et al. Multiomics Study Reveals Enterococcus and Subdoligranulum Are Beneficial to Necrotizing Enterocolitis. *Front Microbiol*. 2021 Nov 18;12:752102. doi: 10.3389/fmicb.2021.752102
11. Luo Y., Lan C., Li H., et al. Rational consideration of Akkermansia muciniphila targeting intestinal health: advantages and challenges. *NPJ Biofilms Microbiomes*. 2022 Oct 17;8(1):81. doi: 10.1038/s41522-022-00338-4

КОГДА НАСТИГЛА **ДИАРЕЯ**, РЕШАЙ ПРОБЛЕМУ КОМПЛЕКСНО!

- 1 ПОМОГАЕТ
остановить диарею
- 2 ВЫВОДИТ
бактерии и вирусы из кишечника
- 3 ВОССТАНАВЛИВАЕТ
слизистую кишечника



MAYOLY
Taking your care to heart

смекта®

ЛЕЧЕНИЕ ОСТРОЙ ДИАРЕИ У ВЗРОСЛЫХ
И ДЕТЕЙ СТАРШЕ 2 ЛЕТ (В ДОПОЛНЕНИЕ
К ОРАЛЬНОЙ РЕГИДРАЦИИ)

РЕКЛАМА. ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ.
ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ПРОЧТИТЕ ИНСТРУКЦИЮ
И ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ С ВРАЧОМ.

Имеются противопоказания и нежелательные реакции. Не рекомендуется применять при беременности и в период кормления грудью. Производитель: Боф ур Ипсен Индастри. Франция.



<https://doi.org/10.34883/PI.2026.15.3.027>
УДК [616.98:578.823.91]-036.8(476-25)



Мамчиц Л.П.¹, Тумаш О.Л.¹ ✉, Кузьминская Е.В.²

¹ Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Беларусь

² Гомельский городской центр гигиены и эпидемиологии, Гомель, Беларусь

Актуальные вопросы заболеваемости ротавирусной инфекцией населения г. Гомеля

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования, редактирование, сбор материала, обработка, написание текста – Мамчиц Л.П., Тумаш О.Л.; сбор материала, составление аналитических таблиц – Кузьминская Е.В.

Благодарность: выражаем благодарность главному государственному санитарному врачу г. Гомеля Рубану Николаю Максимовичу за предоставление пространства для исследования.

Подана: 02.03.2026

Принята: 31.08.2026

Контакты: tumash_ox@mail.ru

Резюме

Цель. Изучение клинико-эпидемиологических особенностей РВИ у населения г. Гомеля для оценки динамики эпидемического процесса и обоснования адекватных профилактических мероприятий.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ экстренных извещений ГУ «Гомельский городской центр гигиены и эпидемиологии» и данных медицинских карт УЗ «Гомельская областная инфекционная клиническая больница» с диагнозом «РВИ» за период 2014–2025 гг.

Результаты. Удельный вес РВИ в структуре заболеваемости ОКИ за 2014–2025 гг. колеблется в пределах 7,8–24,4% (среднегодовой показатель 22,2 на 100 тыс. населения) и имеет тенденцию к росту с темпом прироста 25,6%. Для эпидемического процесса РВИ на территории г. Гомеля характерно чередование периодов спада и подъема длительностью 3–4 года и четко выраженная зимне-весенняя сезонность (подъем заболеваемости – декабрь – май). РВИ затрагивает все возрастные группы с наибольшим вовлечением детей (94,8% случаев) и преобладанием в эпидемическом процессе детей 0–3 лет (64,3%) (р-уровень <0,0001). За исследуемый период 87,45% детей проходили стационарное лечение. Наиболее часто на стационарном лечении находились дети в возрасте до 1 года – 42,0% от всех случаев. У детей в клинической картине преобладали: острое начало, гастроэнтерит с явлениями обезвоживания 2-й ст. (90,5% случаев) (р-уровень <0,0001), рвота – у 15,29% детей (чаще у детей 3–6 лет – 54,0% случаев с частотой до 5 раз в сутки у 54,28% детей), катаральный синдром – у 39,8% детей. Длительность диареи составила 5,0 (4,0; 6,0) дня. Сочетанная РВИ и бактериальная инфекция была выявлена у 28,9% детей, атопический дерматит – у 13,6% детей. Наибольшая длительность госпитализации у детей в возрасте до 1 года, с атопическим дерматитом, сочетанной РВИ и бактериальной инфекцией (р-уровень <0,05). Все случаи осложненного течения РВИ регистрировались у детей до 3 лет.

Выводы. Группой риска по возникновению РВИ являются дети до 3 лет. Основными клиническими проявлениями РВИ у детей становятся лихорадка, диарея, обезвоживание 2-й ст., рвота и катаральный синдром. Возраст ребенка с РВИ до 1 года, наличие атопического дерматита, сочетанной РВИ и бактериальной инфекции являются факторами, увеличивающими длительность госпитализации. Внедрение вакцинации против РВИ в национальный календарь прививок позволит значительно уменьшить число случаев РВИ и госпитализаций.

Ключевые слова: ротавирусная инфекция, клинико-эпидемиологические особенности, вакцинация

Mamchyts L.¹, Tumash O. ¹, Kuzminskaya K.²

¹ Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

² Gomel City Center for Hygiene and Epidemiology, Gomel, Belarus

Current Issues of Rotavirus Infection in the Population of Gomel

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: study concept and design, editing, material collection, processing, text writing – Mamchyts L.; study concept and design, editing, processing, writing – Tumash O.; collection of material, compilation of analytical tables – Kuzminskaya K.

Gratitude: we express our gratitude to the Chief State Sanitary Doctor of Gomel, Ruban Nikolai Maksimovich, for providing space for research.

Submitted: 02.03.2026

Accepted: 31.08.2026

Contacts: tumash_ox@mail.ru

Abstract

Purpose. To study the clinical and epidemiological characteristics of RVI in the population of the Gomel to assess the dynamics of the epidemic process and justify adequate preventive measures.

Materials and methods. A retrospective analysis of emergency notifications f058/at the State Institution "Gomel City Center for Hygiene and Epidemiology" and data from the medical record of an inpatient at the Gomel Regional Infectious Diseases Clinical Hospital with a diagnosis of "RVI" for the period from 2014 to 2025 was carried out.

Results. The proportion of RVI in the structure of the incidence of CSR in the region for the period 2014–2025 ranges from 7.8% to 24.4% (the average long-term indicator is 22.2 per 100 thousand of the population) and tends to increase with an increase rate of 25.6%. The epidemic process of RVI on the territory of Gomel is characterized by cyclicity (alternating periods of decline and rise lasting 3–4 years) and a pronounced winter-spring seasonality (rise in incidence in December – May). Risk groups are children (94.8% of cases), of which children from 0 to 3 years old (64.3%) (p-level <0.0001). During the study period, 87.45% of children were hospitalized for RVI. Children aged 0 to 1 year are more often hospitalized – 42.0% of all hospitalizations. The most characteristic clinical symptoms: acute onset of the disease, gastroenteritis with dehydration (90.5% of cases) (p-level <0.0001), vomiting (more often in children from 3 to 6 years old – 54.0% of cases with a frequency of 1

to 5 times a day in 54.28% of children), catarrhal syndrome in 39.8% of children. The average duration of diarrhea was 5.0 (4.0; 6.0) days. Combined RVI and bacterial infection were detected in 28.9% of children, atopic dermatitis in 13.6% of children. In children under 1 year of age, the duration of hospitalization is longer than in children of other age groups and is 8.0 (6.0; 10.0) and 5.0 (3.0; 6.0) days, respectively (p -level < 0.05). All cases of complicated RVI were recorded in children under 3 years of age.

Conclusion. RVI is currently an urgent health issue. The risk group for the incidence of RVI is children under the age of 3 years. The main clinical manifestations of RVI in children are fever, diarrhea and dehydration of the 2nd degree, vomiting and catarrhal syndrome. The presence of atopic dermatitis, combined RVI + bacterial infection in a child with RVI are factors that prolong the duration of hospitalization. The introduction of RVI vaccination in the national vaccination calendar will significantly reduce the number of RVI cases and hospitalizations.

Keywords: rotavirus infection, clinical and epidemiological features, vaccination

■ ВВЕДЕНИЕ

В структуре заболеваемости острыми кишечными инфекциями в последние годы происходят изменения в сторону увеличения удельного веса острых кишечных инфекций вирусной этиологии. По данным ВОЗ, 27% (23–33%) всех случаев острых кишечных инфекций (ОКИ) приходится на ротавирусную инфекцию (РВИ) [1]. В 2023 г. в мире у детей было зарегистрировано около 200 тыс. летальных исходов, ассоциированных с РВИ, с уровнем смертности 86 на 100 тыс. населения [2]. РВИ является основной причиной тяжелого гастроэнтерита у детей младше 5 лет. Показатель заболеваемости РВИ отличается в зависимости от региона: в странах с низким доходом населения первичное заражение детей младше 5 лет ротавирусом наблюдается в возрасте от 6 до 9 месяцев (80% случаев приходится на детей до 1 года), в странах с высоким уровнем дохода населения процент первичного заражения детей в первый год жизни составляет 65% [3]. В Испании ежегодная заболеваемость РВИ составляла от 15,4 до 19,5 случая на 1000 детей в возрасте до 5 лет и 20 случаев на 1000 детей в возрасте до 3 лет [4]. В регионе Восточного Средиземноморья ежегодные показатели заболеваемости РВИ колеблются от 0 до 112 случаев на 100 тыс. населения при среднем показателе смертности 39 на 10 тыс. населения в год [5]. В Беларуси в период 1994–2019 гг. заболеваемость РВИ варьировалась от 4,24 в 1994 г. до 66,17 на 100 тыс. населения в 2017 г. В стационары республики по поводу РВИ госпитализируется около 90% пациентов от всех зарегистрированных случаев этого заболевания [6].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение клинико-эпидемиологических особенностей РВИ у населения г. Гомеля для оценки динамики эпидемического процесса и обоснования адекватных профилактических мероприятий.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Был проведен ретроспективный анализ экстренных извещений ф058/у ГУ «Гомельский городской центр гигиены и эпидемиологии» и данные медицинской

карты стационарного пациента УЗ «Гомельская областная инфекционная клиническая больница» с диагнозом «РВИ» за период с 2014 по 2025 г.

Наличие антигенов ротавируса в образцах кала устанавливалось методом ИФА (R-Biopharm RIDASCREEN, Германия). Статистическая обработка результатов выполнена с помощью программы WinPEpi 2016 и Statistica Soft 11.0.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Случаи заболевания РВИ регистрируются на территории г. Гомеля ежегодно, их удельный вес в структуре заболеваемости ОКИ за период с 2014 по 2025 г. колеблется в пределах 7,8–24,4%. Суммарно за данный период был зарегистрирован 1371 случай РВИ. Среднемноголетний показатель заболеваемости РВИ в г. Гомеле за период 2014–2025 гг. составил 22,2 на 100 тыс. населения. По данным табл. 1, интенсивный показатель заболеваемости РВИ за последние 11 лет колеблется от 5,95 на 100 тыс. населения в 2021 г. до 58,2 на 100 тыс. населения в 2025 г.

Согласно результатам анализа динамики заболеваемости РВИ, представленной на рис. 1, за период наблюдения отмечается тенденция к росту удельного веса случаев РВИ с темпом прироста 25,6%. Минимальный прогнозируемый уровень заболеваемости на 2025 г. составлял 33,27 на 100 тыс. населения, максимальный – 38,51 на 100 тыс. населения. За 2025 г. реальный уровень заболеваемости составил 58,27 на 100 тыс. населения, что значительно превышает максимальный прогнозируемый показатель. Данный рост можно объяснить введением в 2023 г. новых санитарных норм и правил, расширивших показания для лабораторного обследования пациентов с кишечной инфекцией.

Для эпидемического процесса РВИ на территории г. Гомеля характерно наличие цикличности (чередование периодов спада и подъема), что отражено на рис. 2.

Таблица 1
Заболеваемость острыми кишечными инфекциями населения г. Гомеля за 2014–2025 гг.
Table 1
Incidence of acute intestinal infections among the population of Gomel for 2014–2025

Год	Первичные диагнозы ОКИ	Подтвержденные диагнозы (абс./%)	ОКИ вирусной этиологии (абс./%)	Ротавирусный энтерит (абс./%)	Показатель заболеваемости ротавирусным энтеритом на 100 тыс. населения	Госпитализировано заболевших РВИ (абс./%)
2014	3825	809/21%	56/8,4%	55/8,2%	9,77	40/72%
2015	3856	1109/28,7%	103/12%	101/11,6%	19,35	90/89%
2016	3998	1104/27,6%	50/6,9%	45/6,2%	8,5	39/86%
2017	3867	1064/27,5%	107/13,3%	48/5,9%	8,97	41/85%
2018	3975	1210/30,4%	69/7,8%	51/5,7%	9,5	43/84%
2019	4383	1142/26%	111/12%	99/11%	18,48	91/92%
2020	1839	420/13%	53/20%	53/19,6%	9,87	53/100%
2021	2255	509/22,5%	41/11%	30/7,8%	5,95	24/80%
2022	3174	949/29,9%	244/28%	210/24,4%	41,35	194/92%
2023	4213	1347/32%	251/21%	212/17,8%	42,2	196/92%
2024	3537	1242/35%	402/37%	175/15,9%	34,9	158/90%
2025	3290	1478/45%	524/39%	292/23%	58,2	243/83,7%

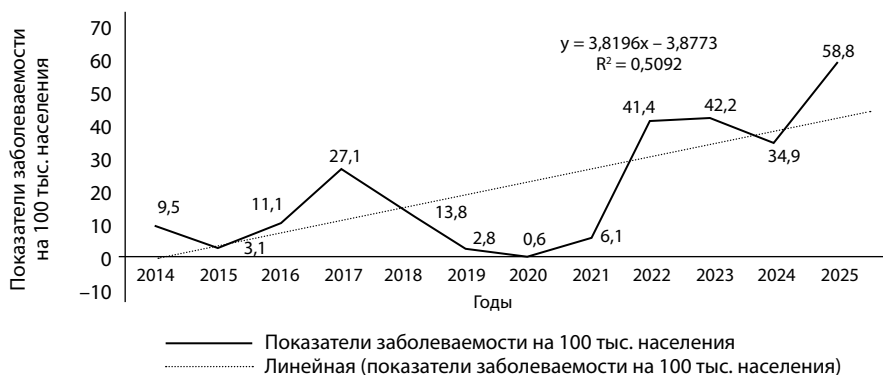


Рис. 1. Многолетняя динамика заболеваемости РВИ в г. Гомеле за период с 2014 по 2025 г.
Fig. 1. Long-term dynamics of RVI incidence for the period from 2014 to 2025 in Gomel

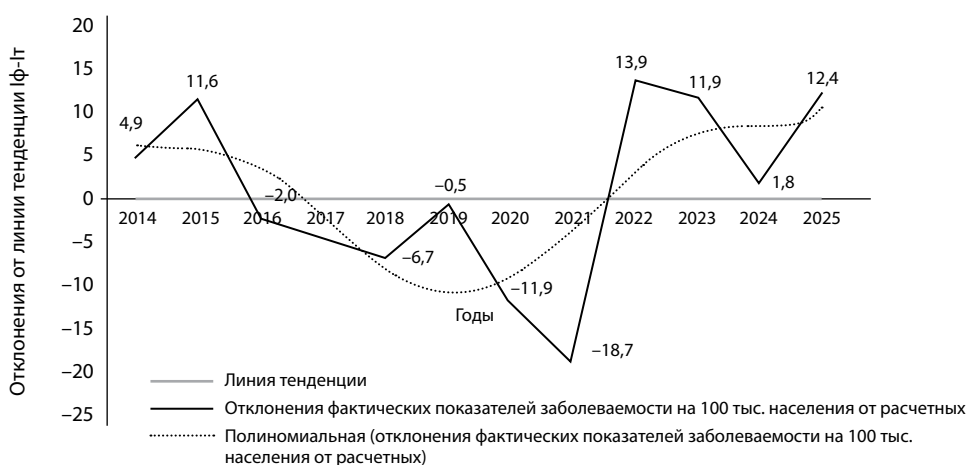


Рис. 2. Цикличность заболеваемости РВИ за 2014–2025 гг.
Fig. 2. Cyclicity of RVI incidence for 2014–2025

Так, в период 2016–2022 гг. отмечался низкий уровень заболеваемости РВИ, а в 2014–2015 гг. и 2022–2025 гг. – высокий уровень заболеваемости. Однако судить об истинной длительности периодов не представляется возможным из-за наличия в исследовании периода пандемии COVID-19, когда регистрировалось общее уменьшение количества ОКИ.

По данным заболеваемости РВИ, представленным на рис. 3, для РВИ характерна четко выраженная зимне-весенняя сезонность – подъем заболеваемости в период с декабря по май.

Согласно данным, представленным в табл. 2, РВИ затрагивает все возрастные группы с наибольшим вовлечением детей, на долю которых приходится 94,8% случаев РВИ с преобладанием в эпидемическом процессе детей в возрасте от 0 до 3 лет (64,3% случаев) (p -уровень $<0,0001$). Минимальное количество случаев РВИ было выявлено у детей старше 7 лет (13,8% случаев). В структуре детей в возрасте

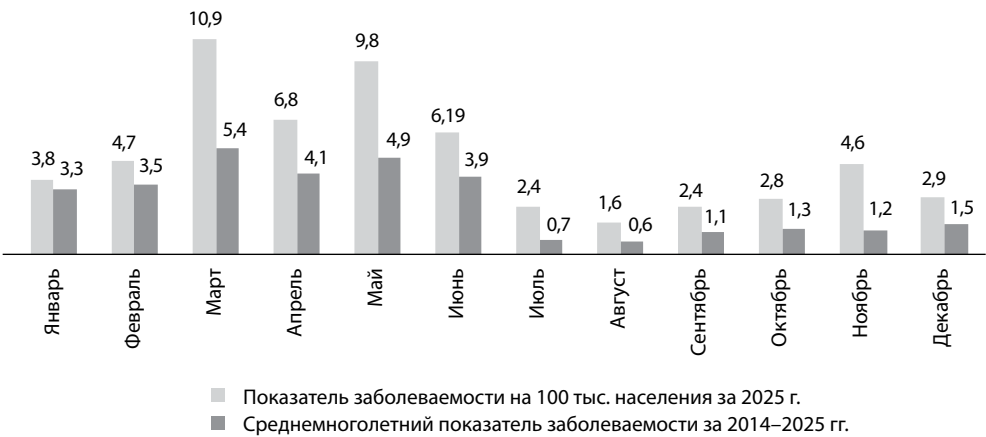


Рис. 3. Круглогодичная динамика заболеваемости РВИ населения г. Гомеля
Fig. 3. The year-round dynamics of the incidence of RVV in the city of Gomel

0–3 года с РВИ преобладают дети из организованных коллективов, в группе детей 3–6 лет – неорганизованные дети. Можно предположить, что дети, посещающие ДДУ, имеют первый контакт с РВИ в более раннем возрасте, чем дети из неорганизованных коллективов.

За данный период 87,45% детей проходили стационарное лечение по поводу РВИ. Можно предположить, что к врачу попадет только «верхушка айсберга» (дети, которые имеют среднетяжелое и тяжелое течение), а большинство случаев РВИ не диагностируется или проходит под другими рубриками МКБ-10. Наиболее часто на стационарном лечении находились дети в возрасте от 0 до 1 года – 42,0% от всех случаев госпитализаций, 33,0% среди госпитализированных детей были дети

Таблица 2
Заболеваемость РВИ населения г. Гомеля по контингентам за 2021–2025 гг.
Table 2
Incidence of RVI in the population of Gomel by contingent for 2021–2025

Контингенты	Абс. число / удельный вес от общего числа случаев за 2014–2025 гг.	Среднеголетний показатель заболеваемости на 100 тыс. контингента (за 2021–2025 гг.)	Показатель заболеваемости на 100 тыс. контингента за 2025 г.
Взрослые (18 лет и старше)	71 (5,2%)	5,1	5,7
Школьники (7–17 лет)	188 (13,8%)	22,8	41,05
Дети 0–3 лет неорганизованные	882 (64,3%)	655,1	811,7
Дети 0–3 лет организованные		1259,5	2560,3
Дети 3–6 лет организованные	230 (16,7%)	124,8	139,8
Дети 3–6 лет неорганизованные		800,9	1108,4



в возрасте от 1 года до 3 лет, 19,0% детей в возрасте от 3 до 6 лет, с 6 до 10 лет – 5% и старше 10 лет – 2,0% случаев.

У детей с РВИ в клинической картине преобладало острое начало заболевания. Основные клинические симптомы представлены в табл. 3. Большинство детей были госпитализированы в первые трое суток болезни, только около 14,0% детей госпитализированы позже 3-го дня болезни. Наиболее часто (90,5% случаев) РВИ протекала в виде гастроэнтерита (р-уровень $<0,001$) и с явлениями обезвоживания. В 356 (77,7%) случаях дети при госпитализации имели 2-ю степень обезвоживания, тяжелую степень – 10,8% детей (р-уровень $<0,001$).

Частота стула более 5 раз в сутки отмечалась у 352 детей (74,67% случаев), у 19% детей в стуле регистрировались патологические примеси в виде слизи. У 15,29% детей была рвота, при этом у 54,28% детей рвота была до 5 раз, у 45,71% детей – более 5 раз, причем наиболее часто рвота отмечалась у детей в возрасте от 3 до 6 лет – 54,0% и от 1 года до 3 лет – 34,0% случаев, реже всего – у детей до 1 года, 3,0% случаев (р-уровень $<0,05$). Катаральный синдром был выявлен у 164 (39,0%) детей, чаще всего катаральный синдром регистрировался у детей в возрасте от 3 до 6 лет – 54,0% случаев, реже всего – у детей старше 6 лет, 9% случаев. При этом дети с катаральным синдромом дольше находились на стационарном лечении по сравнению с детьми без катарального синдрома, соответственно 8,0 (4,5; 9,5) дня и 5,0 (3,0; 6,0) дня (р-уровень $<0,01$). Все случаи осложненного течения РВИ регистрировались у детей младше 3 лет. Нормализация температуры тела и стула у 84,3% детей происходила в первые четверо суток от момента госпитализации. Длительность диареи в среднем составила 5,0 (4,0; 6,0) дня. Сочетанная РВИ и бактериальная инфекция была выявлена у 28,9% детей, атопический дерматит – у 13,6% детей.

Длительность госпитализации детей с РВИ составила в среднем 5,0 дня (3,0; 6,0). У детей в возрасте до 12 месяцев с РВИ длительность госпитализации была дольше, чем у детей других возрастных групп, и составляла 8,0 (6,0; 10,0) дня (р-уровень $<0,05$). Длительность госпитализации детей с РВИ в зависимости от возраста представлена

Таблица 3

Клинические проявления ротавирусной инфекции у госпитализированных детей

Table 3

Clinical manifestations of rotavirus infection in hospitalized children

Диагностические критерии		% (n)
Рвота	Отсутствует	84,71% (415)
	1–4 раза в сутки	8,29% (38)
	5–10 раз в сутки	6,98% (32)
Диарея	Отсутствует	0
	1–4 раза в сутки	23,14% (106)
	5–10 раз в сутки	74,67% (352)
Лихорадка, °С	37,0–37,5	17,24% (79)
	37,6–38,5	62,22% (285)
	Выше 38,5	20,52% (94)
Обезвоживание (классификация ВОЗ)	1-я ст.	11,5% (52)
	2-я ст.	77,7% (356)
	3-я ст.	10,8% (50)

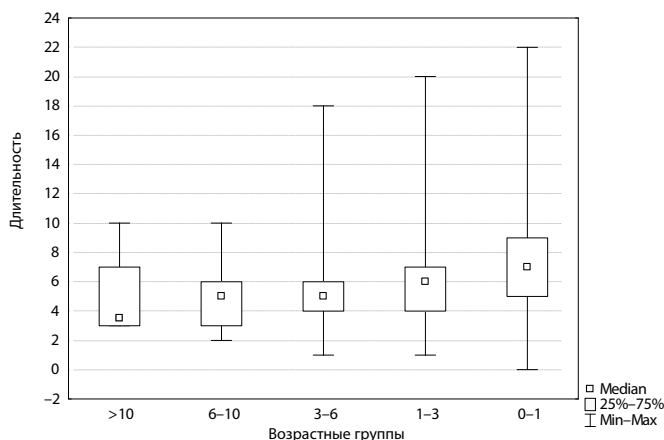


Рис. 4. Длительность госпитализации детей с РВИ по возрастным группам
Fig. 4. Duration of hospitalization of children with ARVI by age groups

на рис. 4. Наличие у ребенка атопического дерматита, сочетанной РВИ и бактериальной инфекции является фактором, влияющим на длительность госпитализации. Длительность госпитализации детей с РВИ и атопическим дерматитом составляет 6,0 (5,0; 8,0) дня (p -уровень $<0,001$), с РВИ и бактериальной инфекцией – 8,0 (6,0; 11,0) дня (p -уровень $<0,001$).

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Заболеваемость РВИ в регионах, где не проводится специфическая вакцинация, значительно превышает уровни заболеваемости другими видами вирусных кишечных инфекций и составляет 85,4% от всех случаев кишечных инфекций вирусной этиологии. Вследствие высокой контагиозности РВИ присуща групповая (вспышечная) форма эпидемического процесса, особенно среди детского населения. Диарея, вызванная РВИ, была причиной смерти детей в возрасте младше 5 лет до начала использования вакцинации и составляла 527 тыс. случаев в год [7]. После внедрения вакцинации количество смертей уменьшилось до 215 тыс. случаев в год [7, 8].

В настоящее время единственным эффективным методом снижения заболеваемости РВИ является вакцинопрофилактика. В 2009 г. ВОЗ рекомендовала ввести вакцинацию против РВИ в календари профилактических прививок всех стран, особенно в странах с высокой детской смертностью [9]. К концу 2023 г. вакцинация против ротавируса была введена в 123 странах, в настоящее время ВОЗ оценивает охват вакцинацией в 55,0%. На сегодня доступны 4 аттенуированные пероральные ротавирусные вакцины: Rotarix (Glaxo SmithKline Biologics, Rixensart, Бельгия), RotaTaq (Merck & Co., США), Rotavac (Bharat Biotech, Индия) и Rotasiil (Serum Institute of India Pvt. Ltd., Индия) [10].

Вакцинация против РВИ уменьшает количество госпитализаций, связанных с РВИ, в течение 2–3 лет после ее введения в календарь. Кроме того, наблюдалось уменьшение обращений за медицинской помощью по причинам ОКИ другой этиологии:



на 19% по сравнению с посещениями отделений неотложной помощи и на 12% по амбулаторным визитам [11, 12]. В США до введения вакцинации ежегодно регистрировалось 2,7 млн случаев диареи, и 95% случаев из них приходилось на детей младше 5 лет. После введения вакцинации было предотвращено 280 тыс. госпитализаций, 62 тыс. тяжелых случаев [10, 12]. В Африке после введения вакцинации отмечается уменьшение госпитализаций на 40% в группе детей до 5 лет [14]. В странах Европы отмечено уменьшение случаев госпитализации по поводу РВИ на 65–84% [15]. В США эффективность вакцинации составила 68–75% и 100% при тяжелых формах, в Австрии, Финляндии и Бельгии уровень госпитализаций снизился на 49–92%, госпитализаций и смертности по любой причине ОКИ – на 17–55 и 22–50% соответственно [16]. В странах Латинской Америки и Карибского бассейна после внедрения вакцинации против РВИ число госпитализаций уменьшилось на 64% [17]. Данные об эффективности вакцинации против РВИ по регионам в зависимости от вакцины представлены в табл. 4.

В ходе исследований, сравнивающих эффективность этих вакцин, статистически значимой разницы не было выявлено. Вакцинация против РВИ не только напрямую защищает вакцинированных детей, но и способствует формированию коллективного иммунитета, что, в свою очередь, защищает непривитых детей и взрослых [13].

Экономическая эффективность программ иммунизации против РВИ. В исследовании, проведенном в США, было установлено, что после начала программы вакцинации против РВИ в 2006 г. наблюдается значительное снижение нагрузки на систему здравоохранения. С 2011 по 2015 г. благодаря вакцинации было предотвращено около 118 тыс. госпитализаций, 86 тыс. обращений в отделения неотложной помощи и 460 тыс. амбулаторных визитов. Наибольшая экономия расходов государства была достигнута за счет сокращения числа госпитализаций и амбулаторных визитов [11, 19]. В исследовании, проведенном в Норвегии, была оценена экономическая эффективность программы вакцинации против РВИ. Результаты показали значительное снижение нагрузки на систему здравоохранения в течение первых 5 лет от начала вакцинации. Количество госпитализаций по поводу РВИ уменьшилось на 73%, амбулаторных консультаций – на 70%, а посещений на дому – на 64%. Наибольшее снижение наблюдалось среди детей в возрасте 1–2 лет. В течение первых

Таблица 4
Эффективность вакцинации против РВИ по регионам в зависимости от вакцины [18]
Table 4
The effectiveness of RVI vaccination by region, depending on the vaccine [18]

Вакцина	Регион	Эффективность, % (95% ДИ)
Rotarix	Европа	96 (90–99)
	Латинская Америка	85 (72–92)
	Африка	62 (44–73)
Rotateq	Европа	98 (88–100)
	Африка	64 (40–79)
	Азия	51 (13–73)
Rotavac	Азия	54 937–70)
Rotasiil	Африка	67 (50–78)
	Азия	36 (12–54)

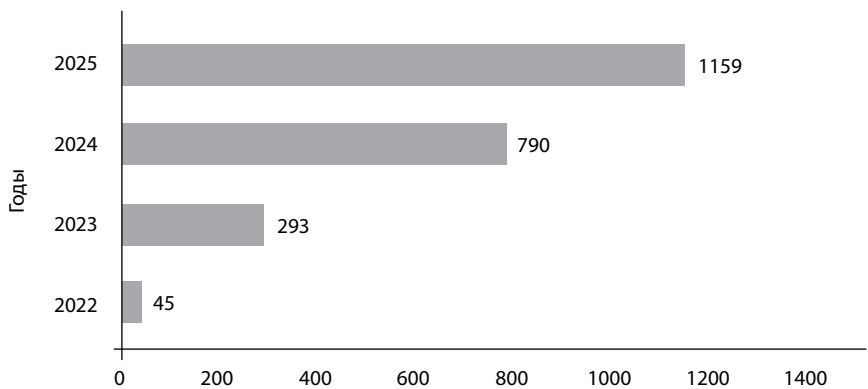


Рис. 5. Количество привитых против РВИ в Гомельской области за 2022–2025 гг.
Fig. 5. The number of people vaccinated against RVR in the Gomel region in 2022–2025

5 лет после внедрения вакцинации расходы на здравоохранение сократились на 72%, причем основное снижение расходов произошло за счет уменьшения затрат на стационарное лечение. Также было отмечено сокращение на 61% количества дней, которое требовалось родителям для ухода за детьми [20].

В настоящее время в Беларуси вакцинация против РВИ не входит в Национальный календарь профилактических прививок, вакцинация проводится на платной основе, что не позволяет обеспечить охват профилактическими прививками в соответствии с рекомендуемыми показателями, создать достаточный популяционный иммунитет среди детского населения и объясняет высокий уровень заболеваемости с вовлечением в эпидемический процесс детей.

С 2022 г. прививки против РВИ в стране проводятся вакциной «Рота-V-Эйд» на платной основе. Число желающих вакцинироваться против РВИ значительно возросло за последние 4 года, что говорит об активной и эффективной работе педиатрической службы совместно с эпидемиологами по повышению приверженности родителей к вакцинации детского населения. Динамика охвата вакцинацией представлена на рис. 5. В связи с тем, что вакцинация пока не входит в Национальный календарь прививок, а проводится только на платной основе, говорить о создании популяционного иммунитета рано.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время РВИ остается актуальной проблемой здравоохранения. Группой риска по возникновению РВИ являются дети в возрасте до 3 лет. Основными клиническими проявлениями РВИ у детей становятся лихорадка, диарея и обезвоживание 2-й ст. Наличие у ребенка с РВИ атопического дерматита, сочетанной РВИ и бактериальной инфекции является фактором, увеличивающим длительность госпитализации.

Внедрение вакцинации против ротавируса в национальные календари прививок позволило многим странам значительно сократить число тяжелых случаев РВИ

и снизить детскую смертность от этой инфекции. Необходимо рассмотреть вопрос о более широком внедрении вакцинации против РВИ в Республике Беларусь.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Trotsenko O.E., Sapega E.Y., Butakova L.V., et al. Preliminary results of the analysis of the epidemiological effectiveness of rotavirus infection vaccination in a number of subjects of the Far Eastern Federal District. *Dal'nevostochnyy zhurnal infektsionnoy patologii*. 2025;(50):15–24. (In Russ.) doi: 10.62963/2073-2899-2025-50-15-24
2. Estes M.K., Greenberg H.B. (2013) Rotaviruses. In: Knipe D.M., Howley P.M. (eds). *Fields Virology*. 6th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health / Lippincott Williams & Wilkins. Pp. 1347–1401.
3. Tate J.E., Burton A.H., Boschi-Pinto C., et al. Global, regional, and national estimates of rotavirus mortality in children <5 years of age, 2000–2008. *Lancet Infect Dis*. 2012;12(2):136–41.
4. Díez-Domingo J., Garcés-Sánchez M., Giménez-Sánchez F., et al. What have we learnt about rotavirus in Spain in the last 10 years? *An Pediatr (Engl Ed)*. 2019;91(3):166–179. doi: 10.1016/j.anpedi.2019.01.024
5. Omatola C.A., Alaniran A.O. Rotaviruses: From Pathogenesis to Disease Control-A Critical Review. *Viruses*. 2022;14(5):875. doi: 10.3390/v14050875
6. Badura S., Öztürk S., Pereira P., et al. Systematic review of the rotavirus infection burden in the WHO-EMRO region. *Hum Vaccin Immunother*. 2019;15(11):2754–2768.
7. Troeger C., Khalil I.A., Rao P.C., et al. Rotavirus Vaccination and the Global Burden of Rotavirus Diarrhea among Children Younger Than 5 Years. *JAMA Pediatr*. 2018;172(10):958–965.
8. Chissaque A., Bauhofer A.F.L., Cossa-Moiane I., et al. Rotavirus A infection in pre- and post-vaccine period: Risk factors, genotypes distribution by vaccination status and age of children in Nampula Province, Northern Mozambique (2015–2019). *PLoS One*. 2021;16(8):e0255720. doi: 10.1371/journal.pone.0255720
9. Vetter V., Gardner R.C., Debrus S., et al. Established and new rotavirus vaccines: a comprehensive review for healthcare professionals. *Hum Vaccin Immunother*. 2022;18(1):1870395. doi: 10.1080/21645515.2020.1870395
10. Bukhantsova E.S., Kovalev O.B., Shamsheva O.V., et al. Epidemiological and clinical significance of rotavirus infection during the vaccination period. *Children infections*. 2024;23(4):46–53. (In Russ.) doi: 10.22627/2072-8107-2024-23-4-46-53
11. Bondarev V.P., Shevtsov V.A., Indikova I.N., et al. Rotavirus epidemiology and vaccination tactics. *BIOPreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment*. 2019;19(2):81–87. (In Russ.) doi: 10.30895/2221-996X-2019-19-2-81-87
12. Pindyck T., Tate J.E., Parashar U.D. A decade of experience with rotavirus vaccination in the United States – vaccine uptake, effectiveness, and impact. *Expert Rev Vaccines*. 2018;17(7):593–606. doi: 10.1080/14760584.2018.1489724
13. Mphahlele M.J., Groome M.J., Page N.A., et al. A decade of rotavirus vaccination in Africa – Saving lives and changing the face of diarrhoeal diseases: Report of the 12th African Rotavirus Symposium. *Vaccine*. 2021;39(17):2319–2324.
14. Karafillakis E., Hassounah S., Atchison C. Effectiveness and impact of rotavirus vaccines in Europe, 2006–2014. *Vaccine*. 2015;33(18):2097–107. doi: 10.1016/j.vaccine.2015.03.016
15. Namazova-Baranova L.S., Fedoseenko M.V., Vishneva E.A., et al. Vaccination against rotavirus infection: 10-year global experience of successful use. *Current Pediatrics*. 2017;16(4):273–285. (In Russ.) doi: 10.15690/vsp.v16i4.1773
16. Chavers T., De Oliveira L.H., Parashar U.D., et al. Post-licensure experience with rotavirus vaccination in Latin America and the Caribbean: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Vaccines*. 2018;17(11):1037–1051. doi: 10.1080/14760584.2018.1541409
17. Soares-Weiser K., Bergman H., Henschke N., et al. Vaccines for preventing rotavirus diarrhoea: Vaccines in use. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;3(3):CD008521.
18. Newall A.T., Leong R.N., Reyes J.F., et al. Rotavirus Vaccination Likely to Be Cost Saving to Society in the United States. *Clin Infect Dis*. 2021;73(8):1424–1430. doi: 10.1093/cid/ciab442
19. Hansen Edwards C., de Blasio B.F., Salamanca B.V., et al. Re-evaluation of the cost-effectiveness and effects of childhood rotavirus vaccination in Norway. *PLoS One*. 2017;12(8):e0183306. doi: 10.1371/journal.pone.0183306



Строгая Н.В. ✉, Батын Г.М., Ластовка И.Н.

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Миокардит у подростка с генерализованной парвовирусной инфекцией В19 с летальным исходом: клинический случай

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Строгая Н.В. – концепция и дизайн исследования, сбор материала, обработка, написание текста, редактирование; Батын Г.М. – концепция и дизайн исследования, написание текста, редактирование; Ластовка И.Н. – сбор материала, обработка, написание текста, редактирование.

Подана: 03.03.2026

Принята: 31.08.2026

Контакты: nata931994@gmail.com

Резюме

Миокардит, ассоциированный с парвовирусом В19, чаще развивается у детей 3–6 лет, протекает остро с тахикардией, тахипноэ и риском развития синдрома полиорганной недостаточности (СПОН). Описан редкий случай не диагностированного при жизни острого миокардита у 15-летнего мальчика, поступившего на 3-и сутки от начала заболевания с лихорадкой ($>40^{\circ}\text{C}$) и СПОН на фоне генерализованной вирусно-бактериальной инфекции. За время периода болезни жалоб на кардиальные симптомы не было. При поступлении состояние пациента тяжелое, обусловленное острой печеночной недостаточностью, острой дыхательной недостаточностью и острым повреждением почек. Число сердечных сокращений составило 138 в мин., артериальное давление – 101/50 мм рт. ст. По результатам лабораторного исследования отмечено повышение предсердного натрийуретического пептида (NT-proBNP) до 40 587 нг/мл, тропонина I – до 0,61 нг/мл и СРБ – до 125 мг/л. Компьютерная томография органов грудной клетки выявила интерстициальные изменения в легких и наличие плеврального выпота, на электрокардиографии выявлены тахикардия, изменения нижнебоковой стенки левого желудочка. Отмечена сохранная фракция выброса (67%) по данным эхокардиографического исследования. На 7-е сутки течение заболевания осложнилось развитием септического шока, что привело к летальному исходу на 9-е сутки от начала заболевания. Прижизненно была выявлена ДНК парвовируса В19 в крови в количестве 512 копий и посмертно в миокарде, печени, легких. Отсутствие очевидных кардиальных симптомов и развития ранней дисфункции левого желудочка затруднило постановку диагноза миокардита, что предполагает необходимость повышения настороженности врачей в отношении кардиотропной парвовирусной инфекции В19 и требует обязательного обследования пациента для диагностики миокардита.

Ключевые слова: парвовирусная инфекция В19, миокардит, сердечная недостаточность, предсердный натрийуретический пептид, эхокардиография, кардиомегалия

Strohaya N. ✉, Batsian G., Lastauka I.
Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Myocarditis Caused by Parvovirus B19 in a Teenager with an Acute Course and Fatal Outcome: A Clinical Case

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Strohaya N. – concept and design of the study, collection of materials, processing, writing of the text, editing; Batsian G. – concept and design of the study, writing of the text, editing; Lastauka I. – collection of materials, processing, writing of the text, editing.

Submitted: 03.03.2026

Accepted: 31.08.2026

Contacts: nata931994@gmail.com

Abstract

Myocarditis associated with parvovirus B19 is more often acute in children aged 3–6 years with tachycardia, tachypnea and the risk of developing multiple organ failure syndrome (SPD). A rare case of subacute course is described in a 15-year-old boy who was admitted on the 3rd day after the onset of the disease with fever ($>40^{\circ}\text{C}$) and acute respiratory viral infections on the background of generalized viral and bacterial infection. There were no complaints of cardiac symptoms during the period of illness. Upon admission, the patient's condition is severe, heart rate is up to 138/min, blood pressure is within 101/50 mmHg, diuresis is 1.85 ml/kg/h. Laboratory results showed an increase in atrial natriuretic peptide (NT-proBNP) to 40,587 ng/ml, troponin I to 0.61 ng/ml, and CRP to 125 mg/l. Computer tomography of the chest organs revealed pulmonary edema and pleural effusion, electrocardiography revealed tachycardia, changes in the lower lateral wall of the left ventricle. A preserved ejection fraction (67%) was noted according to the echocardiographic study. On the 7th day, the course of the disease was complicated by the development of septic shock, which led to death on the 9th day after the onset of the disease. DNA of parvovirus B19 was detected in the myocardium, liver, and lungs during lifetime and postmortem examination. The case is atypical in terms of the patient's age and the absence of early left ventricular dysfunction, which underscores the need for a molecular genetic study for parvovirus infection B19.

Keywords: parvovirus infection B19, myocarditis, heart failure, atrial natriuretic peptide, echocardiography, cardiomegaly

■ ВВЕДЕНИЕ

Острый миокардит является опасным для жизни заболеванием у детей, наиболее распространенной причиной развития которого становится вирусная инфекция [1]. На сегодня доказана связь различных вирусов с развитием миокардита, при этом парвовирус B19 имеет самую высокую частоту встречаемости (около 40%), что обусловлено экспрессией Р-антигена кардиомиоцитами. Кроме того, недавно установлена способность вируса реплицироваться в клетках эндотелия коронарных сосудов [2]. Как следствие репликации вируса развивается спазм коронарных

артерий, ишемия миокарда и нарушение функции сердечно-сосудистой системы в целом. У детей миокардит, вызванный парвовирусом В19, в основном характеризуется транзиторным нарушением сердечной деятельности и способностью к полному восстановлению. Редкие случаи выраженных нарушений функции левого желудочка с формированием тяжелой декомпенсированной сердечной недостаточности заканчиваются летальным исходом [3]. В то же время имеются сообщения о выздоровлении детей с декомпенсированными миокардитами после длительной комплексной терапии (экстракорпоральная мембранная оксигенация, диуретики, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, иммуносупрессивные препараты, глюкокортикостероиды) [4].

В настоящее время известно, что парвовирусная В19-инфекция клинически может протекать в виде васкулита, гломерулонефрита, гепатита, менингита, энцефалита, вызывать тромбоцитопению, нейтропению. Обнаружена связь инфекции с идиопатической тромбоцитопенической пурпурой, IgA-васкулитом, гемофагоцитарным синдромом. Кроме того, описаны случаи периферической нейропатии (плечевой плексит, парезы двигательных черепных нервов), которые обусловлены парвовирусной инфекцией В19 [5, 6]. Для подросткового возраста характерно более легкое течение парвовирусной инфекции, часто с развитием суставного синдрома. Артропатии у детей наблюдаются достаточно редко (только 8–10% случаев), возникают на фоне сыпи либо после ее исчезновения, но могут быть основным клиническим проявлением инфекции. Характерно симметричное поражение мелких суставов рук и ног (голеностопные, межфаланговые и пястно-фаланговые); коленные или тазобедренные суставы в патологический процесс вовлекаются редко. В области поражения отмечается отечность, болезненность, которая может затруднять активные движения, возможна локальная гипертермия. Течение артропатий при парвовирусной инфекции доброкачественное, продолжительность воспалительного процесса обычно не превышает 2–3 недели. Возможно затяжное течение без деструкции и дегенеративных изменений суставов [7].

Миокардит, вызванный парвовирусом В19, не всегда может протекать с явными клиническими проявлениями в дебюте заболевания, что затрудняет своевременную диагностику. По данным мировой литературы, медианный возраст пациентов с острым миокардитом составляет 3–6 лет, из клинических проявлений преобладают тахикардия (в 69% случаев), тахипноэ (66%), лихорадка (38%) с развитием дисфункции левого желудочка или без него [6, 7].

Парвовирус В19 был обнаружен в 1970 году с помощью электронной микроскопии, но его связь с развитием инфекционного заболевания у человека, в том числе инфекционной эритемы, была установлена позже. Распространенность парвовируса В19 повсеместная: случаи инфекции наблюдаются в США, Европе, в странах Южной Америки, Африки и Азии. Впервые возбудитель инфекции был классифицирован как Erythrovirus в 1995 году, что связано с его тропностью к предшественникам эритроцитов в селезенке и красном костном мозге, на поверхности которых имеется Р-антиген – мембранный рецептор, который облегчает проникновение вируса внутрь клетки. В дальнейшем была доказана его экспрессия на поверхности зрелых эритроцитов, мегакариоцитов, гранулоцитов, эндотелиальных и гладкомышечных клеток сосудов, гепатоцитов и других клеток. В настоящее время известно, что у лиц с генетически детерминированной недостаточностью Р-рецепторов парвовирусная инфекция не развивается [5, 8].

Парвовирус В19 представляет собой небольшой вирус с одноцепочечной ДНК, не имеющий оболочки, и является единственным известным патогеном человека из семейства Parvoviridae [5]. Инфекция передается контактным и капельным путями. Основные пути передачи – воздушно-капельный, контактно-бытовой, гемоконтактный, трансплацентарный (от матери к плоду во время беременности и прохождения через родовые пути) и трансплантационный (при трансплантации органов и тканей). Источником инфекции являются вирусоносители либо больной человек. Пациент наиболее заразен в фазе активной репликации вируса (за 48 часов от появления клинических симптомов заболевания и до возникновения сыпи). Для парвовирусной инфекции характерна весенне-зимняя сезонность с подъемами заболеваемости каждые 3–5 лет. Чаще отмечаются спорадические случаи заболевания, реже – вспышки.

Клинический спектр инфекции, вызванной парвовирусом В19, варьируется от легких вирусных заболеваний, включая инфекционную эритему (пятное заболевание), до тяжелых осложнений, таких как преходящий апластический криз и водянка плода [9]. Парвовирус В19 был идентифицирован как причина миокардита и дилатационной кардиомиопатии. Хотя патогенетические механизмы острого миокардита остаются не до конца изученными, предполагается, что повреждение, опосредованное иммунным ответом, играет важную роль в развитии воспаления сердечной мышцы. У детей миокардит, ассоциированный с парвовирусной инфекцией, в некоторых случаях может характеризоваться молниеносным течением с быстрым развитием тяжелой сердечной недостаточности и кардиогенного шока, требующего усиленной фармакологической терапии или механической поддержки кровообращения [9, 10].

В крови ДНК парвовируса В19 определяется в высоких концентрациях на первой неделе заболевания и быстро исчезает с появлением специфических IgM (примерно на 10–14-е сутки после инфицирования), которые циркулируют в течение 3–4 месяцев и более. Антитела IgG обнаруживаются через 5–7 дней после появления IgM, высокоавидные IgG обеспечивают пожизненный иммунитет к инфекции. Низкий уровень ДНК-вируса (ниже 100 МЕ/мл) может определяться в сыворотке крови иммунокомпетентных лиц в течение 1–3 лет после перенесенной острой парвовирусной инфекции [11, 12]. При дефектах иммунной системы и недостаточном количестве нейтрализующих антител в редких случаях возможно формирование персистирующей и хронической парвовирусной инфекции. Маркером персистирующей инфекции является наличие в крови специфических IgG к вирусному протеину через 6 недель после инфицирования. При хронической инфекции отмечается постоянная виремия, наличие вирусной ДНК в клетках костного мозга, а также может наблюдаться длительное тяжелое угнетение всех трех ростков кроветворения [10].

Репликация парвовируса В19 сопровождается лизисом инфицированных клеток и приводит к незначительному снижению продукции эритроцитов и уровня гемоглобина в течение 7–10 суток заболевания, что не влияет на самочувствие пациента. В ряде случаев возможны субфебрильная лихорадка, слабость, головная боль, насморк, першение в горле, миалгии, слабо выраженная ретикулоцитоз-, лимфоцитоз-, нейтро- и тромбоцитопения. Появление в крови специфических IgM к вирусному протеину VP2 и IgG к вирусному белку VP1 способствует элиминации парвовируса В19 из организма [12].

Таким образом, в большинстве случаев заболевание протекает в бессимптомной или стертой форме и практически не диагностируется. Это подтверждается данными эпидемиологических исследований: 40–60% населения серопозитивны уже к 30 годам и до 90% лиц старше 60 лет имеют антитела к парвовирусу В19 при отсутствии клинических проявлений заболевания в анамнезе [13].

Специфической этиотропной терапии парвовирусной инфекции не существует. Проводится посиндромная терапия в зависимости от клинической формы заболевания, что включает назначение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), глюкокортикостероидов, трансфузию эритроцитной массы и т. д. При поражении нервной системы, развитии кардита, гепатита показано введение внутривенного человеческого иммуноглобулина.

Широкая распространенность парвовируса В19 в популяции, различные клинические проявления, отсутствие специфической этиотропной терапии определяют актуальность изучения этой инфекции.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Описать случай острого течения миокардита, ассоциированного с парвовирусом В19, протекавшего под маской генерализованной вирусно-бактериальной инфекции.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Были проанализированы данные медицинской карты стационарного пациента, лабораторных и инструментальных исследований. Описание клинического случая оформлено в соответствии с рекомендациями CARE (case report – описание клинических случаев) [14].

■ КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Мальчик, 15 лет. Поступил в отделение анестезиологии и реанимации № 1 в учреждение здравоохранения «Городская детская инфекционная клиническая больница» на 3-и сутки болезни в крайне тяжелом состоянии со СПОН, развившимся на фоне генерализованной вирусно-бактериальной инфекции. Заболевание началось остро с повышения температуры выше 40,2 °С без других клинических проявлений. Жалоб на одышку, боли в области груди или сердца, учащенное сердцебиение не предъявлял, потери сознания не отмечены. Первые двое суток заболевания получал амбулаторное лечение НПВП с жаропонижающей целью, на 3-и сутки к лечению был добавлен антибактериальный препарат – амоксициллин / клавулановая кислота. За двое суток пациент принял около 10 г парацетамола. К концу второго дня заболевания родителями было отмечено появление желтушности кожных покровов, на следующий день иктеричность усилилась.

Состояние пациента при поступлении было расценено как тяжелое, обусловленное СПОН, развившимся на фоне генерализованной вирусно-бактериальной инфекции. На момент осмотра ребенка температура тела была 39,4 °С. В сознании, вялый (14 баллов по шкале комы Глазго), ориентирован в пространстве, времени и собственной личности. При поступлении предъявлял жалобы на боль в горле, повышение температуры тела и общую слабость. Менингеальные симптомы отрицательные,

грубой очаговой неврологической симптоматики нет. Зрачки средней величины, равновеликие, фотореакция хорошая, склеры желтые. Кожный покров иктеричный, отмечается петехиальная сыпь на передней поверхности грудной клетки, видимой кровоточивости нет. Тургор тканей снижен. Слизистые сухие, зев гиперемирован, отмечается слизистое отделяемое из носовых ходов, частый влажный кашель. Дыхание спонтанное, аускультативно проводится во все отделы грудной клетки, хрипы не выслушиваются. Участвия вспомогательной мускулатуры в акте дыхания не отмечается. Частота дыхания – 24 в минуту. Отмечается умеренная кислородозависимость, сатурация (SpO_2) на атмосферном воздухе составила 90%, при дополнительной подаче кислорода потоком 2 л/мин SpO_2 95%. Гемодинамика стабильная, ритм синусовый, частота сердечных сокращений (ЧСС) – 138 в минуту, тоны сердца громкие, ритмичные, центральная и периферическая пульсация удовлетворительная, симптом бледного пятна около 3 с, артериальное давление – 101/50 мм рт. ст. Конечности теплые. Аппетит снижен. Живот мягкий, не вздут, доступен глубокой пальпации. Печень у края реберной дуги, селезенка не пальпируется. Перистальтика кишечника вялая. Стула не было. Мочится по мочевому катетеру, моча темно-желтая, почасовой диурез 1,85 мл/кг/ч.

По результатам осмотра на момент поступления был выставлен предварительный диагноз: генерализованная вирусно-бактериальная инфекция неуточненная. СПОН: острый гепатит (токсического генеза?), острое почечное повреждение, дыхательная недостаточность 1-й степени, тромбоцитопения, лейкопения. Острый тонзиллит. Был составлен план дальнейшего обследования и лечения ребенка.

Динамика изменений воспалительных и сердечных маркеров представлена в табл. 1.

Высокие значения NT-proBNP выявлены уже на 3-и сутки заболевания, что указывало на повреждение миокарда и начальные признаки развития недостаточности кровообращения. На 5-е сутки все сердечные маркеры резко увеличились, что сопровождалось выраженными клиническими проявлениями острой сердечной недостаточности и потребовало кардиотонической поддержки. Стоит отметить, что рутинное измерение NT-proBNP и СРБ предпочтительнее, чем тропонина, для стратификации риска в случаях гемодинамически стабильного миокардита [15].

Таблица 1
Динамика показателей воспалительного процесса
Table 1
Dynamics of inflammatory process indicators

Показатели	Референсные значения	3-и сутки	5-е сутки	7-е сутки
Сердечные маркеры				
NT-proBNP, нг/мл	0–300	40587		
СК-MB, нг/мл	0–7	3	7,68	
Тропонин I, нг/мл	0–0,03	0,02	0,61	
Миоглобин, нг/мл	0–70	66,36	350	
Показатели воспалительного процесса				
СОЭ, мм/ч	3–10	10	6	3
СРБ, мг/л	<5	125,45	197	213,81
РСТ, нг/мл	0–0,05	22,06	190,3	238,64

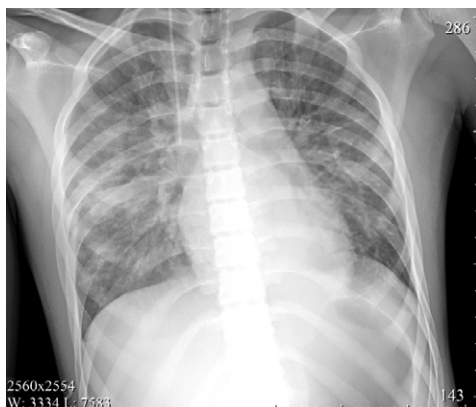


Рис. 1. Рентгенография органов грудной клетки пациента
Fig. 1. Chest X-ray of the patient

Пациент обследован на ВИЧ, ВЭБ, ЦМВ, ЭВИ, парвовирус В19, респираторную группу вирусов (грипп, SARS-CoV-2, РС-вирус), были взяты посевы на стерильность крови и мочи. В крови выявлена ДНК парвовируса В19 в количестве 512 копий, прочие бактериологические и вирусологические исследования были отрицательные.

Было проведено рентгенологическое исследование органов грудной клетки (ОГК), где было выявлено неравномерное снижение пневматизации легочной ткани в медиальных зонах с обеих сторон за счет обогащения легочного рисунка и реакции межуточной ткани (рис. 1).

На 4-е сутки заболевания выполнена компьютерная томография ОГК, на которой было выявлено диффузное утолщение междолькового интерстиция, в обоих легких определялись многочисленные, местами сливные участки уплотнения паренхимы по типу матового стекла. Корни расширены за счет сосудистого компонента (увеличен калибр легочных сосудов) и увеличенных лимфоузлов. Сердце нормальных размеров, патологического количества жидкости в полости перикарда не определялось (рис. 2).

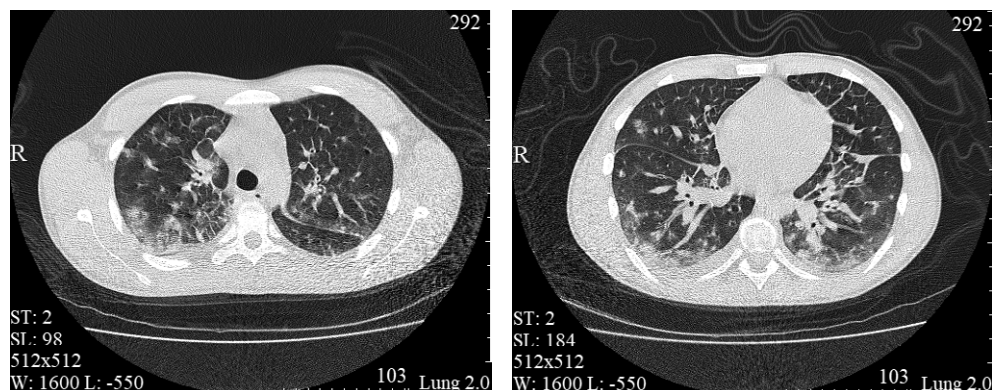


Рис. 2. Изображения компьютерной томографии органов грудной клетки пациента
Fig. 2. Computed tomography images of the patient's chest

По заключению: КТ-признаки отека легких. Двусторонний плевральный выпот. Внутригрудная лимфаденопатия (реактивного характера).

По данным КТ (наличие отека легких и гидроторакса) можно сделать предположение о развитии дисфункции левого желудочка (ЛЖ) вследствие острого миокардита, хотя ЭхоКГ, проведенная на 4-е сутки болезни, не выявила выраженного поражения миокарда (фракция выброса 67%, клапанный аппарат не изменен, систолическое артериальное давление в легочной артерии 32 мм рт. ст., минимальная диастолическая сепарация листков перикарда), а на 7-е сутки уже отмечалась дилатация полости левого желудочка (УКДО 78 мл/м²) с сохраненной сократительной функцией на фоне кардиотонической поддержки и использования диуретиков.

По данным ЭКГ у пациента выявлена выраженная синусовая тахикардия с ЧСС 130 в мин. и изменения в миокарде нижнебоковой стенки ЛЖ. Отмечены ЭКГ-признаки гипертрофии (перегрузки) ЛЖ.

Однако по результатам регистрации ЭКГ у пациента не было выявлено изменений со стороны вольтажа, изменения амплитуды и ширины зубцов, длительности интервалов, что не исключает течение воспалительного процесса в миокарде, так как нарушение электрофизиологических свойств миокарда может возникать позже [16].

Следует отметить, что по литературным данным настоятельно рекомендуется проведение ЭКГ у подростков с подозрением на острый миокардит, который не имеет клинических признаков либо проявляется типичной или атипичной болью в груди (имитируя инфаркт миокарда у взрослых) или впервые возникшими нарушениями ритма. В литературе чаще всего обсуждаются изменения сегмента ST, которые помогают идентифицировать острый миокардит, имитирующий острый коронарный синдром. Фрагментация желудочкового комплекса (fQRS) ранее была описана при различных заболеваниях сердца, таких как ишемическая, врожденная и аритмогенная кардиомиопатия, при которых она также играет прогностическую роль [16]. Считается, что эта электрокардиографическая особенность – проявление локального замедления электропроводности по всему миокарду вследствие структурных изменений. Интересно, что сохранение fQRS также в значительной степени коррелировало с признаками продолжающегося заболевания при биопсии, подтверждая патофизиологическую связь между гистологическими и электрическими изменениями в этой конкретной модели структурного заболевания. В случае подтверждения на более крупных образцах fQRS может быть использован в качестве простого клинического инструмента у постели пациента для подтверждения первоначального подозрения на острый миокардит и для прогнозирования гистологической персистенции заболевания, которая была признана неблагоприятным прогностическим фактором.

В динамике ребенок продолжал температурить выше 38 °C, на 5-е сутки появились клинические признаки поражения миокарда в виде глухости сердечных тонов, нарастания тахикардии до 150 в мин. Усугубились проявления респираторного дистресс-синдрома, что сопровождалось усилением кашля, учащением ЧД до 40 в мин., появлением влажных мелкопузырчатых хрипов по всем легочным полям и увеличением кислородозависимости (SpO₂ 89% на фоне подачи дополнительного кислорода потоком 7 л/мин). Появились выраженные признаки геморрагического синдрома (кровотечение из носовых ходов). Вследствие ухудшения общего состояния ребенок был переведен на ИВЛ.

Таблица 2
Сравнение клинического случая парвовирусной инфекции В19 с опубликованными аналогичными случаями [18–20]
Table 2
Comparison of a clinical case of parvovirus В19 infection with published similar cases [18–20]

Аспект	Данный клинический случай	Обзоры литературы / серии публикаций клинических случаев
Клинические проявления	Лихорадка в дебюте заболевания, тахикардия, приглушенность сердечных тонов, без типичной экзантемы и артралгий	Тахикардия, тахипноэ, лихорадка, экзантема, иные клинические проявления парвовирусной инфекции В19
Лабораторные и инструментальные данные	Повышение NT-proBNP, тропонина I, ПЦР крови ДНК ПВИ В19+ (512 коп/мл), неспецифические изменения на ЭКГ и ЭхоКГ, гистологически инфильтрация/некроз миокарда, кардиомегалия	Повышение сердечных маркеров, ПЦР/серология в крови/эндомиокарде, изменения на ЭКГ и ЭхоКГ, МРТ сердца, гистологические изменения

По результатам лабораторного и инструментального обследования был выставлен клинический диагноз: генерализованная вирусно-бактериальная (парвовирус В19 ДНК+ в крови) неуточненная инфекция: двусторонняя полисегментарная пневмония, двусторонний плеврит, гепатит (+лекарственно-индуцированный), острый тонзиллофарингит. Септический шок. СПОН: ДН 3-й ст., НК 2а, ДВС-синдром, ОПП, гастроинтестинальная недостаточность. Носовое кровотечение. Анасарка. Полисерозиты. Анемия смешанной этиологии.

В связи с крайне тяжелым состоянием с учетом далеко зашедшего СПОН пациент был консультирован по вопросу перевода на экстракорпоральную мембранную оксигенацию, от которой решили воздержаться. Прогрессивно состояние пациента ухудшалось за счет усугубления проявлений СПОН, ДВС-синдрома, что привело к летальному исходу на 9-е сутки от момента начала заболевания (табл. 2).

По результатам патологоанатомического исследования ДНК парвовируса В19 обнаружена в сердце, печени, селезенке и легких. Отмечены очаговая круглоклеточная инфильтрация, ишемия, миоцитоллиз, некроз кардиомиоцитов, что указывает на наличие миокардита, а также кардиомегалия (масса сердца у пациента 342 г при норме 272 г). При патологоанатомическом исследовании выявлены признаки острого повреждения печени, наиболее вероятно обусловленные основным заболеванием [17]. Но нельзя исключить сочетание вирусного поражения печени и токсического действия больших доз парацетамола.

По данным проанализированных литературных источников, повышение NT-proBNP в начале заболевания следует рассматривать как проявление некроза кардиомиоцитов [6, 20].

■ **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Представленный клинический случай подтверждает трудности диагностики острого миокардита с отсутствием явных клинических проявлений и дисфункции левого желудочка в дебюте заболевания на фоне СПОН с поражением печени, легких, почек, желудочно-кишечного тракта, что предполагает необходимость повышения настороженности врачей в отношении кардиотропной парвовирусной инфекции В19 и требует обязательного обследования пациента для диагностики миокардита.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Poeta M., Moracas C., Calò Carducci F.I., et al. Outbreak of paediatric myocarditis associated with parvovirus B19 infection in Italy, January to October 2024. *Euro Surveill.* 2024 Nov;29(48):2400746. DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2024.29.48.2400746
2. Söderlund-Venermo M., Hokynar K., Nieminen J., et al. Persistence of human parvovirus B19 in human tissues. *Pathol Biol (Paris)*. 2002 Jun;50(5):307–16. DOI: 10.1016/s0369-8114(02)00307-3
3. Keramari S., Poutoglidis A., Chatzis S., et al. Parvovirus B19-Associated Myocarditis: A Literature Review of Pediatric Cases. *Cureus*. 2022 Jan 30;14(1):e21726. DOI: 10.7759/cureus.21726
4. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D., et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur. Heart J.* 2016;37:2129–2200. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw128
5. Qiu J., Söderlund-Venermo M., Young N.S. Human Parvoviruses. *Clin Microbiol Rev.* 2017 Jan;30(1):43–113. DOI: 10.1128/CMR.00040-16
6. Veronese G., Colombo G., Garascia A., et al. Parvovirus B19-associated myocarditis in children: A systematic review of clinical features, management and outcomes. *Eur J Clin Invest.* 2025;55:e70102. DOI: 10.1111/eci.70102
7. Oğuz F., Akdeniz C., Ünüvar E., et al. Parvovirus B19 in the acute arthropathies and juvenile rheumatoid arthritis. *J Paediatr Child Health.* 2002 Aug;38(4):358–62. DOI: 10.1046/j.1440-1754.2002.00789.x
8. Escher F., Modrow S., Sabi T., et al. Parvovirus B19 profiles in patients presenting with acute myocarditis and chronic dilated cardiomyopathy. *Med. Sci. Monit.* 2008;14:CR589–CR597.
9. Brown K.E., Hibbs J.R., Gallinella G., et al. Resistance to parvovirus B19 infection due to lack of virus receptor (erythrocyte P antigen). *N Engl J Med.* 1994 Apr 28;330(17):1192–6. DOI: 10.1056/NEJM199404283301704
10. Kishore J., Kishore D. Clinical impact & pathogenic mechanisms of human parvovirus B19: A multiorgan disease inflictor incognito. *Indian J Med Res.* 2018 Oct;148(4):373–384. DOI: 10.4103/ijmr.IJMR_533_18
11. Escher F., Kühl U., Sabi T., et al. Immunohistological detection of Parvovirus B19 capsid proteins in endomyocardial biopsies from dilated cardiomyopathy patients. *Med. Sci. Monit.* 2008;14:CR333–CR338.
12. Lunardi C., Tinazzi E., Bason C., et al. Human parvovirus B19 infection and autoimmunity. *Autoimmun Rev.* 2008 Dec;8(2):116–20. DOI: 10.1016/j.autrev.2008.07.005
13. Lindner J., Noutsias M., Lassner D., et al. Adaptive immune responses against parvovirus B19 in patients with myocardial disease. *J. Clin. Virol.* 2009;44:27–32. DOI: 10.1016/j.jcv.2008.09.007
14. Riley D.S., Barber M.S., Kienle G.S., et al. CARE Guidelines for Case Reports: Explanation and Elaboration Document. Translation into Russian. *Current Pediatrics.* 2023;22(2):88–108. DOI: 10.15690/vsp.v22i2.2540 (In Russ.)
15. Kindermann I., Kindermann M., Kandolf R., et al. Predictors of outcome in patients with suspected myocarditis. *Circulation.* 2008 Aug 5;118(6):639–48. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.769489
16. Ferrero P., Piazza I., Kühl U., et al. QRS fragmentation as a possible electrocardiographic diagnostic marker in patients with acute myocarditis: preliminary histopathological validation. *ESC Heart Fail.* 2020 Oct;7(5):2527–2533. DOI: 10.1002/ehf2.12821
17. Moady G., Perlmutter S., Atar S. The Prognostic Value of Natriuretic Peptides in Stable Patients with Suspected Acute Myocarditis: A Retrospective Study. *J Clin Med.* 2022 Apr 28;11(9):2472. DOI: 10.3390/jcm11092472
18. Logeswaran T., Akintürk H., Müller M., et al. Case Report: Full recovery in severe Parvovirus B19 myocarditis with DCM phenotype: the impact of rASD and PAB. *Front Pediatr.* 2025 Jun 6;13:1579212. DOI: 10.3389/fped.2025.1579212
19. Russell N., Hatcher J., Best T., et al. Severe Parvovirus B19-Associated Myocarditis in Children in the Post-COVID-19 Era: A Multicenter Observational Cohort Study. *Open Forum Infect Dis.* 2025 Apr 11;12(5):ofaf224. DOI: 10.1093/ofid/ofaf224
20. Ammirati E., Veronese G., Raimondi F., et al. Clinical Spectrum of Children with Parvovirus B19-Associated Acute Myocarditis. *Circulation.* 2026 Jan 5. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.125.075943

Исправление к статье: Цейко З.А., Стома И.О. Комбинированный индекс риска фиброза печени при хроническом гепатите С на основе данных кишечной микробиоты и клинико-лабораторных показателей // «Клиническая инфектология и паразитология». 2026. Т. 15, № 2. С. 258–266.

В опубликованной статье допущена ошибка в коэффициенте при переменной СОЭ в формуле индекса риска фиброза печени (ИРФП). Вместо ошибочного значения 0,62214 следует использовать правильное значение 0,062214. Это изменение повлекло за собой пересчёт всех производных показателей: пороговых значений, площадей под ROC-кривой (AUC), чувствительности, специфичности и результатов сравнения моделей.

Ниже приведены исправления.

1. Формула ИРФП

Во всех разделах статьи (резюме, англ. абстракт, «Результаты», «Заключение») коэффициент при СОЭ следует читать:

СОЭ $\times$ 0,062214 (вместо 0,62214).

2. Пороговое значение для бинарной классификации (стр. 258, 263)

Вместо значения $>7,129$ следует использовать $>4,36$.

3. Стратификация риска (стр. 263)

Ранее указанная трехуровневая шкала (низкий $\leq 5,65$; промежуточный 5,66–11,67; высокий $>11,67$) заменяется на двухуровневую:

- низкая вероятность выраженного фиброза F3–F4 при ИРФП $\leq 4,36$;
- высокая вероятность при ИРФП $>4,36$.

4. Диагностические характеристики (стр. 263–264)

На обучающей выборке ($n=94$): AUC = 0,850 (95% ДИ 0,762–0,915), $p<0,001$ (вместо 0,845, 95% ДИ 0,754–0,912).

На тестовой выборке ($n=30$): AUC = 0,755 (95% ДИ 0,564–0,893), $p=0,005$ (вместо 0,810, 95% ДИ 0,626–0,929, $p<0,001$).

5. Чувствительность и специфичность (стр. 264)

При пороге $>4,36$ чувствительность и специфичность составляют 90% и 55% соответственно (вместо 80% и 80% при пороге $>7,129$).

6. Сравнение ограниченной клинической модели и комбинированной модели (стр. 264)

На тестовой выборке AUC ограниченной клинической модели составила 0,740 (вместо 0,750), комбинированной – 0,755 (вместо 0,810). Таким образом, добавление микробиомных маркеров увеличило AUC на тестовой выборке с 0,740 до 0,755 (вместо 0,750 до 0,810). На обучающей выборке AUC комбинированной модели увеличилась с 0,783 до 0,850 (вместо 0,845).

7. Сравнение с индексом FIB-4 (стр. 264)

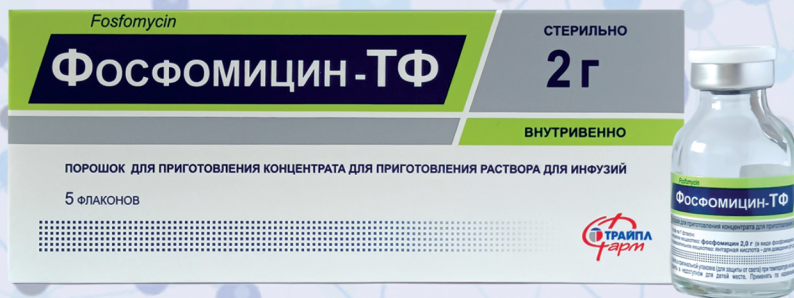
Значение p изменилось с 0,881 на 0,504 (AUC FIB-4 = 0,825, 95% ДИ 0,643–0,939). Различие ROC-кривых остаётся статистически незначимым.

Авторы сожалеют о допущенной ошибке и приносят извинения читателям.

ФОСФОМИЦИН-ТФ (Fosfomycin)

Порошок для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий 2,0 г.

НОВАЯ ФОРМУЛА комбинированной терапии
полирезистентных инфекций



**ЭФФЕКТИВНЫЙ бактерицидный
антибиотик для внутривенных инфузий!**

Активен в отношении широкого спектра грам (+) и грам (-) микроорганизмов.

Способ применения и дозы:

Взрослым и детям старше 12 лет (≥ 40 кг) 12-24 г. в сутки в 2-3 приема. Разовая доза не должна превышать 8 г. Доза фосфомицина у детей младше 12 лет (< 40 кг) варьирует от 100 до 400 мг/кг и определяется исходя из возраста и массы тела.

Фосфомицин-ТФ следует вводить в виде внутривенной инфузии (продолжительность инфузии для дозы 2 г. не менее 15 минут, для дозы 4 г. не менее 30 минут, для дозы 8 г. не менее 60 минут)!

ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ.

Имеются противопоказания и нежелательные реакции.

Имеются особые условия применения в период беременности. Реклама.

Производитель:

ООО «ТрайплФарм», ул. Минская, д. 2Б, 223141, г. Логойск, Минская обл., Республика Беларусь, тел./факс: (+375) 1774 43 181, e-mail: triplepharm@gmail.com



МенКвадфи – защита без ограничений во всех возрастах.

Конъюгированная, четырехвалентная вакцина против менингококковой инфекции серогрупп A, C, W, Y для детей с 6 недель, подростков, взрослых и пожилых, без ограничения по возрасту¹.



Вакцина МенКвадфи широко изучена. Исследования по МенКвадфи проводились по всему миру, включая Россию, Польшу, Чехию, Румынию, Турцию, и др. Проведено **32 исследования**, из них **19 исследований** у детей от **6 недель жизни** и старше²⁻⁴.

Исследования МенКвадфи доказали:



Высокую иммуногенность вакцинации и ревакцинации в разных возрастных группах, **иммунный ответ формируется к 6-7 дню**, **длительность иммунной защиты составляет 7-10 лет**^{1,5-8}



Сопоставимый или **более высокий иммунный ответ** против серогрупп **A, C, W, Y** во всех возрастных когортах по сравнению с другими менингококковыми вакцинами^{1*}



Превосходящую эффективность по серогруппе **C**^{1,9**}



Эффективность и безопасность при **совместном применении с вакцинами против 15 инфекций** (коклюша, дифтерии, столбняка, полиомиелита, Хиб-инфекции, вирусного гепатита В, вирусного гепатита А, кори, краснухи, паротита, ветряной оспы, ротавирусной инфекции, вируса папилломы человека, менингококковой инфекции серогруппы B)¹



Благоприятный профиль безопасности¹

МенКвадфи, 0,5 мл/доза, раствор для внутримышечного введения.

Вакцина для профилактики менингококковой инфекции серогрупп A, C, W, Y, полисахаридная, конъюгированная.

Активные вещества: Менингококковые полисахариды серогрупп A,C,W,Y – по 10 мкг, конъюгированные с белком-носителем – столбнячным анатоксином 55 мкг. Вспомогательные вещества: натрия хлорид, натрия ацетат, вода для инъекций.

Код АТХ: J07AH08.

Показания: Первичная вакцинация и ревакцинация для профилактики инвазивных форм менингококковой инфекции, вызываемой *Neisseria meningitidis* серогрупп A, C, W и Y, у лиц в возрасте от 6 недель и старше. **Первичная вакцинация** Дети 6 недель - 6 месяцев: 3 дозы по 0,5 мл с интервалом не менее 2 месяцев. Дети 6-12 месяцев: 1 доза. Лица в возрасте от 12 месяцев: 1 доза. **Ревакцинация** Дети 6 недель - 6 месяцев: 1 доза на втором году жизни (от 12 месяцев). Дети 6-12 месяцев: 1 доза на втором году жизни (от 12 месяцев). Лица в возрасте от 12 месяцев: Данные об иммуногенности в течение 7 лет после первичной вакцинации.

Способ применения: 0,5 мл внутримышечно.

Противопоказания: Тяжелые аллергические реакции на любой из компонентов состава или после предыдущего введения вакцины, содержащей такие же вещества. При остром тяжелом миocardочном заболевании, вакцинацию следует отложить до выздоровления.

*По сравнению с MCV4-CRM четырехвалентной олигосахаридной, конъюгированной с дифтерийным анатоксином CRM197 вакциной против менингококковой инфекции серогрупп A,C,W,Y (Menveo®; ГлаксосмитКляйн); MCV4-D, четырехвалентной, конъюгированной с дифтерийным анатоксином вакциной против менингококковой инфекции серогрупп A,C,W,Y (Menactra®; Sanofi Pasteur); MCV4-TT, четырехвалентной, конъюгированной со столбнячным анатоксином вакциной против менингококковой инфекции серогрупп A,C,W,Y (Nimenrix®; Pfizer Europe, Бельгия); MPSV4, четырехвалентной полисахаридной вакциной против менингококковой инфекции серогрупп A, C, Y и W (Menomune®; Sanofi Pasteur, США).

**По сравнению с MCV4-TT, четырехвалентной, конъюгированной со столбнячным анатоксином вакциной против менингококковой инфекции серогрупп A,C,W,Y (Nimenrix®; Pfizer Europe, Бельгия);

1. Общая характеристика лекарственного препарата (вакцины) МенКвадфи (РУ: ЛП-№001514-П-ВУ от 24.02.2026 г.). 2. ClinicalTrials.gov. URL: Home | ClinicalTrials.gov (дата обращения: 06.06.2026); 3. PRER MenQuadfi 9V-VV-PV-0602655 за период 20.04.2024 – 19.04.2025, опубликован 17.06.2025; 4. Clinical study results Vaccines. URL: Our Clinical Study Results: Vaccines | Sanofi (дата обращения: 06.06.2026); 5. Diez-Domingo J et al. Infect Dis Ther. 2024 Aug;13(8):1835-1859. doi: 10.1007/s40121-024-01009-x; 6. Añez G, et al. Hum Vaccin Immunother. 2020. Vol.16, N. 6. P.1292-1298. doi: 10.1080/21645515.2020.1733867; 7. Robertson CA et al. Hum Vaccin Immunother. 2023 Dec 31;19(12):2160600. doi: 10.1080/21645515.2022.2160600; 8. Coudeville, L. et al. Sci Rep. 2025 Jul 10;15(1):24979. doi: 10.1038/s41598-025-08112-0; 9. Knuf M et al. Hum Vaccin Immunother. 2022 Nov 30;18(5):2052657. doi: 10.1080/21645515.2022.2052657

ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ.

Имеются противопоказания и нежелательные реакции. Вакцину МенКвадфи следует применять в период беременности только, если ожидаемая польза вакцинации для беременной женщины превышает потенциальные риски, в том числе относящиеся к плоду. Реклама. Материал предназначен для специалистов здравоохранения.

АО «Санофи Россия». 125375, Россия, г. Москва, ул. Тверская, д. 22. Тел.: +7 (495) 721-14-00
MAT-BY-2600008-1.0-09/2026