

# Клиническая инфектология и паразитология

МЕЖДУНАРОДНЫЙ  
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ  
ЖУРНАЛ

2024, том 13, № 4

Clinical Infectology and Parasitology  
International Scientific Journal

2024 Volume 13 Number 4



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



ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ  
ИЗДАНИЯ

# Клиническая инфектология и паразитология

МЕЖДУНАРОДНЫЙ  
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ  
ЖУРНАЛ

International Scientific Journal

## Clinical infectology and parasitology

KLINICHESKAJA INFEKTOLOGIJA I PARAZITOLOGIJA

infecto.recipe.by

**2024, том 13, № 4**

**2024 Volume 13 Number 4**

Основан в 2012 г.

Founded in 2012

### Беларусь

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

**Учредитель:**  
УП «Профессиональные издания»

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

**Адрес:**  
220035, Республика Беларусь, г. Минск,  
ул. Тимирязева, 67, офис 1103, п/я 5  
Тел.: +375 17 322-16-59, 322-16-76  
e-mail: infecto@recipe.by

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

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

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

Подписано в печать: 16.12.2024  
Формат 70x100 1/16  
Печать офсетная  
Тираж 800 экз.  
Заказ № .....

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

© «Клиническая инфектология и паразитология»  
Авторские права защищены. Любое воспроизведение материалов издания возможно только с письменного разрешения редакции с обязательной ссылкой на источник.  
© УП «Профессиональные издания», 2024  
© Оформление и дизайн УП «Профессиональные издания», 2024

### Belarus

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

**Founder:**  
UE "Professional Editions"

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

**Address:**  
67 Timiryazev st., office 1103, Minsk,  
220035, Republic of Belarus, P.O. box 5  
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 "Krieditiv 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 16.12.2024  
Format 70x100 1/16  
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», 2024  
© Design and decor of UE «Professional Editions», 2024

## Беларусь

### Главный редактор

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

### Редакционный совет:

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

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

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

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

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

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

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

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

### Редакционная коллегия:

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

Матиевская Н.В., д.м.н., проф., Гродненский

государственный медицинский университет (Гродно)

Стома И.О., д.м.н., проф., Гомельский государственный

медицинский университет (Гомель)

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

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

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

## Россия

### Главный редактор

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

### Редакционная коллегия:

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

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

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

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

Карпов И.А., член-корр. НАНБ, д.м.н., проф., Белорусский государственный медицинский университет (Минск, Беларусь)

Стома И.О., д.м.н., проф., Гомельский государственный медицинский университет (Гомель, Беларусь)

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 INFEKTOLOGIJA I PARAZITOLOGIJA

infecto.recipe-russia.ru

2024, том 13, № 4

2024 Volume 13 Number 4

Основан в 2012 г.

Founded in 2012

### Россия

#### Журнал зарегистрирован

Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор)  
Регистрационный номер 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. Катинское, п. Авторемзавод, 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: 16.12.2024

Дата выхода в свет: 25.12.2024

Формат 70x100 1/16

Печать офсетная

Тираж 3000 экз.

Заказ № .....

16+

#### 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 №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», 2024

### Russia

The journal is registered by the Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology, and Mass Media (Roskomnadzor)  
April 27, 2024  
Certificate 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 "Krieditiv 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 16.12.2024

Release date: 25.12.2024

Format 70x100 1/16

Litho

Circulation is 3000 copies

Order №

16+

#### Printed in printing house

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 №38200000006490 от 12.08.2013.

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, 2024

## Belarus

### Editor-In-Chief

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

### Editorial Board:

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

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

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

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

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

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

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

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

### Editorial Council:

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

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

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

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

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

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

## Russia

### Editor-In-Chief

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

### Editorial Council:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

---

### Peer-reviewed publication

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

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

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

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

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

## Оригинальные исследования

*Кривошеева Ж.И., Михайлова О.В., Глинская Т.Н.*

Клинико-эпидемиологические особенности заболеваемости туберкулезом у мигрантов и лиц, приравненных к ним, в Республике Беларусь ..... 421

*Старовойтова А.С., Стома И.О., Улезко Е.А., Ковалев А.А.*

Микробиом-ассоциированное прогнозирование врожденной пневмонии у недоношенных новорожденных детей ..... 429

*Иванова А.А., Зенькова С.К., Семёнов В.М., Дмитраченко Т.И., Егоров С.К., Косова М.С.*

Особенности циркуляции Torque 2epo вируса в цереброспинальной жидкости у пациентов с инфекционными поражениями центральной нервной системы ..... 440

*Будрицкий А.М., Левянюкова А.Л., Воловик Д.В., Шушман М.А.*

Сравнительное исследование диагностических возможностей QuantiFERON-TB Gold Plus и других видов тестов на туберкулезную инфекцию ..... 447

## Лекции и обзоры

*Матиевская Н.В., Гвозделюк О.В., Олизарович Ю.И., Соболевская Н.И., Наврозова Е.К., Карпыза В.Ю.*

Тяжелый остеопороз у 46-летнего мужчины, живущего с ВИЧ, на фоне длительного приема антиретровирусной терапии (клинический случай и обзор литературы) ..... 454

## Коронавирусная инфекция COVID-19

*Коломиец Н.Д., Романова О.Н., Савицкий Д.В., Гасич Е.Л., Дашкевич А.М., Кастюкевич Л.И., Булда К.Ю.*

Эпидемиология и клинико-лабораторная характеристика

мультисистемного воспалительного синдрома у детей в условиях циркуляции SARS-CoV-2 ..... 462

*Падута В.Д., Литвинчук Д.В., Данилов Д.Е., Карпов И.А.*

Влияние вакцинации на исходы госпитализации у пациентов с COVID-19, получавших лечение ремдесивиром ..... 482

*Черняк С.А., Матиевская Н.В., Манееша А., Островская О.В.*

Резистентность к антибиотикам у микроорганизмов, выделенных от пациентов с COVID-19 в разные периоды пандемии ..... 491

*Назаров Ф.Ю., Ярмухамедова С.Х.*

Оценка показателей центральной гемодинамики и внешнего дыхания у пациентов после внебольничной коронавирусной пневмонии ..... 503

## Вирусные гепатиты и ВИЧ-инфекция

*Комиссарова А.Ю., Тумаш О.Л., Ковалев А.А., Семутенко К.М., Евтухович О.В., Давыдова Е.В.*

Частота выявления вирусного гепатита С у доноров в городе Гомеле ..... 514

*Цейко З.А., Терешков Д.В., Козорез Е.И., Стома И.О.*

Эндогенная интоксикация у пациентов с хронической гепатит С вирусной инфекцией ..... 526

## Актуально

*Калечиц О.М., Глинская Т.Н., Климук Д.А., Дюсьмикеева М.И., Кравченко Л.И., Бобрукевич Е.Л., Белько А.Ф., Ильясова Е.В.*

Организационные аспекты контролируемой амбулаторной химиотерапии туберкулеза: стоимость, видеоконтроль, эффективность ..... 536

**Original Research**

*Kryvasheyeva Zh., Mikhailava V., Glinskaya T.*  
Clinical and Epidemiological Features  
of Tuberculosis Incidence in Migrants  
and Persons Equivalent to Them  
in the Republic of Belarus ..... 422

*Anastasia S. Starovoitova, Igor O. Stoma,  
Alena A. Ulezko, Alexey A. Kovalev*  
Microbiome-Associated Prognosis  
of Congenital Pneumonia in Premature  
Infants ..... 430

*Ivanova A., Ziankova S., Semenov V,  
Dmitrachenko T., Yahorov S., Kosova M.*  
The Particularities of TTV Circulation  
in Cerebrospinal Fluid in Patients  
with Infectious Diseases of the Central  
Nervous System ..... 441

*Budritskii A., Leviankova A., Volovik D.,  
Shushman M.*  
A Comparative Study of the  
QuantiFERON-TB Gold Plus Diagnostic  
Capabilities to Other Types of Tests  
for Tuberculosis Infection ..... 448

**Lectures and Reviews**

*Matsiyenskaya N., Hvazdzeliuk O.,  
Olizarovich Y., Sabaleuskaya N.,  
Naurozava E., Karpyza V.*  
Severe Osteoporosis in  
a 46-Year-Old Patient Living  
with HIV Against the Background  
of Long-Term use of Antiretroviral  
Therapy (Clinical Case and Literature  
Review) ..... 455

**Coronavirus Infection COVID-19**

*Natalia D. Kolomiets, Natalia D.  
Romanova, Dzianis V. Savitski,  
Elena L. Gasich, Alla M. Dashkevich,  
Liliya I. Kastsiukevich, Kirill Y. Bulda*  
Epidemiology and Clinical  
Characteristics of Multisystemic  
Inflammatory Syndrome in Children  
of Circulation SARS-CoV-2 Conditions ..... 464

*Valentina D. Paduto, Dzmitry V.  
Litvinchuk, Dmitry E. Danilau,  
Igor A. Karpov*  
Effect of Vaccination on Hospitalization  
Outcome in COVID-19 Patients Treated  
with Remdesivir ..... 483

*Chernyak S., Matsiyenskaya N.,  
Maneesha A., Ostrovskaya O.*  
Antibiotic Resistance  
in Microorganisms Isolated From  
COVID-19 Patients During Different  
Periods of the Pandemic ..... 490

*Nazarov F., Yarmukhamedova S.*  
Assessment of Central Hemodynamics  
and External Respiration in Patients  
After Community-Acquired  
Coronavirus Pneumonia ..... 504

**Viral Hepatitis and HIV Infection**

*Komissarova A., Tumash O., Kovalev A.,  
Semutenko K., Evtukhovich O.,  
Davydova E.*  
Frequency of Hepatitis C Virus  
Detection Among Blood Donors  
in the City of Gomel ..... 515

*Tseiko Z., Tserashkou D.,  
Kozorez I., Stoma I.*  
Endogenous Intoxication  
in Patients with Chronic Hepatitis C  
Virus Infection ..... 527

**Actual**

*Kalechits O., Glinskaya T., Klimuk D.,  
Dyusmikeeva M., Kravchenko L.,  
Bobrukevich E.,  
Belko A., Ilyasova E.*  
Organizational Aspects  
of Controlled Outpatient Tuberculosis  
Chemotherapy: Cost, Video Control,  
Efficiency ..... 537



<https://doi.org/10.34883/PI.2024.13.4.028>  
УДК 61:615.1(06)



Кривошеева Ж.И.<sup>1</sup> ✉, Михайлова О.В.<sup>1</sup>, Глинская Т.Н.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

<sup>2</sup> Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии, Минск, Беларусь

## Клинико-эпидемиологические особенности заболеваемости туберкулезом у мигрантов и лиц, приравненных к ним, в Республике Беларусь

**Конфликт интересов:** не заявлен.

**Вклад авторов:** концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, анализ данных, написание текста – Кривошеева Ж.И.; сбор и обработка материала – Михайлова О.В.; анализ данных, написание текста, редактирование – Глинская Т.Н.

Подана: 02.12.2024

Принята: 09.12.2024

Контакты: krzhanna@mail.ru

### Резюме

В статье представлены результаты анализа показателей заболеваемости туберкулезом в Республике Беларусь мигрантов и коренного населения, ретроспективного анализа медицинских карт пациентов, находившихся на лечении в туберкулезных (легочных) отделениях Республиканского научно-практического центра пульмонологии и фтизиатрии в 2010–2023 гг. Объектом исследования являлись представители миграционного населения, больные туберкулезом, проживающие в Республике Беларусь. Изучены клинико-эпидемиологические аспекты заболеваемости данной группы лиц, вклад в общую структуру заболеваемости туберкулезом в стране, вопросы выявления, эффективности лечения туберкулеза за 14-летний период. Среди пациентов преобладали мужчины (77,6%), средний возраст мигрантов составил 32,2 года, наиболее частые причины миграции – трудоустройство или обучение. Зарегистрированы 13 случаев туберкулеза у мигрантов, находящихся в учреждениях пенитенциарной системы. Среди заболевших доминировали граждане России и Туркменистана. Туберкулез у миграционного населения характеризуется более тяжелой структурой клинических форм с наличием диссеминированных (20,9%), генерализованных форм (4,4%), казеозной пневмонии (3,0%). Сопутствующий диагноз «ВИЧ-инфекция» установлен у 20,9% граждан (мигранты из России, Украины, Грузии, Азербайджана и Гвинеи). Доля бактериовыделителей (МБТ+) во все годы наблюдения оставалась большой и составляла в разные годы 75–97% случаев, из них у половины (58,2%) пациентов бактериовыделение установлено бактериоскопическим методом. У трети пациентов была установлена резистентность возбудителя к противотуберкулезным лекарственным препаратам, что свидетельствует о высокой эпидемической опасности пациентов при наличии бактериовыделения. Количество пациентов остается незначительным, миграционные процессы не оказывают значимого влияния на заболеваемость туберкулезом в стране.

**Ключевые слова:** туберкулез, мигранты, заболеваемость, клинико-эпидемиологические аспекты, Республика Беларусь



Kryvasheyeva Zh.<sup>1</sup> ✉, Mikhailava V.<sup>1</sup>, Glinskaya T.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

<sup>2</sup> Republican Research and Practical Center for Pulmonology and Phthisiology, Minsk, Belarus

## Clinical and Epidemiological Features of Tuberculosis Incidence in Migrants and Persons Equivalent to Them in the Republic of Belarus

**Conflict of interest:** nothing to declare.

**Authors' contribution:** concept and design of the study, collection and processing of material, data analysis, writing of the text – Kryvasheyeva Zh.; collection and processing of material – Mikhailava O.; data analysis, writing of the text, editing – Glinskaya T.

Submitted: 02.12.2024

Accepted: 09.12.2024

Contacts: krzhanna@mail.ru

### Abstract

---

The article presents the results of the analysis of tuberculosis incidence rates in the Republic of Belarus among migrants and the indigenous population, retrospective analysis of medical records of migrants treated in the tuberculosis (pulmonary) departments of the State Institution "Republican Research and Practical Center for Pulmonology and Phthisiology" from 2010 to 2023. The study focused on the migrant population suffering from respiratory tuberculosis (TB) residing in the Republic of Belarus. Clinical and epidemiological aspects were examined, as well as the contribution of this group to the overall TB incidence in the country, TB detection issues, and treatment effectiveness over the 14-year period. The majority of patients were men (77.6%), with the average age of migrants being 32.2 years. The most common reason for migration was employment or education. Thirteen cases of TB were registered among migrants in the penitentiary system. Most of the patients were citizens of Russia and Turkmenistan. Tuberculosis in the migrant population is characterized by more severe clinical forms, including disseminated (20.9%), generalized forms (4.4%), and caseous pneumonia (3.0%). A co-diagnosis of HIV infection was established in 20.9% of the migrants (citizens from Russia, Ukraine, Georgia, Azerbaijan, and Guinea). The proportion of bacteriologically confirmed cases (MBT+) remained high throughout the observation period, ranging from 75% to 97%, with half (58.2%) of the patients being diagnosed using bacterioscopy. One-third of the patients exhibited drug-resistant strains of TB, indicating a high epidemiological risk. The number of cases remains low, and migration processes do not significantly affect the overall TB incidence in the country.

**Keywords:** tuberculosis, migrants, incidence, clinical and epidemiological aspects, Republic of Belarus

---

### ■ ВВЕДЕНИЕ

Широкая миграция населения в современном мире имеет большое социально-экономическое значение с точки зрения эпидемического благополучия в отношении туберкулеза и является одним из важных факторов распространения туберкулезной

инфекции. Мигранты часто характеризуются недостаточно высоким социально-экономическим статусом, что делает их особенно уязвимыми к таким заболеваниям, как туберкулез. Данные зарубежных исследований свидетельствуют о том, что заболеваемость туберкулезом среди мигрантов выше, чем у коренного населения. Это связано с уровнем их жизни, проблемами адаптации, постоянным стрессом, неблагоприятными местами проживания. Потенциальную угрозу для эпидемического благополучия несет прибытие иммигрантов из стран с высоким уровнем заболеваемости туберкулезом и позднее выявление заболевших лиц в данной социальной группе [1, 2]. Из-за большего контакта с бактериовыделителями микобактерий туберкулеза (МБТ) до миграции мигранты, переезжающие в районы с низкой заболеваемостью, могут являться источниками инфекции для местного населения и значительно влиять на эпидемическую обстановку [3, 4]. Проблема актуальна как для многих стран Европы, так и для США и Канады [5, 6]. Миграционные факторы способствуют позднему обращению к врачу, что становится причиной распространения и несвоевременного выявления туберкулеза [7, 8].

В Республике Беларусь зарегистрированы трудовые мигранты более чем из 60 стран мира, в том числе из неблагополучных по туберкулезу с эпидемиологической точки зрения. Ежегодно в Республике Беларусь наблюдается положительный миграционный прирост: в 2012 г. он составил 9328, в 2015 г. – 18 494, в 2019 г. – 13 870 (<https://dataportal.belstat.gov.by/osids/indicator-info/10101300003>), что может способствовать распространению инфекции при недостаточности проводимых мер противо-туберкулезных мероприятий. Данная проблема недостаточно изучена в нашей стране.

## ■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить клинико-эпидемиологические особенности заболеваемости туберкулезом мигрантов и лиц, приравненных к ним, в Республике Беларусь за 14-летний период, оценить эффективность выявления и лечения туберкулеза у пациентов данной социальной группы.

## ■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Изучены данные регистра «Туберкулез» о случаях активного туберкулеза у иностранных граждан за период 2010–2023 гг., данные официальной государственной статистической отчетности о ежегодной численности внешних мигрантов за 2010–2023 гг. (<https://www.belstat.gov.by/ofitsialnaya-statistika/solialnaya-sfera/naselenie-i-migratsiya/>). Рассчитаны интенсивные показатели заболеваемости туберкулезом внешних мигрантов.

В качестве базы сравнения использованы данные ведомственной статистической отчетности о числе случаев заболеваний активным туберкулезом взрослого населения Республики Беларусь за тот же период.

В группу клинического раздела исследования методом сплошной выборки включены иностранные граждане с туберкулезом, находившиеся на лечении в туберкулезных (легочных) отделениях государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии» в 2010–2023 гг., объем выборки составил 67 человек. Проанализирована информация, содержащаяся в медицинских картах пациентов. Изучены социально-демографические характеристики пациентов из числа мигрантов (пол, возраст, страна происхождения, место

регистрации/проживания в нашей стране, профессиональный и социальный статус (работающее лицо, безработный, учащийся, пенсионер, инвалид)). Изучены данные анамнеза и результаты клинического наблюдения, включая особенности выявления случаев туберкулеза у пациентов – внешних мигрантов, и эффективность лечения.

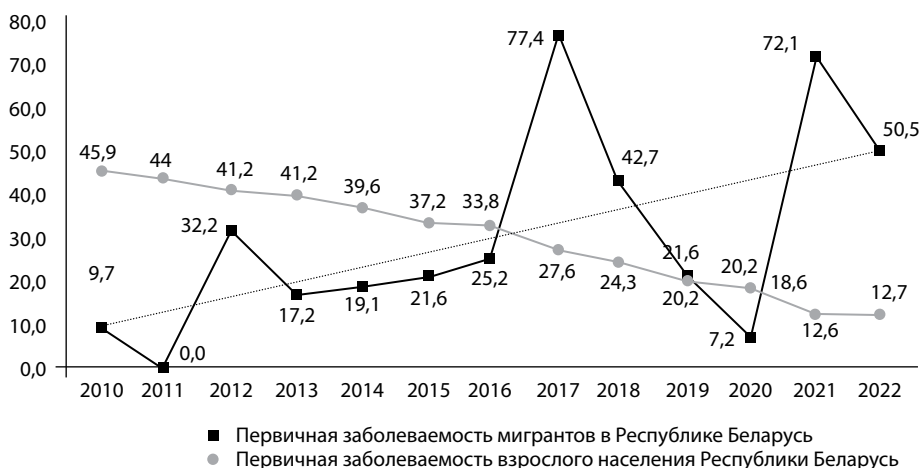
Статистическая обработка результатов проведена с использованием пакета Statistica 10.0.

## ■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Сравнительный анализ динамики заболеваемости туберкулезом мигрантов и населения Республики Беларусь за период с 2010 по 2022 г. показал, что заболеваемость в группе мигрантов и лиц, приравненных к ним, имела тенденцию к росту, а с 2017 г. заболеваемость мигрантов в 5–7 раз превышала заболеваемость постоянного населения Республики Беларусь (см. рисунок).

Миграционное население характеризуется более высокой смертностью от туберкулеза: средний показатель за 5 лет – 3,4 на 100 000 миграционного населения, тот же показатель населения Республики Беларусь за указанный период составил 1,3 на 100 000 населения, т. е. уровень различий превышает 2,5 раза ( $p < 0,05$ ).

Исследование когорты госпитализированных в РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии пациентов ( $n=67$ ) позволило установить, что средний возраст заболевших составил 32,2 года. Гендерные различия выражены значительно: мужчин выявлено 52 (77,6%), женщин – 15 (22,4%). Среди заболевших доминировали граждане России – 19 (28,4%) пациентов, на втором месте находились прибывшие из Туркменистана – 9 (13,4%) пациентов, третье место разделили пациенты из Китая и Украины – по 7 (10,4%) пациентов соответственно. Гражданами Азербайджана были 4 (6,0%) пациента, по 3 (4,4%) заболевших пациента прибыли из Индии и Нигерии, по 2 (3%) пациента – из Гвинеи, Гамбии, Конго и Грузии и по 1 (1,5%) пациенту прибыли из Бангладеш, Германии, Ирака, Камеруна, Польши, Таджикистана и Эстонии (табл. 1).



**Динамика заболеваемости туберкулезом мигрантов и коренного взрослого населения Республики Беларусь**  
**Dynamics of tuberculosis incidence among migrants and indigenes adults of the Republic of Belarus**

**Таблица 1**  
**Распределение иностранных граждан, заболевших туберкулезом, по странам происхождения**  
**Table 1**  
**Distribution of foreign citizens with tuberculosis by country of origin**

Страны прибытия	Количество пациентов	Структура явления, %
Россия	19	28,3
Туркменистан	9	13,4
Украина	7	10,4
Китай	7	10,4
Азербайджан	4	6,0
Индия	3	4,5
Нигерия	3	4,5
Грузия	2	3,0
Гвинея	2	3,0
Конго	2	3,0
Гамбия	2	3,0
Бангладеш	1	1,5
Германия	1	1,5
Ирак	1	1,5
Камерун	1	1,5
Польша	1	1,5
Таджикистан	1	1,5
Эстония	1	1,5
Всего	67	100,0

При систематизации по частям света и континентам явление выглядит так:

- страны Евразии – 57 (85%) пациентов, в том числе страны ЕС – 3 (5,3%), страны постсоветского пространства (за исключением прибалтийских государств) – 42 (62,7%) пациента, страны Азии – 12 (17,9%) пациентов;
- страны Африки – 10 (14,9%) пациентов.

Распределение пациентов в зависимости от места регистрации случая туберкулеза в нашей стране характеризовалось следующим образом: учреждениями пенитенциарной системы было зарегистрировано 13 (19,7%) пациентов, учреждениями здравоохранения Брестской области (г. Брест) – 6 (9,0%) пациентов, Гродненской области (г. Гродно) – 5 (7,6%) пациентов, Могилевской области – 4 (6,0%) пациента, в том числе г. Могилева – 3 (4,6%) пациента и г. Бобруйска – 1 (1,5%) пациент. Остальные зарегистрированы в г. Минске. Два пациента (3,0%), заболевшие туберкулезом, были учтены в медицинской документации как лица без определенного места жительства (БОМЖ) и лица с неустановленным местопребыванием. Наибольшее число мигрантов, заболевших туберкулезом, было выявлено учреждениями здравоохранения г. Минска – 37 (55,2%) пациентов.

Среднестатистический социально-гигиенический портрет пациента с туберкулезом органов дыхания из группы миграционного населения выглядит следующим образом: мужчина трудоспособного возраста, прибывший из стран СНГ больше года назад для трудоустройства или обучения.

Дальнейший анализ показал, что около половины иностранных граждан (46,3%) на момент выявления заболевания не имели постоянного места работы/учебы,

23 (34,3%) заболевших являлись студентами вузов, только 10 (14,9%) пациентов работали (в том числе 2 (3,0%) человека – в медицинских организациях), 2 (3,0%) пациента были пенсионерами, 1 (1,5%) пациент на момент регистрации случая туберкулеза был несовершеннолетним.

Дополнительными факторами риска, усугубляющими вероятность заболевания мигранта туберкулезом, являются наличие синдрома алкогольной и/или наркотической зависимости, и/или отсутствие постоянного места жительства, или проживание в условиях коммунального типа.

Анализ клинических данных позволил установить, что специфический процесс был выявлен при обращении за медицинской помощью у 30 (44,8%) пациентов, при профилактическом осмотре – в 36 (53,7%) случаях, после смерти по результатам аутопсии – у 1 (1,5%) пациента.

Легочные формы туберкулеза составили 64 (95,5%) случая, внелегочный туберкулез был у 2 (3,0%) пациентов, генерализованный процесс имел место в 2 случаях (3,0%). Клинические формы туберкулеза представлены в табл. 2.

Установлена большая доля распространенных диссеминированных процессов (20,9%), регистрировались случаи казеозной пневмонии (3,0%), что свидетельствует о неблагоприятной структуре клинических форм туберкулеза органов дыхания в исследуемой группе.

Бактериовыделение было установлено у 50 (74,6%) пациентов, причем у 39 (58,2%) из них МБТ выявлены методом бактериоскопического исследования мокроты. Анализ спектра лекарственной чувствительности *M. tuberculosis* к противотуберкулезным лекарственным препаратам показал, что у 18 (27,2%) пациентов имелась резистентность возбудителя: у 2 (3,0%) пациентов – монорезистентность к изониазиду (H), у 2 (3,0%) пациентов – монорезистентность к рифампицину (R), у 1 (1,5%) – полирезистентность к H и стрептомицину (S), по 6 (9,1%) пациентов имели туберкулез со множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) и преширокой лекарственной устойчивостью (пре-ШЛУ), 1 (1,5%) пациент – с широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ) МБТ.

**Таблица 2**  
**Структура клинических форм туберкулеза у мигрантов (Республика Беларусь, выборка за 2010–2023 гг.)**

**Table 2**  
**The structure of the clinical forms of tuberculosis among migrants (Republic of Belarus, sample for 2010–2023)**

Клиническая форма ТБ	Количество пациентов	Структура явления, %
Инfiltrативный	41	61,1
Диссеминированный	14	20,9
Очаговый	5	7,5
Туберкулезный плеврит	2	3,0
Казеозная пневмония	2	3,0
Генерализованный	1	1,5
Острый милиарный (множественной локализации)	1	1,5
Туберкулез кишечника, брюшины и брыжеечных лимфоузлов	1	1,5
Всего	67	100,0

**Таблица 3**  
**Распределение пациентов с туберкулезом из числа мигрантов в зависимости от исходов лечения заболевания**

**Table 3**  
**Distribution of patients depending on treatment outcomes**

Исход лечения	Количество пациентов	Структура явления, %
Излечен	22	32,8
Выбыл за пределы Республики Беларусь	19	28,4
Лечение завершено	6	9,0
Неудача в лечении	5	7,4
Продолжают лечение	8	11,9
Смерть от других причин	4	6,0
Смерть от туберкулеза	2	3,0
Отрыв от лечения	1	1,5
Всего	67	100,0

У пациентов изучаемой группы течение туберкулезной инфекции осложняло наличие сопутствующей коморбидной патологии. Чаще всего встречалась ВИЧ-инфекция, далее в порядке убывания следовали вирусный гепатит В и С, хроническая болезнь почек, ишемическая болезнь сердца. Сопутствующий диагноз ВИЧ-инфекции установлен у 14 (20,9%) иностранных граждан (мигранты из России, Украины, Грузии, Азербайджана и Гвинеи). Антиретровирусную терапию принимали только 6 пациентов (или менее половины ВИЧ-инфицированных).

Несмотря на то что пациенты изучаемой социальной группы относятся к категории уязвимых контингентов (беженцы/мигранты), не все из них были охвачены исследованиями для выявления ВИЧ-инфекции, туберкулеза, иной патологии. В частности, 4 (6,1%) пациентам из числа заболевших не проводилось рентген-флюорографическое обследование на протяжении 2 и более лет.

В процессе оценки эффективности противотуберкулезной терапии установлено, что негативация мокроты была достигнута на первом месяце от начала лечения у 15 (22,7%) пациентов, в период со второго по четвертый месяцы – у 10 (15,2%) пациентов, с пятого месяца и более прекратили выделять возбудителя 6 (9,1%) пациентов. К сожалению, у остальных 36 пациентов сроки абациллирования установить не удалось (53,7%).

Благоприятные исходы лечения зарегистрированы у 28 (41,8%) пациентов, в том числе: «излечен» – у 22 (32,8%), «лечение завершено» – у 6 (9,0%) человек. Исход «неудача в лечении» (перевод в когортку МЛУ-ТБ) зафиксирован у 5 (7,4%) пациентов. Смерть от туберкулеза установлена у 2 (3,0%) пациентов, смерть от других причин, не связанных с туберкулезом, – у 4 (6,0%) пациентов (табл. 3).

## ■ ВЫВОДЫ

1. Начиная с 2015 года, показатели заболеваемости туберкулезом миграционного населения выше, чем коренных жителей Республики Беларусь, степень превышения в отдельные годы достигала 3,8–4,2 раза. Смертность от туберкулеза в изучаемой когорте выше, чем в отечественной популяции, в 2,5 раза. В абсолютном выражении число заболевших туберкулезом мигрантов относительно невелико,

что при должном уровне контроля за туберкулезом не оказывает значимого влияния на показатели заболеваемости населения Республики Беларусь.

2. В структуре клинических форм туберкулеза преобладали легочные формы (95,5%). Доля бактериовыделителей (МБТ+) составляла 75–97% случаев, у половины из них бактериовыделение установлено бактериоскопическим методом, что свидетельствует о высокой эпидемической опасности пациентов.
3. Туберкулез у миграционного населения характеризуется более тяжелым клиническим течением с большой долей распространенных диссеминированных процессов (20,9%), наличием случаев казеозной пневмонии (3,0%), развитием генерализованных форм (3,0%) заболевания.
4. Эффективность лечения составила 41,8% случаев, каждый третий пациент выбыл за пределы Республики Беларусь, не завершив курс химиотерапии (исход заболевания не известен).
5. Целесообразно проведение профилактических скрининговых осмотров иностранных граждан вне зависимости от цели миграции. Проведение регламентированных нормативными правовыми актами санитарно-противоэпидемических мероприятий в отношении иностранных граждан и лиц без гражданства является действенным инструментом по предупреждению распространения активного туберкулеза как заболевания, представляющего опасность для здоровья населения.

---

## ■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Medvedev I.V. (ed.) (2020) *Belarus in figures. Statistical handbook*. Minsk: Belstat. (in Russian)
2. Borodina G.L., Matoshko T.S., Korshikova E.Yu. (2016) Clinical features of tuberculosis in students of higher educational institutions. In: *MDR-tuberculosis: new scientific achievements and their practical application: Proceedings of the Republican scientific-practical. conf. with international participation*. Minsk. <https://scholar.google.com/citations?user=1EsOAZ8AAAAJ&hl=en> (in Russian)
3. Ershova A.V., Sterlikov S.A. Assessment of tuberculosis incidence among newly arrived labor immigrants, taking into account their age and sex composition. *Tuberculosis and lung diseases*. 2018;96(1):24–30. (in Russian)
4. Recommendations on tuberculosis control among migrants. [http://www.mednet.ru/images/stories/files/CMT/Nechaeva\\_spb\\_migranti.pdf](http://www.mednet.ru/images/stories/files/CMT/Nechaeva_spb_migranti.pdf)
5. Boudville D.A., Joshi R., Rijkers G.T. Migration and tuberculosis in Europe. *Journal of Clinical Tuberculosis and Other Mycobacterial Disease*. 2020;18:100143. DOI: 10.1016/j.jctube.2020.100143
6. Menzies N.A., et al. The impact of migration on tuberculosis in the United States. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2018;22(12):1392–1403. DOI: 10.5588/ijtld.17.0185
7. Knipper M., et al. The need for protecting and enhancing TB health policies and services for forcibly displaced and migrant populations during the ongoing COVID-19 pandemic. *Int J Infect Dis*. 2021 Dec;113 Suppl 1:S22–S27. DOI: 10.1016/j.ijid.2021.03.047
8. Tuberculosis prevention and care for migrants. Available at: [https://www.aidsdatahub.org/sites/default/files/resource/tb-prevention-and-care-migrants\\_0.pdf](https://www.aidsdatahub.org/sites/default/files/resource/tb-prevention-and-care-migrants_0.pdf) (accessed: 28.10.2024).





<https://doi.org/10.34883/PI.2024.13.4.029>



Старовойтова А.С.<sup>1,2</sup> ✉, Стома И.О.<sup>2</sup>, Улезко Е.А.<sup>1</sup>, Ковалев А.А.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя», Минск, Беларусь

<sup>2</sup> Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Беларусь

# Микробиом-ассоциированное прогнозирование врожденной пневмонии у недоношенных новорожденных детей

**Конфликт интересов:** не заявлен.

**Вклад авторов:** Старовойтова А.С. – существенный вклад в замысел и дизайн исследования, сбор данных, анализ и интерпретация данных, подготовка статьи или ее критический пересмотр в части значимого интеллектуального содержания; Стома И.О. – существенный вклад в замысел и дизайн исследования, сбор данных, анализ и интерпретация данных, подготовка статьи, ее критический пересмотр в части значимого интеллектуального содержания, окончательное одобрение варианта статьи для опубликования; Улезко Е.А. – критический пересмотр в части значимого интеллектуального содержания; Ковалев А.А. – анализ и интерпретация данных.

**Благодарности.** Представленные в статье данные получены в рамках выполнения задания «Разработать и внедрить метод определения вероятности развития пневмонии у недоношенных новорожденных» подпрограммы «Здоровье матери и ребенка» ГНТП «Научно-техническое обеспечение качества и доступности медицинских услуг».

Авторы выражают благодарность коллективу научно-исследовательской лаборатории УО «Гомельский государственный медицинский университет» в лице Осипкиной О.В., Зяцькову А.А., Шафоросту А.А.; проректору по научной работе Вороняку Е.В. за содействие в проведении исследования.

Подана: 26.11.2024

Принята: 09.12.2024

Контакты: truhananastas@yandex.by

## Резюме

**Цель.** Изучение состава микробиома и отбор целевых таксонов биоматериала верхних дыхательных путей с целью применения результатов в микробиом-ассоциированном прогнозировании врожденной пневмонии у недоношенных новорожденных детей.

**Материалы и методы.** В группу исследования включены 96 недоношенных новорожденных детей. Состав микробиоты верхних дыхательных путей получен путем биоинформатического анализа данных высокопроизводительного секвенирования ампликонов гипервариабельных регионов V3/V4 гена 16s рНК.

**Результаты.** В результате секвенирования биоматериала с поверхности верхних дыхательных путей у недоношенных новорожденных детей на уровне род выделены доминирующие таксоны. Для отбора целевых таксонов на уровне род сопоставлены результаты нескольких подходов к оценке дифференциальной численности в группах пациентов. Для каждого отдельно выбранного таксона проведен ROC-анализ. Представлен график сходства таксономического состава (бета-разнообразия) на основании метода PCoA (метрика различия: метрика Брея – Кертиса). На основании проведенного теста Permutational Multivariate Analysis of Variance Using Distance Matrices делается вывод о наличии тенденции к различию таксономического состава между группами недоношенных новорожденных. Приводятся результаты метода «Дерево принятия решений», который позволяет разделить большой объем входных данных на относительно небольшие группы и выделить наиболее значимые признаки, связанные с реализацией врожденной пневмонии у недоношенных новорожденных

детей. Тезисно описывается принцип методики микробиом-ассоциированного прогнозирования врожденной пневмонии у недоношенных младенцев.

**Заключение.** Применение микробиом-ассоциированного подхода при оказании медицинской помощи недоношенным новорожденным детям с врожденной пневмонией ляжет в основу нового направления в области инфекционных болезней неонатального периода, что в свою очередь позволит повысить качество оказываемой медицинской помощи.

**Ключевые слова:** микробиом верхних дыхательных путей, микробиота недоношенных новорожденных детей, недоношенные младенцы, врожденная пневмония, прогнозирование врожденной пневмонии, искусственный интеллект

---

Anastasia S. Starovoitova<sup>1,2</sup>✉, Igor O. Stoma<sup>2</sup>, Alena A. Ulezko<sup>1</sup>, Alexey A. Kovalev<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Republican Scientific and Practical Center "Mother and Child", Minsk, Belarus

<sup>2</sup> Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

## Microbiome-Associated Prognosis of Congenital Pneumonia in Premature Infants

**Conflict of interest:** nothing to declare.

**Authors' contribution:** Starovoitova A. – significant contribution to the concept and design of the study, data collection, analysis and interpretation, preparation of the article or its critical revision for significant intellectual content; Stoma I. – significant contribution to the concept and design of the study, data collection, analysis and interpretation, preparation of the article, its critical revision for significant intellectual content, final approval of the article for publication; Ulezko E. – critical revision for significant intellectual content; Kovalev A. – data analysis and interpretation.

**Thanks.** The data presented in the article were obtained as part of the task "To develop and implement a method for determining the likelihood of developing pneumonia in premature newborns" of the subprogram "Maternal and Child Health" of the State Scientific and Technical University "Scientific and Technical quality assurance and accessibility of medical services".

The authors express their gratitude to the staff of the scientific research laboratory of the Gomel State Medical University Educational Institution in the person of Olga V. Osipkina, Alexey A. Ziatskov, Alexey A. Shaforost A.; Evgeniy V. Voropaev, Vice-Rector for Scientific Work, for assistance in conducting the study.

Submitted: 26.11.2024

Accepted: 09.12.2024

Contacts: truhananastas@yandex.by

### Abstract

---

**Purpose.** The purpose of the study is to study the composition of the microbiome and select target taxa of upper respiratory tract biomaterial in order to apply the results in microbiome-associated prediction of congenital pneumonia in premature newborns.

**Materials and methods.** 96 premature newborns were included in the study group. The composition of the upper respiratory tract microbiota was obtained by bioinformatic analysis of data from high-performance sequencing of amplicons of hypervariable V3/V4 regions of the 16s rRNA gene.

**Results.** As a result of sequencing biomaterial from the surface of the upper respiratory tract of premature newborns, dominant taxa were identified at the parent level. To select target taxa at the genus level, the results of several approaches to estimating the differential abundance in patient groups were compared. A ROC analysis was performed for each separately selected taxon. A graph of similarity of taxonomic composition (beta diversity) based on the RCoA method (difference metric: Bray-Curtis metric) is presented.

Based on the Permutational Multivariate Analysis of Variation Using Distance Matrices test, it is concluded that there is a tendency to differ in taxonomic composition between groups of premature newborns. The results of the "Decision Tree" method are presented, which made it possible to divide a large amount of input data into relatively small groups and identify the most significant signs associated with the realization of congenital pneumonia in premature newborns. The principle of the microbiome-associated prediction of congenital pneumonia in premature infants is described in the thesis.

**Conclusion.** The use of a microbiome-associated approach to medical care in the management of premature newborns with congenital pneumonia will form the basis of a new direction in the field of infectious diseases of the neonatal period, which in turn will improve the quality of medical care.

**Keywords:** microbiome of the upper respiratory tract, microbiota of premature newborns, premature infants, congenital pneumonia, prediction of congenital pneumonia, artificial intelligence

## ■ ВВЕДЕНИЕ

Отсутствие специфических маркеров (предикторов) врожденной пневмонии, связи данных рентгенографии органов грудной полости в первые сутки жизни с выставленным клиническим диагнозом, сложность выделения возбудителя из биоматериала классическим бактериологическим методом исследования, взятого у недоношенного младенца при рождении, количество ложноположительных клинических диагнозов обуславливают потребность разработки и практического применения новых микробиом-ассоциированных подходов оказания медицинской помощи недоношенным новорожденным детям [14–17].

Использование микробиом-ассоциированного прогнозирования врожденной пневмонии у недоношенных младенцев в клинической практике позволит на ранних этапах (с первых 5–15 минут жизни до 72 часов жизни недоношенных новорожденных детей) оценить наличие врожденной пневмонии, что значительно сократит временные затраты на постановку диагноза и позволит в кратчайшие сроки начать проведение терапии, отвечающей принципам персонализированной медицины [1–6].

## ■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение состава микробиома и отбор целевых таксонов биоматериала верхних дыхательных путей с целью применения результатов в микробиом-ассоциированном прогнозировании врожденной пневмонии у недоношенных новорожденных детей.

## ■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В группу исследования включены 96 недоношенных новорожденных детей, из них 64 – с верифицированным диагнозом «врожденная пневмония» (основная группа), 32 – с генерализованным инфекционным процессом без повреждения легочной ткани (группа сравнения). Состав микробиоты верхних дыхательных путей получен путем биоинформатического анализа данных высокопроизводительного секвенирования ампликонов гипервариабельных регионов V3/V4 гена 16s рРНК. Алгоритм

анализа данных включал проверку качества прочтений (FastQC [7]), удаление последовательностей праймеров (Preprocess 16S), удаление низкокачественных фрагментов прочтений (Trimmomatic [8]), назначение таксономических уровней и количественную оценку состава микробиома (Kraken2 [9,10] (база Kraken Standart)). Статистическую обработку данных проводили в среде программирования R 4.3.1 [11], программа RStudio 2023.09.1+494 [12] с применением библиотеки tidyverse 2.0.0 [13].

Для отбора целевых таксонов на уровне род сопоставлены результаты нескольких подходов к оценке дифференциальной численности в группах пациентов. Ориентация на результат в порядке значимости: ANCOM-BC ( $p_{adj} < 0,1$ ), DESeq2 ( $p_{adj} < 0,1$ ), тест Манна – Уитни ( $p < 0,05$ ). В дальнейшем отобраны совпадающие результаты, в случае несовпадения – выбор таксона с наименьшим уровнем значимости и наибольшим размером эффекта.

Анализ значимости различия таксономического состава между группами на основе матрицы расстояний выполнялся с помощью многомерного перестановочного дисперсионного анализа (PERMANOVA). Уровень значимости принят равным 0,05.

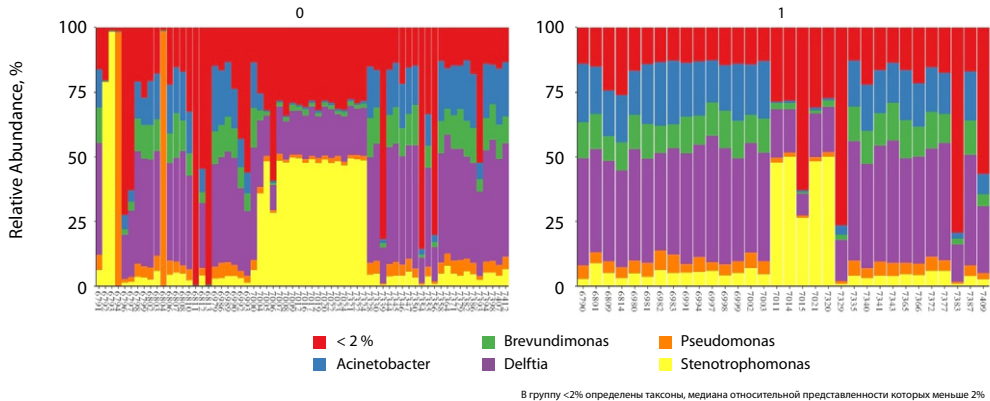
## ■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

### **Особенности состава микробиоты верхних дыхательных путей у недоношенных новорожденных детей**

В группе недоношенных новорожденных с верифицированным диагнозом «врожденная пневмония» (основная группа, 64 ребенка) срок гестации (Median (Mode) [Q1; Q3] [min; max]) составил 28,00 (26,00) [26,00; 30,00] [23,00; 36,00] по сравнению с группой недоношенных новорожденных с генерализованным инфекционным процессом без повреждения легочной ткани (группа сравнения, 32 новорожденных) – 31,00 (31,00) [28,75; 32,25] [24,00; 36,00] при  $p$ -value  $< 0,001$ . Масса тела у новорожденных основной группы – 980,00 (890,00) [837,50; 1400,00] [500,00; 2700,00] по сравнению с новорожденными группы сравнения – 1400,00 (850,00) [1100,00; 1932,50] [510,00; 2640,00] при  $p$ -value 0,001 [5, 6].

У недоношенных младенцев обеих групп выявлены неспецифические клинические признаки инфекционного процесса в первые часы/сутки жизни (эпизоды апноэ, тахипноэ, нарастание потребности в кислороде, потребность в респираторной терапии, проявления сердечно-сосудистой недостаточности, склерема / сероватый оттенок кожных покровов, проявление геморрагического синдрома, легочное кровотечение, макрогематурия, кровоточивость из мест инъекции), а также неспецифические лабораторные признаки инфекции (лейкопения менее  $5 \times 10^9/\text{л}$  или лейкоцитоз в 1–2-е сутки жизни более  $30 \times 10^9/\text{л}$ , на 3–7-е сутки жизни более  $20 \times 10^9/\text{л}$ ; нейтрофилез более  $20 \times 10^9/\text{л}$  в 1–2-е сутки жизни, более  $7 \times 10^9/\text{л}$  после 3-х суток жизни или нейтропения; нейтрофильный индекс 0,2 и более; тромбоцитопения; повышенный уровень СРБ в крови и лактатаemia) [14–17].

Результаты секвенирования биоматериала с поверхности верхних дыхательных путей недоношенных новорожденных детей на уровне род свидетельствуют о доминировании Delftia (семейство Comamonadaceae, порядок Burkholderiales, класс Betaproteobacteria, медианная представленность 34,58%; 41,09%). Помимо этого, к наиболее представленным родам относят Acinetobacter (семейство Moraxellaceae, порядок Pseudomonadales, класс Gammaproteobacteria, 10,74%; 17,83%), Brevundimonas (семейство Caulobacteraceae, порядок Caulobacterales, класс Alphaproteobacteria,



**Рис. 1. График относительной представленности микробиологического состава на уровне род в биоматериале верхних дыхательных путей у недоношенных новорожденных детей**  
**Fig. 1. Graph of relative representation of microbiological composition at the genus level in upper respiratory tract biomaterial from preterm infants**

8,09%; 11,75%), *Stenotrophomonas* (семейство Xanthomonadaceae, порядок Xanthomonadales, класс Gammaproteobacteria, 4,88%; 4,92%), *Pseudomonas* (семейство Pseudomonadaceae, порядок Xanthomonadales, класс Gammaproteobacteria, 3,45%; 4,28%) и *Achromobacter* (семейство Alcaligenaceae, порядок Burkholderiales, класс Betaproteobacteria, 1,28%; 1,28%) [5]. На рис. 1 изображены таксоны, для которых медиана относительной представленности в сравниваемых группах (на данном таксономическом уровне) превышает значение, указанное в подписи внизу графика.

Для оценки различий между основной и группой сравнения выполнен одномерный анализ (тест Манна – Уитни). Достоверные различия отмечались по следующим показателям на уровне рода: *Acinetobacter* (семейство Moraxellaceae, порядок Pseudomonadales, класс Gammaproteobacteria,  $p < 0,0041$ ), *Brevundimonas* (семейство Caulobacteraceae, порядок Caulobacterales, класс Alphaproteobacteria,  $p < 0,0255$ ).

Графики сравнения относительной представленности наиболее многочисленных таксонов в группах и результаты теста представлены на рис. 2.

Для отбора целевых таксонов на уровне род сопоставлены результаты нескольких подходов к оценке дифференциальной численности в группах пациентов. Ориентация на результат в порядке значимости: ANCOM-BC ( $p_{adj} < 0,1$ ), DESeq2 ( $p_{adj} < 0,1$ ), тест Манна – Уитни ( $p < 0,05$ ). В дальнейшем отобраны совпадающие результаты, в случае несовпадения – выбор таксона с наименьшим уровнем значимости и наибольшим размером эффекта. Часть выявленных таксонов, демонстрирующих дифференциальную представленность в группах [6]:

- *Legionella* (тест Манна – Уитни  $p = 0,0213$ ; модель ALDEx2 – таксон отсутствует; модель MaAsLin2 coef 0,0016, pval 0,0160, qval 0,7882; модель LinDA log2FoldChange 0,4884, pvalue 0,0342, padj 0,4447; модель ANCOMBS Beta\_LFC 0,5900, p\_val 0,0024, p\_adj 0,0497);
- *Ralstonia* (тест Манна – Уитни  $p = 0,0381$ ; модель ALDEx2 – effect 0,3218, overlap 0,3201, wi ep 0,0124, wi eBH 0,7475; модель MaAsLin2 – таксон отсутствует; модель LinDA log2FoldChange 0,6964, pvalue 0,0126, padj 0,4447; модель ANCOMBS Beta\_LFC 0,7278, p\_val 0,0011, p\_adj 0,0323);

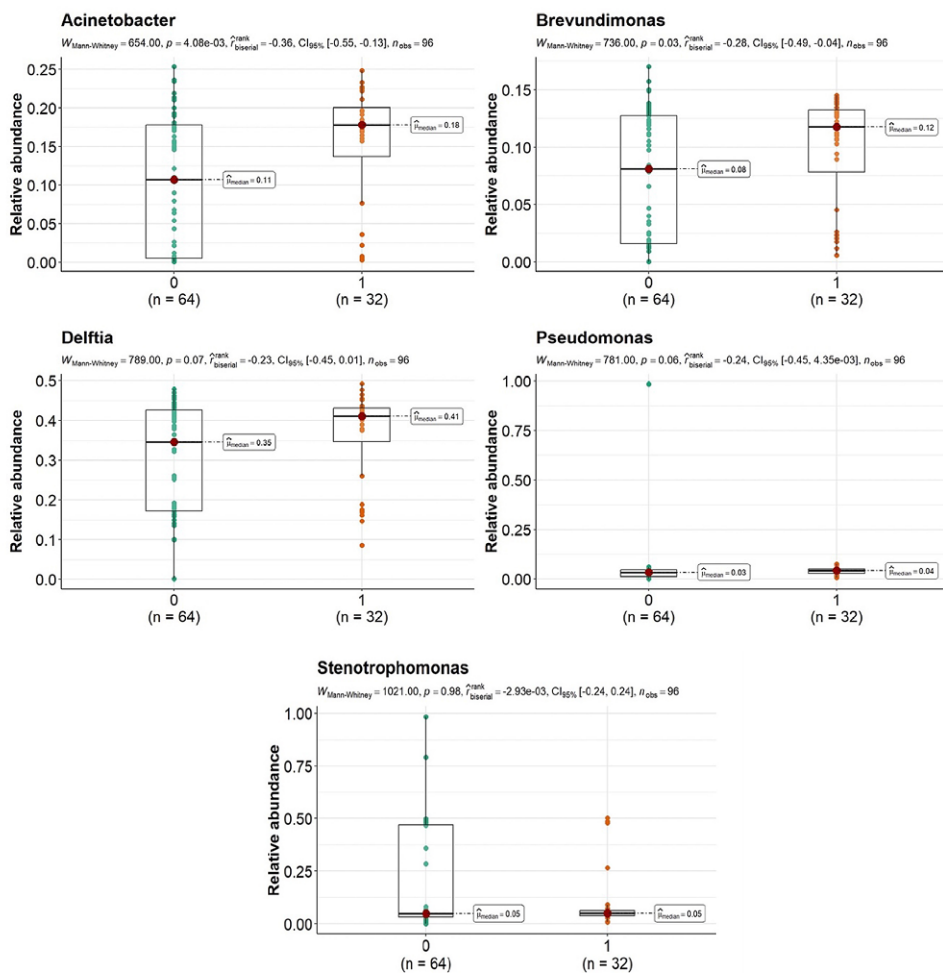


Рис. 2. Относительная представленность наиболее многочисленных таксонов в группах и результаты теста

Fig. 2. Relative representation of the most abundant taxa in groups and test results

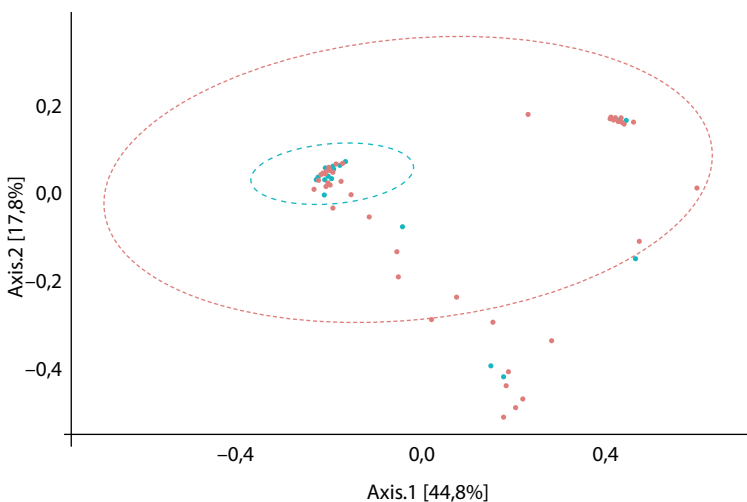
- Candidatus Nanosynbacter (тест Манна – Уитни  $p=0,0015$ ; модель ALDEx2 – effect 0,4843, overlap 0,2856, wi ep 0,0038, wi eBH 0,5644; модель ZicoSeq – R2 0,0156, p raw 0,013, p adj fdr 0,8001; модель MaAsLin2 – coef 0,0056, pval 0,0045, qval 0,7349; модель LinDA log2FoldChange 1,2578, pvalue 0,0006, padj 0,3630; модель ANCOMBS Beta\_LFC 1,0833, p\_val 0,0001, p\_adj 0,0081).

В ходе альтернативного подхода, основанного только на результатах теста Манна – Уитни, к целевым таксонам добавлены роды *Acinetobacter* ( $p=0,0313$ ), *Mycoplasmopsis* ( $p=0,0201$ ), *Luteimonas* ( $p=0,0046$ ).

Для каждого отдельно выбранного таксона проведен ROC-анализ: *Legionella* (AUC 0,6607, optimal\_cutpoint 0,0047, sensitivity 0,5357, specificity 0,7826), *Ralstonia* субдоминанта (AUC 0,6444, optimal\_cutpoint 0,1713, sensitivity 0,6429, specificity 0,6087), *Candidatus Nanosynbacter* (AUC 0,7220, optimal\_cutpoint 0,0057, sensitivity 0,9643, specificity 0,4348), *Acinetobacter* доминанта (AUC 0,6498, optimal\_cutpoint 15,5777, sensitivity 0,8571, specificity 0,4783), *Mycoplasma* (AUC 0,6595, optimal\_cutpoint 0,0018, sensitivity 0,5652, specificity 0,7143), *Luteimonas* (AUC 0,6976, optimal\_cutpoint 0,0091, sensitivity 0,5714, specificity 0,7609).

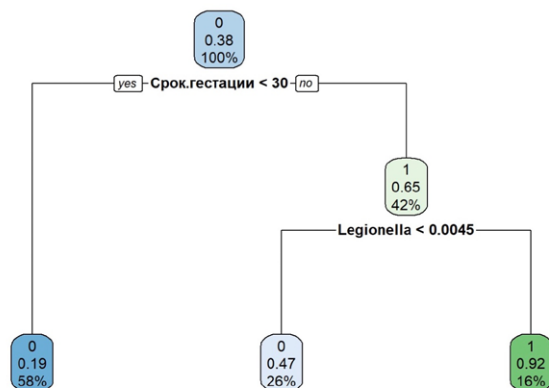
Ниже отображены показатели бета-разнообразия, которые оценивают несходство между экосистемами, сообщая, в какой степени одно сообщество отличается от другого. Каждая точка представляет собой образец: образцы, расположенные ближе друг к другу, обычно более похожи между собой, чем образцы, находящиеся поодаль друг от друга. На рис. 3 представлен график сходства таксономического состава (бета-разнообразие) на основании метода PCoA (метрика различия: метрика Брея – Кертиса). На основании проведенного теста Permutational Multivariate Analysis of Variance Using Distance Matrices ( $Pr(>F) = 0,052$ ) можно говорить о наличии тенденции к различию таксономического состава между группами.

Метод «Дерево принятия решений» позволил разделить большой объем входных данных на относительно небольшие группы и выделить наиболее значимые признаки, связанные с реализацией врожденной пневмонии у недоношенных новорожденных детей. В ходе выполнения метода получены данные: сочетание в биоматериале верхних дыхательных путей *Legionella* со сроком гестации младенцев более 30 недель (рис. 4), а также наличие родов *Candidatus Nanosynbacter*, *Luteimonas* независимо от срока гестации может являться специфическим маркером развития врожденной пневмонии у недоношенных младенцев (из списка исключен род *Pusillimonas*

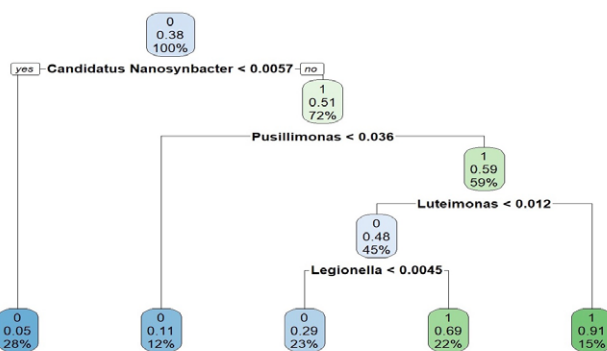


**Рис. 3. График сходства таксономического состава (бета-разнообразие) на основании метода PCoA (метрика различия: метрика Брея – Кертиса)**  
**Fig. 3. Graph of similarity of taxonomic composition (beta diversity) based on the PCoA method (metric of difference: Bray – Curtis metric)**





**Рис. 4. Дерево принятия решения «Сочетание срок гестации / состав микробиома верхних дыхательных путей при развитии врожденной пневмонии»**  
**Fig. 4. Decision tree "Combination of gestational age/composition of upper respiratory tract microbiome in the development of congenital pneumonia"**



**Рис. 5. Дерево принятия решения «Моновливание состава микробиома верхних дыхательных путей на развитие врожденной пневмонии»**  
**Fig. 5. Decision tree "Mono-influence of upper respiratory tract microbiome composition on the development of congenital pneumonia"**

ввиду способности к разложению салицилатов и отсутствию данных о способности данных микроорганизмов вызывать врожденную пневмонию) (рис. 5).

Выделены наиболее значимые комбинации (всего 26 000 комбинаций) микробиома верхних дыхательных путей у недоношенных новорожденных с врожденной пневмонией: Lautropia + Sideroxydans/Bifidobacterium (AUC 0,7679, optimal\_cutpoint 2,2083, sensitivity 0,8571, specificity 0,6304); Lautropia + Spongiibacter/Bifidobacterium (AUC 0,7764, optimal\_cutpoint 2,2679, sensitivity 0,8571, specificity 0,6304); Hylemonella + Sideroxydans + Spongiibacter/Bifidobacterium (AUC 0,7624, optimal\_cutpoint 5,4167, sensitivity 0,7500, specificity 0,7391); Lautropia + Sideroxydans + Gryllotalpicola/Bifidobacterium (AUC 0,7601, optimal\_cutpoint 2,2083, sensitivity 0,8929, specificity 0,5870); Lautropia + Sideroxydans + Spongiibacter/Bifidobacterium (AUC 0,7826, optimal\_cutpoint 2,3393, sensitivity 0,8929, specificity 0,6304); Lautropia + Gryllotalpicola +

Spongiibacter/Bifidobacterium (AUC 0,7663, optimal\_cutpoint 2,2083, sensitivity 0,8929, specificity 0,5870); Hylemonella + Legionella + Sideroxydans + Spongiibacter/Bifidobacterium (AUC 0,7632, optimal\_cutpoint 6,4167, sensitivity 0,7500, specificity 0,7174); Lautropia + Sideroxydans + Gryllotalpica + Spongiibacter/Bifidobacterium (AUC 0,7760, optimal\_cutpoint 3,2500, sensitivity 0,7500, specificity 0,7391).

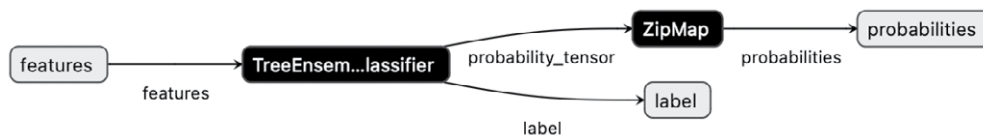
### **Микробиом-ассоциированное прогнозирование врожденной пневмонии у недоношенных младенцев, основанное на работе технологии искусственного интеллекта**

Изучение особенностей микробиома верхних дыхательных путей у недоношенных младенцев позволяет определить нормативный микробиологический спектр у новорожденных детей, показатели патологического микробиологического спектра у недоношенных новорожденных детей с врожденной пневмонией. Интеграция полученных данных в клиническую практику возможна при выполнении методики, основанной на работе программы искусственного интеллекта, что позволит повысить точность, упростит и сократит время оценки в верификации диагноза с последующим повышением качества оказываемой медицинской помощи. Произведена добровольная регистрация и депонирование объекта авторского права № 1745-КП от 11.06.2024 года на территории Республики Беларусь «Программа ранней диагностики врожденной пневмонии у недоношенных новорожденных детей на платформах систем машинного обучения и компьютерного зрения», авторы Старовойтова А.С., Стома И.О., Улезко Е.А.

Программа искусственного интеллекта создана на языке программирования Python. Оптимизация запуска нейронных сетей выполнена с помощью ONNX Runtime, что ускоряет обработку данных и повышает производительность системы. Установщики собраны при помощи PyInstaller, что позволяет легко разворачивать и использовать продукт на различных системах. Веб-интерфейс разработан с использованием Streamlit, что обеспечивает удобное и интуитивно понятное взаимодействие с пользователем.

Программа основана на сочетании работы 2 нейронных сетей: алгоритма Categorical Boosting (CatBoost) – градиентный бустинг, который создает множество простых моделей (решающих деревьев), каждая из которых обучается на ошибках предыдущих моделей – прогнозирование врожденной пневмонии по данным микробиома поверхности верхних дыхательных путей у недоношенных новорожденных детей (рис. 6), и алгоритма Residual Network (ResNet18) (компьютерное зрение) – чтение снимков ультразвукового исследования легочной ткани у недоношенных новорожденных. Система стартово обучена на первичном массиве данных (государственная регистрация информационного ресурса «База данных исследования микробиома поверхности миндалин, небных дужек и задней стенки ротоглотки у недоношенных новорожденных детей с определяемым положительным индуцируемым фактором гипоксии (HIF)» от 19 апреля 2024 г., регистрационный номер 5762438161, авторы Стома И.О., Старовойтова А.С., Улезко Е.А.) и продолжает обучаться при каждом последующем добавлении данных исследования микробиома верхних дыхательных путей у недоношенных младенцев.

Каждая из нейронных сетей (согласно своему алгоритму) осуществляет прогноз относительно врожденной пневмонии, затем обобщает данные и выдает единый



**Рис. 6. Обобщенная схема работы алгоритма Categorical Boosting (CatBoost) при прогнозировании врожденной пневмонии у недоношенных новорожденных детей**

**Fig. 6. Generalised scheme of the Categorical Boosting (CatBoost) algorithm in predicting congenital pneumonia in premature newborns**

конечный результат. Комбинированное прогнозирование объединяет силу двух моделей, тем самым улучшая точность финального прогноза и делая его более надежным. Программа также имеет функцию одномоментного определения врожденной пневмонии либо по данным микробиома дыхательных путей у недоношенных новорожденных детей, либо только по данным ультразвукового исследования легких.

## ■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ввиду того, что вышеперечисленные роды относятся к минорной части микробиоты верхних дыхательных путей, дальнейшие исследования по изучению микробиома недоношенных младенцев с врожденной пневмонией продолжают с целью использования данных элементов в модели постановки диагноза «Врожденная пневмония» (МКБ-10 P23).

Применение микробиом-ассоциированного подхода оказания медицинской помощи при ведении недоношенных новорожденных детей с врожденной пневмонией ляжет в основу нового направления в области инфекционных болезней неонатального периода, что в свою очередь позволит своевременно и достоверно верифицировать диагноз, уменьшит число ложноположительных клинических диагнозов, сократит расходы на оказываемые медицинские услуги за счет сокращения нерациональных и неэффективных рутинных диагностических манипуляций и впоследствии позволит повысить качество оказываемой медицинской помощи.

## ■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Stoma I.O. *Microbiome of the respiratory tract. Educational and methodical manual*. GEOTAR-Media, 2023; 104 p. (in Russ.)
2. Stoma I.O. *Microbiome in medicine: a guide for doctors*. Moscow: GEOTAR-Media, 2020; 320 p. (in Russ.)
3. Starovoitova A.S., Ulezko A.A., Stoma I.O. Microbiome of the upper respiratory tract in newborns – integration into clinical practice. *Pediatrics. Eastern Europe*. 2022;10(3):379–386.
4. Starovoitova A.S., Ulezko A.A., Stoma I.O. et al. The relevance of studying the microbiome of the upper respiratory tract in the development of congenital pneumonia in premature newborns. *Medical news*. 2024;8:26–29.
5. Starovoitova A.S., Ulezko E.A., Stoma I.O. et al. Microbiome-associated approach to the diagnosis of congenital pneumonia in premature newborns: features of the composition of the upper respiratory tract microbiota and the level of hypoxia – induced factor (hif-1-alpha). *Medical news*. 2024;11 (in print)
6. Starovoitova A., Ulezko A., Stoma I. et al. Microbiome-associated prognosis of congenital pneumonia in premature infants: ai as a way of integration into clinical practice. *Az rbyaycan Pediatriya Jurnalı*. 2024 (in print)
7. Andrews S. (2010). FastQC: A Quality Control Tool for High Throughput Sequence Data [Online]. Available online at: <http://www.bioinformatics.babraham.ac.uk/projects/fastqc/>
8. Bolger A.M., Lohse M., Usadel B. Trimmomatic: a flexible trimmer for Illumina sequence data. *Bioinformatics*. 2014 Aug 1;30(15):2114–20.
9. Wood D.E., Lu J., Langmead B. Improved metagenomic analysis with Kraken 2. *Genome Biol*. 2019;20:257. Available at: <https://doi.org/10.1186/s13059-019-1891-0>

10. Wood D.E., Salzberg S.L. Kraken: ultrafast metagenomic sequence classification using exact alignments. *Genome Biol.* 2014;15:R46. Available at: <https://doi.org/10.1186/gb-2014-15-3-r46>
11. RStudio Team (2020). RStudio: Integrated Development for R. RStudio, PBC, Boston, MA. Available at: <http://www.rstudio.com/>
12. R Core Team (2022). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. Available at: <https://www.R-project.org/>
13. Wickham et al. Welcome to the tidyverse. *Journal of Open Source Software.* 2019;4(43):1686. Available at: <https://doi.org/10.21105/joss.01686>
14. Zubkov V.V., Baibarina E.N., Ryumina I.I. Diagnostic significance of signs of pneumonia in newborns. *Obstetrics and Gynecology.* 2012;7:68–73.
15. Ivanov D.O., Shabalov N.P., Shabalova N.N. et al. *Leukocyte indices of cellular reactivity as an indicator of the presence of hypo- and hyperergic variants of neonatal sepsis.* The server's Medical Library MedLinks.ru Section: Pediatrics and Neonatology.
16. Antonov A.A., Baibarina E.N., Balashova E.N. et al. Congenital pneumonia (clinical recommendations) Ministry of Health of the Russian Federation. *Neonatology: news, opinions, training.* 2017;4:133–148.
17. Zubkov V.V., Ryumina I.I. *Congenital and perinatal infections. Obstetrics. National.* M.: GEOTAR-Media, 2015; 59.



Иванова А.А., Зенькова С.К., Семёнов В.М. ✉, Дмитраченко Т.И., Егоров С.К., Косова М.С.  
Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, Витебск, Беларусь

## Особенности циркуляции Torque teno вируса в цереброспинальной жидкости у пациентов с инфекционными поражениями центральной нервной системы

**Конфликт интересов:** не заявлен.

**Вклад авторов:** Семенов В.М., Дмитраченко Т.И. – общая концепция статьи, коррекция текста; Иванова А.А., Зенькова С.К. – клиническая часть работы, наблюдение за пациентами, анализ полученных данных, основная часть текста статьи; Егоров С.К., Косова М.С. – методическая и лабораторная часть исследования.

Подана: 02.12.2024

Принята: 09.12.2024

Контакты: vmsemenov@mail.ru

### Резюме

В течение всего периода своего существования Torque teno вирус (TTV) представляет большой интерес для исследователей всего мира. Роль TTV в развитии патологий различных органов и систем, несмотря на почти тридцатилетнюю историю известного существования этого вируса, не определена. Результаты исследований неоднозначны, что указывает на необходимость дальнейших изысканий. Целью работы явилось установление частоты обнаружения и уровня вирусной нагрузки TTV в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) пациентов с инфекционной патологией ЦНС. В исследование были включены 114 пациентов с симптомами функциональных нарушений ЦНС: 5 пациентов с бактериальными поражениями ЦНС, 44 пациента с вирусными поражениями ЦНС, 65 пациентов без изменений ликвора. Обнаружение ДНК TTV осуществляли методом ПЦР в режиме реального времени. ДНК TTV в ЦСЖ обнаружена у 28,9% обследованных пациентов, в том числе 100% пациентов с поражениями ЦНС бактериальной этиологии, 29,5% пациентов с вирусными менингитами/менингоэнцефалитами, 23,1% пациентов без изменений в ЦСЖ. При бактериальных менингитах вирусная нагрузка TTV оказалась достоверно выше, чем у пациентов с серозными менингитами ( $p=0,013$ ) и у пациентов без патологических изменений в ЦСЖ ( $p=0,0076$ ). В процессе лечения при наличии эффекта от проводимой терапии уровень ДНК TTV снижался, что может косвенно указывать на возможность использования уровня вирусной нагрузки в качестве прогностического фактора течения инфекционного процесса в ЦНС.

**Ключевые слова:** TTV, ЦНС, ЦСЖ, ПЦР, менингит, энцефалит

Ivanova A., Ziankova S., Semenov V. ✉, Dmitrachenko T., Yahorov S., Kosova M.  
Vitebsk State Order of People's Friendship Medical University, Vitebsk, Belarus

# The Particularities of TTV Circulation in Cerebrospinal Fluid in Patients with Infectious Diseases of the Central Nervous System

**Conflict of interest:** nothing to declare.

**Authors' contribution:** Semenov V., Dmitrachenko T. – general concept of the article, text correction; Ivanova A., Ziankova S. – clinical part of the work, observation of patients, analysis of obtained data, major part of the text of the article; Yahorov S., Kosova M. – methodological and laboratory part of the study.

Submitted: 02.12.2024

Accepted: 09.12.2024

Contacts: vmsemenov@mail.ru

## Abstract

Torque teno virus (TTV) has been of great interest to researchers all over the world throughout its existence. The role of TTV in the development of pathologies of various organs and systems, despite almost thirty years of known existence of this virus, has not been defined. The results of studies are ambiguous, which indicates the need for further research. The aim of this work was to establish the frequency of detection and level of TTV viral load in CSF of patients with infectious pathology of CNS. The study included 114 patients with symptoms of functional CNS disorders: 5 patients with bacterial CNS lesions, 44 patients with viral lesions, and 65 patients without changes in CSF. TTV DNA detection was performed by real-time PCR. TTV DNA in CSF was detected in 28.9% of the examined patients, including 100% of patients with CNS lesions of bacterial etiology, 29.5% of patients with viral meningitis/meningoencephalitis, and 23.1% of patients without changes in CSF. In bacterial meningitis viral load of TTV was significantly higher than in patients with serous meningitis ( $p=0.013$ ) and in patients without pathological changes in CSF ( $p=0.0076$ ). In the course of treatment, under the condition of the presence of the effect of therapy, the level of TTV DNA decreased, which may indirectly indicate the possibility of using the level of viral load as a prognostic factor of the course of the infectious process in the CNS.

**Keywords:** TTV, CNS, CSF, PCR, meningitis, encephalitis

## ■ ВВЕДЕНИЕ

В течение длительного времени TTV ассоциировали исключительно с патологией печени, в частности с развитием посттрансфузионного гепатита [1, 2]. В последующие годы всё большее количество исследователей стали высказывать предположения о возможном обнаружении TTV в других органах и тканях человека, таких как желудочно-кишечный тракт [3], органы дыхания [4], почки [5, 6], но при этом четкой роли TTV в патогенезе конкретных заболеваний определено не было. Длительное время достоверные результаты исследований, направленных на обнаружение TTV в cerebrospinalной жидкости (ЦСЖ), отсутствовали. Высказывались мнения о

невозможности проникновения TTV в ЦНС, случаи обнаружения вируса в ЦСЖ объяснялись недостатками отбора пациентов, метода забора материала и рассуждением, что вирус мог быть лишь пассивно занесен в ткань из плазмы крови [7–9].

В настоящее время в связи с активным применением ПЦР было установлено, что практически во всех биологических жидкостях и тканях человека, в том числе в ЦНС, несмотря на анатомическую изолированность головного мозга за счет гематоэнцефалического барьера, возможно нахождение TTV [10]. Стали высказываться предположения, что TTV может являться частью вирома человека [11, 12]. Существующая противоречивость мнений вызывает необходимость проведения дальнейших исследований, направленных на оценку роли TTV при различных заболеваниях человека.

## ■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Установить частоту обнаружения и уровень вирусной нагрузки TTV в ЦСЖ пациентов с инфекционной патологией ЦНС.

## ■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под нашим наблюдением находились 114 пациентов с симптомами функциональных нарушений ЦНС, поступивших в УЗ «Витебская областная клиническая инфекционная больница» в 2023–2024 гг., среди которых 44 пациента с инфекционными поражениями ЦНС вирусной природы, средний возраст которых составил 22,1 года (min 1 год, max 74 года), 5 пациентов с бактериальными поражениями ЦНС в возрасте от 1 года до 64 лет (средний возраст 22,8 года). Среди включенных в исследование были 65 пациентов без изменений ликвора, которым выполнялась люмбальная пункция в связи с наличием лихорадки и симптомов внутричерепной гипертензии (головная боль, тошнота, рвота), средний возраст составил 36,2 года (min 1 год, max 91 год). Забор ликвора выполнялся в первые 1–2 дня после поступления в стационар, у отдельных обследуемых, преимущественно пациентов с бактериальным менингитом, проводилось исследование ликвора в динамике. Всего было исследовано 127 образцов ЦСЖ.

Обнаружение и количественное определение ДНК TTV в ЦСЖ осуществлялось методом ПЦР в режиме реального времени, которую проводили по разработанной нами методике [13]. Конструирование и выбор оптимальных праймеров и зондов с учетом длины ампликона, температуры отжига, нуклеотидного состава и длины праймеров, распределения нуклеотидов по длине праймера, возможности образования праймерами шпилек и димеров выполняли с применением программ Primer-BLAST/Primer3, FastPCR. Специфичность выбранных олигонуклеотидов анализировали, используя программу nucleotide Blast NCBI. При подборе условий, температур и концентраций для проведения ПЦР были выбраны оптимальные пары для использования и мультиплексирования между собой. В связи с целью исследования нами была разработана методика, позволяющая не только обнаруживать ДНК TTV в биологическом образце, но и проводить ее количественное измерение. В связи с этим проводились дополнительные исследования по определению чувствительности разработанного теста, воспроизводимости результатов, а также вычислению предела обнаружения (минимального количества) копий генетического материала в образце. В качестве положительных диагностикумов мы использовали плазмиды



с количеством фрагмента ДНК 5 копий/мл, 50 копий/мл, 500 копий/мл, 5000 копий/мл, 50 000 копий/мл, 500 000 копий/мл. При применении разработанной нами методики предел обнаружения ДНК ТТV в образце составлял не менее 50 копий/мл.

## ■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В результате исследования ДНК ТТV была обнаружена у 33 (28,9%) из 114 пациентов, включенных в исследование. Проведенный анализ показал, что достоверно чаще ( $p < 0,05$ ) ДНК ТТV обнаруживалась у пациентов с бактериальными поражениями ЦНС, чем при вирусной патологии ЦНС или при отсутствии патологических изменений ЦСЖ. Вирусная ДНК была выявлена у всех 5 (100%) пациентов с бактериальными менингитами, включенных в исследование, у 13 (29,5%) пациентов с вирусными менингитами/менингоэнцефалитами, а также у 15 (23,1%) пациентов без изменений в ЦСЖ. Данные представлены в табл. 1.

Более детальный анализ группы пациентов без патологических изменений ЦСЖ показал, что 20 (30,8%) из 65 человек имели в анамнезе патологию ЦНС (дисциркуляторная энцефалопатия различного генеза, ОНМК, дегенеративные заболевания: болезнь Паркинсона, Штурге – Вебера, состояние после оперативного лечения на головном мозге по поводу глиобластомы, мтс головного мозга, отек головного мозга, мигренеподобные цефалгии, вертеброгенные миелопатии). Из 15 пациентов этой группы, у которых в СМЖ обнаруживалась ДНК ТТV, патологию ЦНС в анамнезе имели 8 (53,3%) пациентов. Напротив, среди 50 ДНК ТТV отрицательных пациентов патологию ЦНС в анамнезе имели лишь 12 (24%) пациентов. Суммарно ДНК ТТV была выявлена у 8 из 20 пациентов с патологией ЦНС в анамнезе, что составило 40%, и у 7 из 45 пациентов без патологии ЦНС – 15,5%. Таким образом, более частое обнаружение ТТV-вируса при наличии патологии ЦНС в анамнезе косвенно может указывать на ее определенное влияние на преодоление вирусом гематоэнцефалического барьера и возможное его участие в развитии патологического процесса в ЦНС.

Для дальнейшего исследования пациенты с наличием ДНК ТТV в ЦСЖ были разделены на несколько групп. Первую группу составили 3 пациента с бактериальными менингитами известной этиологии (2 пациента – *N. meningitidis*, 1 пациент – *S. pneumoniae*), среди которых женщин было 2, мужчин – 1. Вторую группу составили 2 пациента (1 мужчина, 1 женщина) с гнойными менингитами неустановленной этиологии. Среди 13 пациентов с серозными менингитами было выявлено 3 пациента с серозными менингитами энтеровирусной этиологии (группа 3), среди которых 2 пациента мужского, 1 пациентка женского пола. Еще у 10 пациентов этиология

**Таблица 1**  
**Частота выявления ДНК ТТV у пациентов с инфекционными поражениями ЦНС и без них**  
**Table 1**  
**Frequency of TTV DNA detection in patients with and without infectious CNS lesions**

Группа	Общее количество пациентов	Количество пациентов ДНК ТТV «+»	
		абс.	%
Бактериальные поражения ЦНС	5	5	100
Вирусные поражения ЦНС	44	13	29,5
Пациенты без патологических изменений в ЦСЖ	65	15	23,1

серозных менингитов не была установлена (группа 4), среди них пациентов мужского пола – 7, женского – 3. Пятая группа была представлена 15 пациентами без патологических изменений в ЦСЖ, 11 из которых женщины, 3 – мужчин.

Анализ количественного определения ДНК ТТV показал, что у всех пациентов с гнойными менингитами вирусная нагрузка в ЦСЖ была достоверно выше, чем в группе пациентов с серозными менингитами ( $p=0,013$ ) и в группе пациентов без патологических изменений в ЦСЖ ( $p=0,0076$ ). При этом вирусная нагрузка ДНК ТТV превышала 1000 копий/мл (1033 копии/мл) даже в образце ЦСЖ пациента с бактериальным менингитом, взятом на 30-е сутки заболевания. Данный пациент поступил в стационар с жалобами на повышение температуры до 39 °С, головную боль, заложенность носа, боль в горле. Ему был выставлен диагноз «ОРЗ средней степени тяжести». До поступления в стационар в течение недели пациент получал антибактериальную терапию (левофлоксацин). Несмотря на проводимую дезинтоксикационную терапию у пациента сохранялась головная боль умеренной интенсивности (ВАШ 6–7 баллов) и субфебрильная температура тела, в связи с чем было принято решение о проведении люмбальной пункции (30-й день болезни), по результатам которой был выставлен диагноз «гнойный менингит».

Максимальная вирусная нагрузка у пациентов с гнойными менингитами в начале заболевания составила от 956 880 до 1 032 719 копий/мл, данные приведены в табл. 2. Наиболее высокий уровень вирусной нагрузки был отмечен у пациента с бактериальным менингитом менингококковой этиологии, 1 032 719 копий/мл (6-е сутки заболевания). Вирусная нагрузка при пневмококковом менингите составила 2618 копий/мл (14-й день болезни), исследование проводилось на фоне антибактериальной терапии в течение 11 дней.

Среди 5 пациентов с гнойными менингитами у 4 пациентов исследование ЦСЖ проводилось в динамике. В процессе лечения у 3 из 4 пациентов уровень ДНК ТТV снижался. Как было отмечено ранее, у 2 пациентов с менингококковой этиологией заболевания вирусные нагрузки в начале заболевания были выше, чем у других пациентов, при этом они были госпитализированы в тяжелом состоянии в отделение анестезиологии и реанимации. Заболевание протекало с выраженными клиническими проявлениями, лихорадкой до 39 °С. На фоне проводимого лечения состояние пациентов улучшалось, что сопровождалось снижением уровней вирусной нагрузки ТТV: с 1 032 719 копий/мл на 6-е сутки заболевания до 3708 копий/мл на 14-е сутки у одного пациента и с 34 567 копий/мл на 1-е сутки до 0 копий/мл (неопределяемого количества) на 9-е сутки заболевания у второго.

У пациента с менингитом пневмококковой этиологии уровень вирусной нагрузки в первом образце ЦСЖ, взятой на 14-е сутки заболевания по причине позднего обращения и неспецифичности жалоб (вялость, рвота, жидкий стул, лихорадка), составил 2618 копий/мл, что значительно ниже, чем при менингококковом менингите. Заболевание при этом характеризовалось затяжным течением, развитием осложнений (подострый ишемический лакунарный инфаркт головного мозга, острый средний неперфоративный отит). В процессе лечения вирусная нагрузка, как и при менингите, вызванном *N. meningitidis*, снизилась (83 копии/мл на 72-е сутки заболевания).

Четвертый пациент отличался от трех предыдущих. Первый образец ЦСЖ у данного пациента был взят лишь на 30-е сутки заболевания по причине неспецифичности жалоб (описано ранее), уровень вирусной нагрузки в ней составил 1033 копии/мл.



**Таблица 2**  
**Уровень ДНК ТТV в СМЖ при различной патологии**  
**Table 2**  
**TTV DNA level in CSF in various pathologies**

Группа	Подгруппа	Количество пациентов	Средняя вирусная нагрузка, копий/мл	Min вирусная нагрузка, копий/мл	Max вирусная нагрузка, копий/мл
Гнойные менингиты	Бактериальные менингиты с известной этиологией	3	356 634,7	2618	1 032 719
	Бактериальные менингиты неустановленной этиологии	2	478 956,5	1033	956 880
Серозные менингиты	Вирусные менингиты энтеровирусной этиологии	3	22 870,6	321	67 128
	Серозные менингиты предположительно вирусной этиологии	10	4359,5	39	33 296
Пациенты без патологических изменений в ЦСЖ	С патологией ЦНС в анамнезе	8	1 853,75	38	4278
	Без патологии ЦНС в анамнезе	7	231,3	30	571

На фоне лечения, несмотря на некоторое улучшение общего состояния пациента и показателей ЦСЖ, уровень вирусной нагрузки вырос до 9344 копий/мл (42-е сутки заболевания).

Таким образом, снижение уровня ДНК ТТV при положительной динамике заболевания у пациентов с бактериальном менингитом и его рост при неблагоприятном течении патологического процесса, по нашему мнению, может указывать на возможность использования данного показателя в качестве прогностического фактора и маркера оценки эффективности проводимой терапии, что, однако, требует дальнейшего изучения.

Среди пациентов с серозными менингитами максимальные уровни вирусной нагрузки в начале заболевания не превышали 70 тыс. копий/мл, при этом самые высокие уровни отмечались у пациентов с подтвержденной энтеровирусной этиологией заболевания (от 1163 копий/мл до 67 128 копий/мл). Минимальная вирусная нагрузка у пациентов с серозными менингитами составила 39 копий/мл в образце, который был взят на 5-е сутки от начала заболевания у пациента с диагнозом «вирусный менингит неуточненной этиологии».

Как отмечалось ранее, группа пациентов без патологических изменений в ЦСЖ была разделена на две подгруппы: пациенты с патологией ЦНС в анамнезе и пациенты без патологии ЦНС любой этиологии. Уровень вирусной нагрузки в первой подгруппе колебался в диапазоне от 38 копий/мл (5-е сутки заболевания) до 4278 копий/мл (6-е сутки заболевания), средняя вирусная нагрузка составила 1853,75 копий/мл. Во вторую подгруппу вошли 7 пациентов без предшествующей патологии ЦНС. Уровень вирусной нагрузки в данной подгруппе находился в диапазоне от 30 копий/мл (8-е сутки заболевания) до 571 копии/мл (4-е сутки), средняя вирусная нагрузка составила 231,3 копий/мл. В процессе наблюдения пациентов из второй подгруппы были выставлены следующие диагнозы: ОРВИ (2), коронавирусная инфекция (3), ротавирусная инфекция (2), инфекционный гастроэнтерит (2), пиелонефрит (2), вирусная кишечная инфекция неуточненная (1), лихорадка неясного генеза (1),

энтероколит, вызванный *Cl. difficile* (1). Таким образом, уровень вирусной нагрузки у пациентов с предшествующей патологией ЦНС в анамнезе оказался достоверно выше, чем у пациентов без патологии ЦНС ( $p=0,027$ ). Наиболее высокие показатели вирусной нагрузки отмечались у пациентов после оперативного вмешательства на головном мозге, с болезнью Паркинсона, алкогольной энцефалопатией.

## ■ ВЫВОДЫ

1. ДНК ТТВ обнаружена в 100% образцов ЦСЖ при бактериальном менингите, что достоверно выше, чем у пациентов с вирусным менингитом/менингоэнцефалитом (29,5%) и у пациентов без изменений в ЦСЖ (23,07%).
2. При бактериальных менингитах вирусная нагрузка ТТВ в ЦСЖ достоверно выше, чем в группе пациентов с серозными менингитами ( $p=0,013$ ) и в группе пациентов без патологических изменений в ЦСЖ ( $p=0,0076$ ). Наиболее высокая вирусная нагрузка характерна для пациентов с бактериальным менингитом менингококковой этиологии (1 032 719 копий/мл). Среди пациентов с вирусным менингитом наибольшая вирусная нагрузка отмечалась у пациентов с менингитами энтеро-вирусной этиологии (67 128 копий/мл).
3. Снижение уровня вирусной нагрузки в процессе лечения пациентов с бактериальным менингитом может косвенно указывать на возможность использования количественного определения ДНК ТТВ в качестве прогностического фактора течения инфекционного процесса в ЦНС и маркера оценки эффективности проводимой терапии.

---

## ■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Cau C. TTV: a new hepatitis virus? Transfusion-transmitted virus. *Minerva Med.* 1999;90(9):339–343.
2. Liwen I., Januszkievicz-Lewandowska D., Nowak J. Role of TT virus in pathogenesis of liver diseases – the prevalence of TTV in patients and healthy individuals. *Przegl Epidemiol.* 2002;56(1):101–113.
3. De Villiers E.-M. TTV infection in colorectal cancer tissues and normal mucosa. *Int J Cancer.* 2007;121(9):2109–2112.
4. Prasetyo A.A. Respiratory viruses and torque teno virus in adults with acute respiratory infections. *Intervirology.* 2015;57(1):57–68.
5. Fabrizi F. TT virus infection in end-stage renal disease (ESRD). *J Nephrol.* 2001;14(2):80–87.
6. Tarrass F. Transfusion-transmitted virus (TTV) and renal failure. *Nephrol Ther.* 2006;2(4):176–182.
7. Maggi F., Bendinelli M. Human anelloviruses and the central nervous system. *Rev. Med. Virol.* 2010;20(6):392–407.
8. Maggi F. Low prevalence of TT virus in the cerebrospinal fluid of viremic patients with central nervous system disorders. *J. of Medical Virology.* 2001;65(2):418–422.
9. Mancuso R. Torque teno virus (TTV) in multiple sclerosis patients with different patterns of disease. *J. of Medical Virology.* 2013;85(12):2176–2183.
10. Jurasz H. Torque teno virus (TTV) Infection in Patients with Encephalitis. *Int J Mol Sci.* 2024;25(20):11177.
11. Focosi D. Torquetenovirus: the human virome from bench to bedside. *Clin Microbiol Infect.* 2016;22(7):589–593.
12. Gore E.J. Understanding torquetenovirus (TTV) as an immune marker. *Front Med.* 2023;10:e1168400.
13. Semenov V. Test system for real-time PCR for detection of TTV DNA in biological material. *Hepatology and gastroenterology.* 2024;8(1):36–41.

<https://doi.org/10.34883/PI.2024.13.4.031>  
УДК 616-078:616-002.5



Будрицкий А.М. ✉, Левянцева А.Л., Воловик Д.В., Шушман М.А.  
Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет,  
Витебск, Беларусь

## Сравнительное исследование диагностических возможностей QuantiFERON-TB Gold Plus и других видов тестов на туберкулезную инфекцию

**Конфликт интересов:** не заявлен.

**Вклад авторов:** концепция и дизайн исследования, редактирование – Будрицкий А.М.; концепция и дизайн исследования, редактирование, обработка – Левянцева А.Л.; концепция и дизайн исследования, редактирование, сбор материала, написание текста – Воловик Д.В.; концепция и дизайн исследования, редактирование, сбор материала, написание текста – Шушман М.А.

Подана: 01.10.2024

Принята: 09.12.2024

Контакты: phtisio@mail.ru

### Резюме

**Введение.** QuantiFERON-TB Gold Plus (QFT-Plus) – это средство диагностики активной и латентной туберкулезной инфекции, которое основано на выявлении гамма-интерферона. Этот тест предпочтителен для обследования лиц, вакцинированных БЦЖ, так как его результат не зависит от вакцинации. Точное определение чувствительности и специфичности QFT-Plus затруднительно, и есть необходимость в дальнейших исследованиях его эффективности, особенно у детей и пациентов с ослабленным иммунитетом.

**Цель.** Оценить эффективность QFT-Plus в белорусской популяции, определить степени согласия между QFT-Plus и другими видами тестов на туберкулезную инфекцию.

**Материалы и методы.** Проведен ретроспективный анализ и сопоставление анамнеза, результатов теста QFT-Plus, пробы Манту, Диаскинтеста и общеклинических исследований при обследовании 42 пациентов Витебского областного клинического центра пульмонологии и фтизиатрии с августа 2021 г. по сентябрь 2023 г. Определение уровней согласия между QFT-Plus и другими видами тестов на туберкулезную инфекцию проведено с помощью каппа-статистики Коэна.

**Результаты.** В этом исследовании на базе данных пациентов Витебского областного клинического центра пульмонологии и фтизиатрии выявлено удовлетворительное согласие между QFT-Plus и пробой Манту и умеренное согласие между результатами QFT-Plus и Диаскинтеста.

**Заключение.** QFT-Plus может быть хорошим инструментом для выявления ЛТБИ, которую «не видит» проба Манту или Диаскинтест, а также для опровержения ложноположительных результатов кожных проб, в частности возникающих у детей после вакцинации БЦЖ.

**Ключевые слова:** QuantiFERON-TB Gold Plus, латентная туберкулезная инфекция, гамма-интерферон

Budritskii A. ✉, Leviankova A., Volovik D., Shushman M.

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

## A Comparative Study of the QuantiFERON-TB Gold Plus Diagnostic Capabilities to Other Types of Tests for Tuberculosis Infection

**Conflict of interest:** nothing to declare.

**Authors' contribution:** the concept and design of research, editing – Budritskii A.; the concept and design of research, editing – Leviankova A.; the concept and design of research, editing, collecting material, writing text – Volovik D.; the concept and design of research, editing, collecting material, writing text – Shushman M.

Submitted: 01.10.2024

Accepted: 09.12.2024

Contacts: phtisio@mail.ru

### Abstract

---

**Introduction.** QuantiFERON-TB Gold Plus (QFT-Plus) is a diagnostic tool for active and latent tuberculosis infection that is based on the detection of interferon gamma. This test is preferred for examination of persons vaccinated with BCG, since its result does not depend on vaccination. Accurate determination of the sensitivity and specificity of QFT-Plus is difficult and there is a need for further studies of its efficacy, especially in children and immunocompromised patients.

**Purpose.** Evaluate the effectiveness of QFT-Plus in the Belarusian population, determine the degree of agreement between QFT-Plus and other types of tests for tuberculosis infection.

**Materials and methods.** Retrospective analysis and comparison of medical history, QFT-Plus test results, Mantoux test, Diaskintest and general clinical studies were performed at the examination of 42 patients of the Vitebsk Regional Clinical Center of Pulmonology and Phthisiology from August 2021 to September 2023. Determination of levels of agreement between QFT-Plus and other types of TB infection tests is done using Cohen's kappa statistics.

**Results.** In this study, based on the data of patients of the Vitebsk Regional Clinical Center for Pulmonology and Phthisiology, a satisfactory agreement was found between QFT-Plus and the Mantoux test and a moderate agreement between the results of QFT-Plus and Diaskintest.

**Conclusion.** QFT-Plus can be a good tool for detecting LTBI that the Mantoux or Diaskintest test "does not see", as well as for refuting false positive skin test results, in particular those occurring in children after BCG vaccination.

**Keywords:** QuantiFERON-TB Gold Plus, latent tuberculosis infection, interferon-gamma release assay

---

### ■ ВВЕДЕНИЕ

QuantiFERON-TB Gold Plus – это последнее поколение тест-систем для диагностики активной и латентной туберкулезной инфекции *in vitro*. Принцип данного теста заключается в использовании твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА)

для выявления и количественного определения гамма-интерферона (IFN- $\gamma$ ), который образуется и секретируется Т-лимфоцитами в ответ на стимуляцию специальной пептидной смесью. Эта смесь имитирует такие антигены микобактерии туберкулеза (МБТ), как высокоспецифичные белки ESAT-6 и CFP-10, которые отсутствуют во всех штаммах БЦЖ и в большинстве нетуберкулезных микобактерий, за исключением *M. kansasii*, *M. persicum*, *M. gordonae*, *M. marinum*, *M. szulgai* и *M. riyadhense* [1, 2].

На сегодняшний день есть доказательства, что при развитии туберкулезной инфекции важную роль в иммунном ответе играют CD4<sup>+</sup>-Т-хелперы, которые, как и CD8<sup>+</sup>-Т-лимфоциты, секретируют IFN- $\gamma$ , фактор некроза опухоли, интерлейкин-2 и другие цитокины, активирующие макрофаги [3–5]. CD8<sup>+</sup>-Т-лимфоциты также продуцируют перфорин, гранзимы и гранулизин, оказывая таким образом цитолитическое действие на инфицированные МБТ клетки и непосредственно на МБТ [6].

Новизна теста QFT-Plus состоит в том, что он индуцирует иммунный ответ цитотоксических CD8<sup>+</sup>-Т-лимфоцитов в дополнение к стимуляции CD4<sup>+</sup>-Т-хелперов, которая предусмотрена в предшествующих версиях квантиферонового теста. QFT-Plus был разработан для усовершенствования выявления латентной туберкулезной инфекции (ЛТБИ), особенно среди недавно контактировавших с пациентами с туберкулезом органов дыхания, а также у детей и лиц с иммунодефицитными состояниями. Однако известно, что CD8<sup>+</sup>-Т-лимфоциты, специфичные к ESAT-6 и CFP-10, обнаруживаются у пациентов с активной формой туберкулеза чаще, чем у пациентов с ЛТБИ [3, 7, 8]. Кроме того, исследования, сравнивающие QFT-Plus и предыдущее поколение квантиферонового теста, имеют противоречивые результаты: одни подтверждают превосходство диагностических возможностей QFT-Plus [9, 10], другие – нет [11]. Тем не менее квантифероновый тест по сравнению с туберкулиновыми кожными пробами имеет ряд преимуществ: нет противопоказаний, побочных реакций, зависимости от сроков проведения профилактических прививок и ложноположительных результатов после вакцинации БЦЖ, интерпретация результатов менее субъективная, предполагается более высокая специфичность.

## ■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

В связи с отсутствием стандарта диагностики ЛТБИ и активного туберкулеза точное определение чувствительности и специфичности теста QFT-Plus затруднительно, но необходимо. Исходя из таких условий, в данном исследовании поставлена цель оценить эффективность QFT-Plus в белорусской популяции, определить степени согласия между QFT-Plus и другими видами тестов на туберкулезную инфекцию.

## ■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведены ретроспективный анализ и сопоставление анамнеза, результатов теста QFT-Plus, пробы Манту, Диаскинтеста и общеклинических исследований при обследовании 42 пациентов Витебского областного клинического центра пульмонологии и фтизиатрии с августа 2021 г. по сентябрь 2023 г. Определение уровней согласия между QFT-Plus и другими видами тестов на туберкулезную инфекцию проведено с помощью каппа-статистики Коэна (табл. 1).

В состав тест-системы QFT-Plus входят четыре пробирки: пробирка отрицательного контроля (N) для коррекции результата с учетом фона (уровня циркулирующего IFN- $\gamma$ ), две пробирки с антигенами МБТ для стимулирования CD4<sup>+</sup>-Т-хелперов (TB1)

**Таблица 1**  
**Вычисление и интерпретация каппа-статистики Коэна**  
**Table 1**  
**Computing and interpreting Cohen's kappa statistics**

$k = \frac{p_o - p_e}{1 - p_e}$ , где $p_o$ – относительное наблюдаемое согласие, $p_e$ – гипотетическая вероятность случайного совпадения	
Каппа Коэна	Степень согласия
0–0,09	Отсутствие согласия
0,10–0,20	Незначительная
0,21–0,40	Удовлетворительная
0,41–0,60	Умеренная
0,61–0,80	Значительная
0,81–0,99	Почти полное согласие
1,0	Полное согласие

и CD8<sup>+</sup>-Т-лимфоцитов (ТВ2) и пробирка с митогеном (М) в качестве положительного контроля. В каждую пробирку помещают по 1 мл крови, после чего пробирки инкубируют в течение 24 часов при температуре 37 °С и центрифугируют. Далее из них собирают плазму, в которой измеряют концентрацию IFN-γ методом твердофазного ИФА. В лунки планшета для ИФА последовательно вносят 50 мкл раствора конъюгата и 50 мкл образцов плазмы, а также выделяют лунки для внесения двух серий стандартных градуировочных растворов рекомбинантного человеческого IFN-γ с концентрациями 4 МЕ/мл, 1 МЕ/мл, 0,25 МЕ/мл и 0 МЕ/мл. Содержимое планшета перемешивают на шейкере в течение 1 минуты и инкубируют в течение 2 часов при температуре 22 °С, после чего планшет тщательно промывают раствором промывочного буфера. Далее в лунки вносят 100 мкл раствора ферментного субстрата, перемешивают на шейкере в течение 1 минуты и инкубируют в течение 30 минут при температуре 22 °С, после чего в лунки вносят 50 мкл раствора, останавливающего ферментативную реакцию. Через пять минут необходимо измерить оптическую плотность (ОП) и с помощью стандартной логарифмической кривой (по оси у – log средней ОП двух серий стандартных градуировочных растворов, по оси х – log концентраций IFN-γ в этих растворах) найти концентрацию IFN-γ в каждом образце плазмы, интерпретировать результат (табл. 2).

**Таблица 2**  
**Интерпретация результатов QFT-Plus**  
**Table 2**  
**Interpretation of QFT-Plus results**

Пробирка N (МЕ/мл)	Разница между ТВ1 и N (МЕ/мл)	Разница между ТВ2 и N (МЕ/мл)	Разница между М и N (МЕ/мл)	Результат QFT-Plus
≤8,0	≥0,35 и ≥25% от значения N	Любой показатель	Любой показатель	Положительный
	Любой показатель			
	<0,35 или ≥0,35 и <25% от значения N	<0,35 или ≥0,35 и <25% от значения N	≥0,5	Отрицательный
≥8,0	Любой показатель		<0,5	Неопределенный



Результат QFT-Plus считается действительным, если средняя ОП стандартного градуировочного раствора с концентрацией IFN- $\gamma$  4 МЕ/мл составляет  $\geq 0,6$ , для 0 МЕ/мл – менее 0,15, а разница между средней ОП для 0,25 МЕ/мл и 0 МЕ/мл – менее 0,04.

## ■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Из 42 пациентов 24 человека (57%) женского пола и 18 (43%) – мужского, 30 человек (71%) старше 18 лет.

Десять человек (24%) имели на момент обследования активную форму легочного туберкулеза. Из них у 5 человек (50%) все три теста были положительными и сочетались с лимфоцитозом в ОАК, у 3 (30%) – положительные (обе или одна) кожные пробы и отрицательный QFT-Plus с нормальным ОАК, 1 пациент (10%) имел неопределенный результат QFT-Plus и отрицательные кожные пробы при наличии лимфоцитоза, и у 1 человека (10%) все три теста были отрицательными с нормальным ОАК.

32 пациента (76%) обследовались на предмет ЛТБИ в ходе диагностического поиска по поводу подозрительных результатов общеклинических исследований либо имели в анамнезе контакт с лицом, инфицированным МБТ. Из них у 15 пациентов (47%) все три теста были отрицательными, у 5 (16%) – положительными и сочетались с лимфоцитозом в 4 случаях, 8 человек (25%) имели положительные (обе или одну) кожные пробы и отрицательный QFT-Plus при наличии лимфоцитоза в 6 случаях, 2 пациента (6%) имели положительный результат QFT-Plus и отрицательные кожные пробы при наличии лимфопении, и 2 пациента (6%) имели неопределенный результат QFT-Plus, отрицательные кожные пробы и анемию легкой степени.

Среди пациентов младше 18 лет (N=12) 6 человек (50%) имели положительный результат одной или обеих кожных проб, при этом 4 из них сопровождалось отрицательным, 1 – неопределенным и 1 – положительным результатом QFT-Plus. Также 6 человек (50%) имели отрицательные кожные пробы, 5 из которых сочетались с отрицательным и 1 – неопределенным результатом QFT-Plus.

QFT-Plus и проба Манту имеют удовлетворительную степень согласия, однако у лиц младше 18 лет согласие между этими тестами незначительное. QFT-Plus и Диаскинтест имеют умеренную степень согласия (табл. 3). Среди неконкордантных

**Таблица 3**  
**Степени согласия между QFT-Plus и другими видами тестов на туберкулезную инфекцию**  
**Table 3**

**Degrees of agreement between QFT-Plus and other types of TB infection tests**

<b>QFT-Plus и проба Манту</b>			
<b>Выборка</b>	<b>Конкордантность результатов</b>	<b>Каппа Коэна</b>	<b>Степень согласия</b>
Среди всех пациентов	67%	0,38	Удовлетворительная
Старше 18 лет	67%	0,34	Удовлетворительная
Младше 18 лет	50%	0,143	Незначительная
<b>QFT-Plus и Диаскинтест</b>			
<b>Выборка</b>	<b>Конкордантность результатов</b>	<b>Каппа Коэна</b>	<b>Степень согласия</b>
Среди всех пациентов	76%	0,47	Умеренная
Старше 18 лет	73%	0,44	Умеренная
Младше 18 лет	83%	0,44	Умеренная

**Таблица 4**  
**Варианты неконкордантных результатов**  
**Table 4**  
**Nonconcordant result variants**

	ПМ (+)	ПМ (-)	Всего		ДСТ (+)	ДСТ (-)	Всего
Q (-)	68,75%		68,75%	Q (-)	40%		40%
Q (+)		12,5%	12,5%	Q (+)		30%	30%
Q (±)	6,25%	12,5%	18,75%	Q (±)	0	30%	30%
Всего	N=16		N=16	Всего	N=10		N=10
	75%	25%			40%	60%	

Примечания: ПМ (+) – положительная проба Манту, ПМ (-) – отрицательная проба Манту, ДСТ (+) – положительный результат Диаскинтеста, ДСТ (-) – отрицательный результат Диаскинтеста, Q (-) – отрицательный результат QFT-Plus, Q (+) – положительный результат QFT-Plus, Q (±) – неопределенный результат QFT-Plus.

результатов QFT-Plus и пробы Манту (N=16) чаще наблюдались расхождения в сторону положительной пробы Манту и отрицательного результата QFT-Plus. Среди несовпадений QFT-Plus и Диаскинтеста четкой тенденции в какую-либо сторону не выявлено (табл. 4).

Не выявлено прямых и обратных корреляций (сила корреляции  $0,29 \geq R \geq -0,13$ ) между уровнем IFN- $\gamma$  в пробирках тест-системы QFT-Plus и такими характеристиками, как возраст, пол, особенности анамнеза и характер туберкулезной инфекции (активная или латентная), диаметр папулы пробы Манту и Диаскинтеста, показатели ОАК и лейкоцитарной формулы.

## ■ ОБСУЖДЕНИЕ

Отрицательный результат QFT-Plus не исключает наличия инфекции МБТ, как и положительный результат не может быть единственным основанием для постановки диагноза и требует дополнения другими методами исследования (рентгенография, бактериологическое исследование мокроты и др.). Ложноотрицательный результат может иметь место при иммунопатологиях, иммунодефицитных состояниях и ненадлежащем обращении с пробирками после забора крови. Неопределенный результат из-за слабого ответа на митоген (разница между M и N <0,5 МЕ/мл) возможен при лимфопении и сниженной активности лимфоцитов. Неопределенный результат из-за повышенного уровня IFN- $\gamma$  в пробирке N может быть при наличии гетерофильных антител (например, человеческих антимышиных антител), которые могут мешать иммунологическому анализу. Кроме того, некоторыми исследователями отмечено увеличение количества неопределенных результатов QFT-Plus во время и после пандемии COVID-19 [12–14]. Наконец, ложноположительный результат может быть следствием инфицирования нетуберкулезными микобактериями, имеющими антигенные белки ESAT-6 и CFP-10.

## ■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

QFT-Plus может быть хорошим инструментом для выявления ЛТБИ, которую «не видит» проба Манту или Диаскинтест, а также для опровержения ложноположительных результатов кожных проб, в частности возникающих у детей после вакцинации БЦЖ. Тем не менее использование QFT-Plus при обследовании на предмет

инфицирования МБТ обязательно должно сопровождаться применением и других методов исследования. Кроме того, необходимы дальнейшие исследования для более точной оценки чувствительности и специфичности QFT-Plus у пациентов с ослабленным иммунитетом и детей.

## ■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Van Ingen J. Region of difference in nontuberculous Mycobacterium species adds a phylogenetic and taxonomical character. *J Bacteriol.* 2009;191(18):5865–7. doi: 10.1128/JB.00683-09
2. Scherrer S. Distribution and expression of esat-6 and cfp-10 in non-tuberculous mycobacteria isolated from lymph nodes of slaughtered cattle in Switzerland. *J Vet Diagn Invest.* 2019;31(2):217–221. doi: 10.1177/1040638718824074
3. Abebe F. Association of ESAT-6/CFP-10-induced IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  and IL-10 with clinical tuberculosis: evidence from cohorts of pulmonary tuberculosis patients, household contacts and community controls in an endemic setting. *Clin Exp Immunol.* 2017;189(2):241–249. doi: 10.1111/cei.12972
4. Guo S. The CFP-10/ESAT-6 complex of Mycobacterium tuberculosis potentiates the activation of murine macrophages involvement of IFN-gamma signaling. *Med Microbiol Immunol.* 2010;199(2):129–37. doi: 10.1007/s00430-010-0146-1
5. Tan T. The ESAT-6/CFP-10 secretion system of Mycobacterium marinum modulates phagosome maturation. *Cell Microbiol.* 2006;8(9):1417–29. doi: 10.1111/j.1462-5822.2006.00721.x
6. Lin P.L., Flynn J.L. CD8 T cells and Mycobacterium tuberculosis infection. *Semin Immunopathol.* 2015;37(3):239–49. doi: 10.1007/s00281-015-0490-8
7. Lancioni C. CD8+ T cells provide an immunologic signature of tuberculosis in young children. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;185(2):206–12. doi: 10.1164/rccm.201107-1355OC
8. Rozot V. Mycobacterium tuberculosis-specific CD8+ T cells are functionally and phenotypically different between latent infection and active disease. *Eur J Immunol.* 2013;43(6):1568–77. doi: 10.1002/eji.201243262
9. Venkatappa T.K. Comparing QuantiFERON-TB Gold Plus with Other Tests To Diagnose Mycobacterium tuberculosis Infection. *J Clin Microbiol.* 2019;57(11):e00985-19. doi: 10.1128/JCM.00985-19
10. Pourakbari B. Comparison of the QuantiFERON-TB Gold Plus and QuantiFERON-TB Gold In-Tube interferon- $\gamma$  release assays: A systematic review and meta-analysis. *Adv Med Sci.* 2019;64(2):437–443. doi: 10.1016/j.advms.2019.09.001
11. Shafeque A. Fourth-Generation QuantiFERON-TB Gold Plus: What Is the Evidence? *J Clin Microbiol.* 2020;58(9):e01950–19. doi: 10.1128/JCM.01950-19
12. Ward J.D., Cornaby C., Schmitz J.L. Indeterminate QuantiFERON Gold Plus Results Reveal Deficient Interferon Gamma Responses in Severely Ill COVID-19 Patients. *J Clin Microbiol.* 2021;59(10):e0081121. doi: 10.1128/JCM.00811-21
13. Solanich X. Clinical Significance of Indeterminate QuantiFERON-TB Gold Plus Assay Results in Hospitalized COVID-19 Patients with Severe Hyperinflammatory Syndrome. *J Clin Med.* 2021;10(5):918. doi: 10.3390/jcm10050918
14. Palacios-Gutierrez J.J. Clinical and Epidemiological Correlates of Low IFN-Gamma Responses in Mitogen Tube of QuantiFERON Assay in Tuberculosis Infection Screening During the COVID-19 Pandemic: A Population-Based Marker of COVID-19 Mortality? *Arch Bronconeumol.* 2022;58(9):649–659. doi: 10.1016/j.arbres.2022.01.011



Матиевская Н.В.<sup>1</sup> ✉, Гвозделюк О.В.<sup>1</sup>, Олизарович Ю.И.<sup>2</sup>, Соболевская Н.И.<sup>3</sup>,  
Наврозова Е.К.<sup>3</sup>, Карпыза В.Ю.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

<sup>2</sup>Больница скорой медицинской помощи г. Гродно, Гродно, Беларусь

<sup>3</sup>Гродненская областная инфекционная клиническая больница, Гродно, Беларусь

## Тяжелый остеопороз у 46-летнего мужчины, живущего с ВИЧ, на фоне длительного приема антиретровирусной терапии (клинический случай и обзор литературы)

**Конфликт интересов:** не заявлен.

**Вклад авторов:** все авторы внесли существенный вклад в написание статьи.

Подана: 04.12.2024

Принята: 09.12.2024

Контакты: [natamati@mail.ru](mailto:natamati@mail.ru)

### Резюме

Представлен обзор литературы по частоте и нарушению минеральной плотности костной ткани при ВИЧ-инфекции, а также клинический случай тяжелого остеопороза у пациента, диагноз ВИЧ-инфекции и гепатита С которому был установлен в возрасте 27 лет. В течение 8 лет пациент был без антиретровирусной терапии (АРТ), с 35 лет в течение 10 лет он получал схему АРТ с тенофовиром/эмтрицитабином и лопинавиром/ритонавиром с хорошей приверженностью, о чем свидетельствуют высокие показатели CD4+Т-лимфоцитов (961 кл/мл) и неопределяемая вирусная нагрузка ВИЧ в течение 8 лет. Диагноз тяжелого остеопороза и хронического нефротического синдрома, ХБП 3 Б ему был установлен в возрасте 46 лет. У пациента также установлен дефицит витамина D – 5,4 нг/мл. Это позволяет говорить о множественных факторах, приведших к значимому снижению минеральной плотности костной ткани у данного пациента, и подчеркивает важность мониторинга минеральной плотности костной ткани у людей, живущих с ВИЧ, для своевременной диагностики и коррекции данного состояния.

**Ключевые слова:** ВИЧ-инфекция, остеопороз, антиретровирусная терапия, витамин D

Matsiyenskaya N.<sup>1</sup> ✉, Hvazdzeliuk O.<sup>1</sup>, Olizarovich Y.<sup>2</sup>, Sabaleuskaya N.<sup>3</sup>, Naurozava E.<sup>3</sup>, Karpyza V.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

<sup>2</sup> Grodno Emergency Hospital, Grodno, Belarus

<sup>3</sup> Grodno Regional Infectious Diseases Clinical Hospital, Grodno, Belarus

## Severe Osteoporosis in a 46-Year-Old Patient Living with HIV Against the Background of Long-Term use of Antiretroviral Therapy (Clinical Case and Literature Review)

**Conflict of interest:** nothing to declare.

**Authors' contribution:** all authors made a significant contribution to writing the article.

Submitted: 04.12.2024

Accepted: 09.12.2024

Contacts: natamati@mail.ru

### Abstract

A review of the literature on bone mineral density disorders in HIV infection is presented, as well as a clinical case of severe osteoporosis in a patient diagnosed with HIV infection and hepatitis C at the age of 27. The patient was ART-free for 8 years, and from the age of 35, he received ART with tenofovir/emtricitabine and lopinavir/ritonavir for 10 years with good adherence, as evidenced by high CD4+T lymphocytes counts (961 cells/ml) and undetectable HIV viral load for 8 years. He was diagnosed with severe osteoporosis and chronic nephrotic syndrome, CKD 3B, at the age of 46. The patient also had vitamin D deficiency – 5.4 ng/ml. This suggests multiple factors that led to a significant decrease in bone mineral density in this patient and emphasizes the importance of monitoring bone mineral density in people living with HIV for timely diagnosis and correction of osteopenia.

**Keywords:** HIV infection, osteoporosis, antiretroviral therapy, vitamin D

### ■ ВВЕДЕНИЕ

Остеопороз – метаболическое заболевание скелета, характеризующееся снижением костной массы, нарушением микроархитектоники костной ткани и, как следствие, переломами при минимальной травме [1]. По данным ВОЗ, остеопороз стоит на третьем месте после сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета. Набор массы костной ткани происходит в детском возрасте, достигая максимума к 20–30 годам. До 35–40 лет костная масса остается практически неизменной, после чего начинает постепенно уменьшаться [2].

У женщин темпы уменьшения минеральной плотности костной ткани (МПК) значительно быстрее, чем у мужчин, что обусловлено дефицитом эстрогенов в период пери- и постменопаузы [1].

Выделяют первичный и вторичный остеопороз. Первичный остеопороз развивается как самостоятельное заболевание без выявленной иной причины снижения прочности скелета, занимает 95% в структуре остеопороза у женщин в

постменопаузе (постменопаузальный остеопороз) и 80% в структуре остеопороза у мужчин старше 50 лет.

Вторичный остеопороз развивается вследствие различных заболеваний или состояний, а также приема лекарственных средств, т. е. имеется конкретная причина, приводящая к остеопорозу. В структуре остеопороза вторичный остеопороз занимает 5% у женщин и 20% у мужчин. ВИЧ-инфекция относится к доказанным факторам риска развития вторичного остеопороза [1].

Известно, что клиническим проявлением остеопороза является возникновение переломов. Целью метаанализа 35 статей было установить частоту как всех видов переломов, так и переломов на фоне сниженной МПК у людей, живущих с ВИЧ (ЛЖВ), в сравнении с контрольной группой неинфицированных лиц. Было установлено, что у ЛЖВ наблюдалась более высокая частота как всех видов переломов (4,08% против 0,44%), так и переломов на фоне нарушения МПК (2,66% против 2,19% соответственно). Относительный риск всех переломов и переломов на фоне нарушения МПК у ЛЖВ составил 1,91 (95% доверительный интервал (ДИ) 1,46–2,49;  $p < 0,001$ ), в то время как в контрольной группе – 1,68 (95% ДИ 1,40–2,01;  $p < 0,001$ ). У ЛЖВ также было больше переломов позвонков (1,26% против 0,37%; ОР 1,97; 95% ДИ 1,22–3,2;  $p < 0,05$ ), переломов бедра (1,38% против 0,81%; ОР 1,88; 95% ДИ 0,99–3,57;  $p = 0,05$ ) и переломов запястья (1,38% против 1,29%; ОР 1,67; 95% ДИ 1,13–2,45;  $p < 0,05$ ), чем у лиц из контрольной группы. Суммарная частота переломов составила 1,72 на 100 человеко-лет у ЛЖВ и 1,29 у здоровых людей из контрольной группы [3].

В исследовании Triant et al., включавшем 8525 ЛЖВ и 2 208 792 неинфицированных ВИЧ, среди ЛЖВ наблюдалось четырехкратное увеличение переломов как у мужчин, так и у женщин разных возрастов [4].

## ■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Представить обзор литературы и клинический случай тяжелого остеопороза у 46-летнего мужчины, живущего с ВИЧ, на фоне длительного приема антиретровирусной терапии.

## ■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Представлен обзор научной литературы по теме остеопении/остеопороза у ЛЖВ и анализ медицинской документации пациента С., 1977 г. р. Выполнена оценка показателей МПК ВИЧ-инфицированного на рентгеновском остеоденситометре DMS/Stratos DR.

## ■ КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Мужчина 46 лет с диагнозом: ВИЧ-инфекция, 4-я клиническая стадия (CD-4 – 596 кл/мкл от 17.05.2022; ВН – <58 кл/мл от 15.12.2022), терапевтическая ремиссия. ППЛ. НСV-инфекция, спонтанная ремиссия (РНК ВГС «–» 2021 г. без получения противовирусной терапии). Выраженный остеопороз с патологическими спонтанными переломами. Спонтанные переломы ребер (октябрь 2022 г.). Асептический некроз головки левой бедренной кости. Двусторонний коксартроз. Хронический нефротический синдром. ХБП 3 Б. Дефицит витамина D – 5,4 нг/мл.

Дата постановки на учет пациента по ВИЧ-инфекции: 01.04.2004. АРТ была начата 01.01.2012, через 8 лет после установления диагноза ВИЧ-инфекции по схеме эмтрицитабин/тенофовир + лопинавир/ритонавир. На фоне АРТ достигнута терапевтическая ремиссия ВИЧ-инфекции, так как вирусная нагрузка ВИЧ была постоянно недетектируемой, показатели CD4+Т-лимфоцитов – более 500 кл/мкл, что свидетельствовало о хорошей приверженности пациента к лечению. Однако в 2022 г. у пациента появились клинические признаки тяжелого остеопороза (спонтанные переломы ребер, асептический некроз головки левой бедренной кости). В 2020 г. установлен диагноз хронического нефротического синдрома, ХБП, так как отмечалось снижение СКФ до 40,7 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>.

По результатам денситометрии от 15.12.2022: спина (L1-L4) – значение минеральной плотности кости (BMD) составляло 0,639 г/см<sup>3</sup>, – Z-Score= –2,9 (–40%) (60,1%). Правое бедро: BMD – 0,396 г/см<sup>3</sup>, – Z-Score= –4,0 (–64%) (35,9%). Левое бедро: BMD – 0,377 г/см<sup>3</sup>, – Z-Score= –4,2 (–66%) (34,1%) – в сравнении со средним значением здорового населения того же возраста и пола.

Пациенту была изменена схема АРТ на абакавир/ламивудин + долутегравир; назначено лечение остеопороза (препараты кальция, витамин D, алендроновая кислота).

## ■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В представленном клиническом случае диагноз ВИЧ-инфекции был установлен пациенту С. в возрасте 27 лет. Путь инфицирования – парентеральное введение наркопрепаратов (ПИН). У пациента одновременно была выявлена коинфекция ВГС, подтвержденная выделением РНК ВГС. Однако при повторном неоднократном исследовании в 2021 и 2022 гг. РНК ВГС не выделялась, что позволило констатировать спонтанную ремиссию ВГС-инфекции, частота которой в данной популяции пациентов может достигать 18% [6].

В настоящее время известно, что наличие коинфекции ВИЧ/ВГС является неблагоприятным фактором, который способствует более выраженной деминерализации костей по сравнению с моно-ВИЧ-инфекцией, с моно-ВГС-инфекцией, а также с лицами аналогичного возраста без сопутствующих инфекций. Так, в исследовании E.C. Barbu et al. МПК была оценена двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрией у 123 молодых мужчин, разделенных на три группы исследования: 41 – с коинфекцией ВИЧ/НСV, 42 – с моноинфекцией ВИЧ и 40 – с моноинфекцией НCV. Затем их МПК была сравнена с МПК 40 здоровых мужчин, сопоставимых по возрасту и индексу массы тела пациентам исследуемых групп. Частота снижения МПК у пациентов с ВИЧ/ВГС составила 31,7% (чаще в поясничном отделе позвоночника), что было выше по сравнению с группой ВИЧ-моноинфекции (23,8%), ВГС-моноинфекции (7,5%), и отсутствовала в группе контроля. При этом жировая масса и мышечная масса были значительно ниже у пациентов с коинфекцией ВИЧ/ВГС, чем в контрольной группе. Саркопения была чаще в группе ВИЧ/НСV (43,9%) [7].

В популяции ЛЖВ имеют место классические немодифицируемые факторы риска снижения МПК, такие как увеличение общей продолжительности жизни, увеличение продолжительности жизни на фоне приема АРТ, европеоидная раса, наличие переломов в анамнезе, переломов шейки бедра у родителей [5]. Также известно, что в среде ЛЖВ высока частота так называемых модифицируемых факторов риска

снижения МПК. К таковым относятся поведенческие факторы: курение, злоупотребление алкоголем, наркомания, низкая физическая активность. К факторам риска, часто встречающимся среди ЛЖВ, относятся недостаточность питания, малое потребление кальция и белка, дефицит витамина D [5].

Кроме этого, у ЛЖВ часто встречается СПИД-ассоциированная патология, способствующая снижению МПК, – мышечная атрофия, заболевания почек, гипогонадизм, прием лекарственных препаратов [4, 7].

Обращает на себя внимание тот факт, что пациент в течение 8 лет после постановки диагноза ВИЧ-инфекции находился без АРТ, что было связано как с действующими в то время нормативными документами, так и с поведенческими факторами (ПИН, позже нахождение в местах лишения свободы).

Известно, что у ЛЖВ без АРТ в 3,7 раза более высокие шансы развития остеопороза. Риск перелома возникает со старением ЛЖВ и наблюдается примерно на 10 лет раньше, чем в общей популяции, в основном в группах среднего возраста, 40–49 и 50–59 лет [7, 8]. В настоящее время установлено негативное влияние на МПК непосредственно ВИЧ при отсутствии АРТ. Так, показано, что неконтролируемая репликация ВИЧ, приводящая к активации иммунной системы и нарушению функции иммунных клеток, в том числе В-лимфоцитов, связана со снижением продукции костноберегающего остеопротегерина (OPG) и активности остеобластов. Одновременно имеет место повышение экспрессии остеокластогенного цитокина RANKL, значительное увеличение количества предшественников остеокластов, усиление костной резорбции, приводящей к снижению МПК [4].

ВИЧ-инфицированные лимфоциты и макрофаги секретируют рецепторный активатор лиганда ядерного фактора каппа-В (RANK-L) и снижают экспрессию остеопротегерина, создают микросреду, которая способствует привлечению остеокластов. Кроме того, в остеокластах, инфицированных ВИЧ, увеличивается экспрессия RANKL, тартрат-резистентной кислой фосфатазы (TRAP) и катепсина К. ВИЧ также вызывает раннее старение стволовых клеток костного мозга, предшественников остеобластов, и стимулирует эти клетки к секреции воспалительных цитокинов, таких как ИЛ-6 и ИЛ-8, что стимулирует апоптоз остеобластов и снижает экспрессию проosteобластических факторов, таких как щелочная фосфатаза, фактор транскрипции 2, связанный с рантом (RUNX-2), костные морфогенетические белки (BMP-2, BMP-7) или остеокальцин. Все эти факторы нарушают остеогенез и усиливают резорбцию костной ткани [5].

Универсальный доступ к АРТ, раннее ее назначение позволяют увеличить ожидаемую продолжительность жизни ЛЖВ и приблизить ее к продолжительности жизни людей, живущих без ВИЧ-инфекции. В то же время закономерным является увеличение частоты возраст-ассоциированной патологии у ЛЖВ, в том числе снижение МПК, ассоциированных с ней переломов. По данным многих исследований, назначение АРТ оказывает неблагоприятное влияние на остеогенез у ЛЖВ. При этом наиболее выраженное снижение МПК отмечается в первые 2 года приема любой схемы АРТ в связи с развитием синдрома реконструкции иммунной системы и связанного с этим дисбалансом иммунорегуляторных факторов, приводящих к усилению процессов остеорезорбции [7].

Однако наиболее выраженное снижение МПК было установлено при содержащих тенофовир (TDF) режимах АРТ. При этом при приеме тенофовира алафенамида



фурамата (TAF) наблюдается меньшее снижение МПК, чем при приеме TDF. Негативное влияние TDF на метаболизм костной ткани по сравнению с плацебо или TAF было выявлено также и у ВИЧ-негативных пациентов, находящихся на предэкспозиционной профилактике (PrEP) ВИЧ с использованием TDF. В то же время МПК в этих исследованиях была ниже у лиц на PrEP, чем у ЛЖВ (потеря 0,8–1% МПК в позвоночнике через 1 год) [8, 9].

Метаанализ рандомизированных контролируемых исследований, оценивающих влияние различных антиретровирусных препаратов (АРП) на МПК у ЛЖВ, показал, что потеря МПК была значительно меньше при приеме абакавира или TAF по сравнению с TDF. Через 96 недель приема абакавира МПК позвоночника и бедра снижалась менее выражено по сравнению с приемом TDF – на 1,37 процентных пункта (pp) (95% ДИ 0,58–2,15) и 1,40% (0,75–2,05) соответственно; при приеме TAF по сравнению с TDF – на 1,90 pp (1,65–2,15) и 2,66 pp (95% ДИ 2,52–2,79) соответственно [8].

В то же время у ЛЖВ с вирусологической супрессией ВИЧ снижение МПК, вызванное TDF, замедлялось при переходе на TAF или на другой режим, включающий абакавир или ингибитор интегразы. В исследованиях с заменой TDF МПК оставалась стабильной в контрольных группах, которые продолжали АРТ с TDF, что подтверждает отсутствие значительного влияния на МПК стабильной схемы TDF-АРТ у ЛЖВ с вирусологической супрессией ВИЧ, в то время как в группах с заменой TDF на другие АРП отмечалось даже увеличение МПК на 1–2% в год. Является ли этот прирост МПК временным или продолжится с течением времени, не установлено [8].

В ряде работ показано, что у ЛЖВ, находящихся на длительной АРТ, достигших вирусной супрессии (неопределяемой вирусной нагрузки ВИЧ), снижение МПК постепенно замедляется и стабилизируется. Так, было установлено, что у пожилых ЛЖВ мужского пола в возрасте 60–70 лет, успешно получавших АРТ в течение 15 лет (медиана), МПК в различных костных участках была всего на 3–8% ниже, чем у ВИЧ-отрицательных мужчин, сопоставимых по возрасту и ИМТ [10, 11].

В исследованиях показано, что TDF в ряде случаев ассоциируется у некоторых пациентов с проксимальной почечной тубулопатией и потерей фосфата в моче, которые, по-видимому, связаны с кумулятивным воздействием TDF и могут сохраняться даже после прекращения приема TDF [8].

В представленном клиническом случае пациент в течение 10 лет находился на тенофовир-содержащей схеме АРТ с бустированным ритонавиром – ингибитором протеазы (лопинавир/ритонавир). В некоторых исследованиях сообщают, что кумулятивное воздействие тенофовира и ингибиторов протеазы, в частности лопинавира/ритонавира, является независимым предиктором повышенного риска остеопоротических переломов у ВИЧ-инфицированных пациентов. Кроме того, в ходе исследования было показано, что использование ингибиторов протеазы является одним из факторов риска развития остеопороза. Сообщается также, что снижение МПК поясничного отдела позвоночника было более выраженным у пациентов, получавших ингибиторы протеазы (индинавир/ритонавир или лопинавир/ритонавир) по сравнению с другими антиретровирусными препаратами [11].

Витамин D – жирорастворимый витамин, играющий важную роль в гомеостазе кальция, поддержании здоровья костной ткани и снижении риска падений и переломов. Для нормального всасывания кальция в кишечнике необходим достаточный уровень витамина D в крови. Недостаточность витамина D – снижение уровня 25(OH)D

менее 30 нг/мл, дефицит – менее 20 нг/мл. Распространенность дефицита витамина D высока у ЛЖВ и может встречаться у 80% среди данных пациентов [12]. Рекомендации Европейского клинического общества по СПИДу (EACS) советуют проверять статус витамина D у ЛЖВ с анамнезом низкой МПК и/или переломов, высоким риском переломов или с другими факторами, связанными с низким уровнем витамина D (темная кожа, дефицит питания, избегание воздействия солнца, мальабсорбция, ожирение, хроническое заболевание почек, прием эфавиреза или ингибиторов протеазы) [13].

По данным систематических обзоров и метаанализов, имеется связь дефицита витамина D с повышением риска остеопороза, остеопоротических переломов, падений, мышечной слабости, общей и сердечно-сосудистой смертности и низкой физической активностью людей старшего возраста. Выраженное снижение уровня витамина D повышает относительный риск переломов бедра в 2,1 раза с поправкой на возраст и массу тела, у пожилых женщин в постменопаузе при снижении концентрации витамина 25(OH)D  $\leq$  20 нг/мл увеличивались потери костной массы. В обзоре 29 клинических исследований представлено, что повышение уровня витамина D до оптимальных значений на фоне коррекции препаратами витамина D, независимо от схемы АРТ у ЛЖВ, ассоциируется со снижением маркеров воспаления, маркеров обновления костной ткани и вторичного гиперпаратиреоза [14].

В представленном клиническом случае у пациента установлен дефицит витамина D – 5,4 нг/мл, что также способствовало формированию тяжелого остеопороза.

## ■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ВИЧ-инфекция, прием АРТ являются доказанными факторами риска снижения МПК в более молодом возрасте, чем ожидаемый для данной патологии в популяции в целом. Среди ЛЖВ с нарушением МПК отмечена более значимая частота традиционных факторов риска остеопении, а также факторов, связанных с ВИЧ-инфекцией (длительность ВИЧ-инфекции без АРТ, наличие коинфекций ВГС, выраженность иммуносупрессии, активация иммунной системы, схема АРТ, дефицит витамина D<sub>3</sub>) и др.

Представленный клинический случай тяжелого остеопороза и хронического нефротического синдрома, ХБП 3 Б у 46-летнего мужчины, живущего с ВИЧ, позволяет сделать вывод о полиэтиологичности данного состояния, связанного с коинфекцией ВИЧ/ВГС, отсроченного назначения АРТ, 10-летнего приема тенофовир-содержащей схемы АРТ с ингибитором протеазы, бустированным ритонавиром, дефицитом витамина D, что подчеркивает важность мониторинга МПК у ЛЖВ для своевременной диагностики и лечения остеопении/остеопороза, коррекции схемы АРТ.

---

## ■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Belaya Zh.E., Belova K.Yu., Biryukova E.V., et al. Federal clinical guidelines for diagnosis, treatment and prevention of osteoporosis. *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2021;24(2):4-47. (In Russian) <https://doi.org/10.14341/osteo12930>
2. Polozhaeva I.V., Aliyakov M.T. The relevance of the problem of osteoporosis at a young age and its early modern diagnostics. *International Journal of Applied and Fundamental Research*. 2018;2:115-120.
3. Chang, C.J., Chan Y.L., Pramukti I., et al. People with HIV infection had lower bone mineral density and increased fracture risk: a meta-analysis. *Arch Osteoporos*. 2021;16:47. <https://doi.org/10.1007/s11657-021-00903-y>
4. Ofotokun I., McIntosh E., Weitzmann M.N. HIV: Inflammation and Bone. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2012;9:16–25. <https://doi.org/10.1007/s11904-011-0099-z>

5. Biver E. Osteoporosis and HIV Infection. *Calcified Tissue International*. 2022;110(3). DOI:10.1007/s00223-022-00946-4
6. Matievskaya N.V. (2013) *HIV/HCV co-infection: etiology, epidemiology, pathogenesis, clinical picture, diagnosis, treatment*. Grodno: GrSMU.
7. Barbu E.C., Moroti-Constantinescu V.R., Lazar M., et al. Body Composition Changes in Men with HIV/HCV Coinfection, HIV Monoinfection, and HCV Monoinfection. *Acta endocrinologica (buc)*. DOI: 10.4183/aeb.2022.442
8. Ofotokun I., Titanji K., Vikulina T., et al. Role of T-cell reconstitution in HIV-1 antiretroviral therapy-induced bone loss. *Nat Commun*. 2015;6:8282. DOI:10.1038/ncomms9282
9. Komatsu A., Ikeda A., Kikuchi A., et al. Osteoporosis-Related Fractures in HIV-Infected Patients Receiving Long-Term Tenofovir Disoproxil Fumarate: An Observational Cohort Study. *Drug Saf*. 2018 Sep;41(9):843–848. DOI: 10.1007/s40264-018-0665-z
10. Lutsenko A.S., Rozhinskaya L.Y., Toroptsova N.V., et al. The role of calcium and vitamin D medications in prevention and treatment of osteoporosis. *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2017;20(2):69–75. (In Russian) <https://doi.org/10.14341/osteo2017269-75>
11. Wakabayashi Y., Yoshino Y., Seo K. Inhibition of osteoblast differentiation by ritonavir. *Biomedical Reports*. 2018:491–496. DOI: 10.3892/br.2018.1154
12. Mansueto P., Seidita A., Vitale G., et al. Vitamin D deficiency in HIV infection: not only a bone disorder. *Biomed Res Int*. 2015:735615. <https://doi.org/10.1155/2015/735615>
13. EACS European AIDS Clinical Society guidelines. Version 11.0 October 2021. <http://www.eacso-ciety.org/guide-lines/eacs-guidelines/eacs-guidelines.html>
14. Alvarez N., Aguilar-Jimenez W., Rugeles M.T. The potential protective role of Vitamin D supplementation on HIV-1 infection. *Front Immunol*. 2019;10:2291. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02291>



Коломиец Н.Д.<sup>1</sup> ✉, Романова О.Н.<sup>2</sup>, Савицкий Д.В.<sup>3</sup>, Гасич Е.Л.<sup>4</sup>, Дашкевич А.М.<sup>5</sup>, Кастюкевич Л.И.<sup>2</sup>, Булда К.Ю.<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения Белорусского государственного медицинского университета, Минск, Беларусь

<sup>2</sup> Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

<sup>3</sup> Городская детская инфекционная клиническая больница, Минск, Беларусь

<sup>4</sup> Научно-исследовательский институт гигиены, токсикологии, эпидемиологии, вирусологии и микробиологии Республиканского центра гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья, Минск, Беларусь

<sup>5</sup> Республиканский центр гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья, Минск, Беларусь

## Эпидемиология и клинико-лабораторная характеристика мультисистемного воспалительного синдрома у детей в условиях циркуляции SARS-CoV-2

**Конфликт интересов:** не заявлен.

**Вклад авторов:** концепция и дизайн исследования, написание и редактирование текста – Коломиец Н.Д., Романова О.Н.; сбор и обработка материала, статистическая обработка данных, написание текста – Савицкий Д.В.; сбор и обработка материала – Гасич Е.Л.; сбор и обработка материала – Дашкевич А.М.; статистическая обработка данных – Кастюкевич Л.И.; редактирование текста, сбор и обработка материала – Булда К.Ю.

Подана: 20.11.2024

Принята: 09.12.2024

Контакты: ndkolomiets@mail.ru

### Резюме

**Введение.** Мультисистемный воспалительный синдром у детей является редким, но тяжелым осложнением COVID-19.

**Цель.** Выявить особенности эпидемиологии и клинико-лабораторных характеристик мультисистемного воспалительного синдрома у детей на фоне циркуляции ведущих штаммов SARS-CoV-2.

**Материалы и методы.** В исследование включен 81 ребенок с мультисистемным воспалительным синдромом, находившийся на стационарном лечении в учреждении здравоохранения «Городская детская инфекционная клиническая больница» (ГДИКБ) г. Минска, Республика Беларусь, с мая 2020 по май 2023 г. Пациентам проводились следующие исследования: общий анализ крови с подсчетом уровня тромбоцитов и формулы, скорости оседания эритроцитов (СОЭ); биохимическое исследование крови с определением уровня С-реактивного белка (СРБ), прокальцитонина (ПКЦ) мочевины, креатинина, функциональных тестов печени (АЛТ, АСТ); лактатдегидрогеназы (ЛДГ), ферритина, креатининфосфокиназы (КФК и КФК МФ), белка, альбумина; коагулограмма с определением протромбинового времени, международного нормализованного отношения, активированного частичного тромбопластинового

времени, фибриногена, Д-димеров; определение показателей кислотно-основного состояния (КОС): Ph, лактат, натрий, гидрокарбонат, избыток/дефицит буферных оснований; компьютерная томография (КТ) или рентгенография грудной клетки (X-Ray ОГК); электрокардиограмма (ЭКГ), ультразвуковое исследование (УЗИ) сердца с доплерографией и органов брюшной полости.

Вирусологическое обследование включало определение РНК SARS-CoV-2 и РНК вирусов гриппа в полимеразной цепной реакции (ПЦР); экспресс-определение антигена вируса гриппа и антител IgM и IgG к SARS-CoV-2. Тестирование на другие патогенные микроорганизмы проводили общепринятыми бактериологическими методами. Клиническим материалом для перечисленных исследований являлся биологический материал из слизистой носо-, ротоглотки, крови, спинномозговой жидкости.

**Результаты и обсуждение.** Данные системы эпидемиологического надзора показывают, что за период май 2020 – ноябрь 2023 г. на территории Республики Беларусь 4 раза происходила смена циркулирующих доминирующих штаммов SARS-CoV-2: «ухань» (февраль 2020 – февраль 2021 г.), «альфа» (февраль 2021 – июль 2021 г.), «дельта» (июль 2021 – ноябрь 2021 г.) и «омикрон» (декабрь 2021 г. – по настоящее время). Первые случаи MIS-C у детей стали регистрироваться через 2,7 месяца от начала эпидемии в стране и через месяц после выявления COVID-19 у детей, что вполне согласуется с данными других исследований [16, 37, 38]. Наибольшее количество пациентов – 40 (49%) из 81 – диагностировано в период циркуляции штаммов «ухань» SARS-CoV-2. Клинически преобладал фенотип MIS-C подобно полной и неполной болезни Kawasaki у 65 (80%) детей, неспецифический фенотип в виде наличия признаков шока – у 16 (20%). В первые 3 волны доминирующих штаммов SARS-CoV-2 («ухань» (февраль 2020 – февраль 2021 г.), «альфа» (февраль 2021 – июль 2021 г.) и «дельта» (июль 2021 – ноябрь 2021 г.)) средний возраст детей не различался и составил 9 ДИ 95 [7; 11], 6 ДИ 95 [2; 14], 9,5 ДИ 95 [2; 17] года соответственно, что согласуется с данными литературы, где большинство случаев MIS-C произошли у детей старшего возраста ( $\geq 5$  лет) и ранее здоровых. В период циркуляции штамма «омикрон» произошел сдвиг в сторону детей младшего возраста – 5 ДИ 95 [2; 10] лет ( $p_{1-4}=0,02$ ). Все дети имели гипертермический синдром с подъемами температуры до фебрильных цифр 3–4 раза в день с длительностью лихорадки в среднем 3,2 [1–15] дня. Среди сопутствующей патологии 9 (11%) из 81 ребенка имели ожирение. Клинические симптомы MIS-C: сыпь, дисфункция желудочно-кишечного тракта, склерит, отечный синдром, лимфаденопатия – наблюдались у большинства детей, но не имели выраженных различий в группах. Однако хейлит наблюдался у 55 (68%) из 81 ребенка и встречался достоверно чаще ( $p=0,002$ ) в периоды циркуляции «альфа», «дельта», «омикрон» – 8 (89%), 13 (93%), 15 (83%) детей соответственно ( $p_{1-2}=0,03$ ,  $p_{1-3}=0,04$ ,  $p_{1-4}=0,02$ ). Нарушения со стороны нервной системы в виде головной боли, гиперестезий, галлюцинаций, светобоязни статистически значимо чаще встречались в период циркуляции штаммов «ухань» у 19 из 24 детей ( $p_{1-2}=0,06$ ,  $p_{1-3}=0,05$ ,  $p_{1-4}=0,009$ ). Расширение левой коронарной артерии (ЛКА) при УЗИ-исследовании наблюдалось у 30 (37%) детей и чаще встречалось в период циркуляции штамма «дельта» (10 (71%) детей,  $p_{1-3}=0,03$ ). Расширение правой коронарной артерии (ПКА) зарегистрировано у 29 (36%) детей и чаще в период циркуляции штаммов «ухань» (18 (45%) детей). Установлено статистически значимое снижение уровня СРБ и ПКТ у детей с MIS-C в период циркуляции штамма

«омикрон» по сравнению со штаммами «ухань», но в гемограмме статистически значимых изменений не выявлено.

**Заключение.** Установлено статистически значимое снижение уровня СРБ и ПКТ у детей с MIS-C в период циркуляции штамма «омикрон» по сравнению со штаммами «ухань». Из внешних признаков заболевания хейлит встречался достоверно чаще в периоды циркуляции штаммов «альфа», «дельта», «омикрон». Летальный исход наблюдался у 1 (1,2%) из 81 ребенка с MIS-C в период циркуляции штаммов «ухань».

**Ключевые слова:** коронавирусная болезнь – 2019, SARS-CoV-2, дети, мультисистемный воспалительный синдром, эпидемиология COVID-19, «ухань», «альфа», «дельта», «омикрон»

---

Natalia D. Kolomiets<sup>1</sup> ✉, Natalia D. Romanova<sup>2</sup>, Dzianis V. Savitski<sup>3</sup>, Elena L. Gasich<sup>4</sup>, Alla M. Dashkevich<sup>5</sup>, Liliya I. Kastsiukevich<sup>2</sup>, Kirill Y. Bulda<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Institute for Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel of the Educational Institution Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

<sup>2</sup> Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

<sup>3</sup> City Children's Infectious Diseases Clinical Hospital, Minsk, Belarus

<sup>4</sup> Research Institute of Hygiene, Toxicology, Epidemiology, Virology and Microbiology of the State Institution "Republican Center for Hygiene, Epidemiology and Public Health", Minsk, Belarus

<sup>5</sup> Republican Center for Hygiene, Epidemiology and Public Health, Minsk, Belarus

## Epidemiology and Clinical Characteristics of Multisystemic Inflammatory Syndrome in Children of Circulation SARS-CoV-2 Conditions

**Conflict of interest:** nothing to declare.

**Authors' contribution:** concept and design of research, writing and editing of text – Natalia D. Kolomiets, Oksana N. Romanova; collection and processing of material, statistical data processing, writing of text – Dzianis V. Savitski; collection and processing of material – Elena L. Gasich; collection and processing of material – Alla M. Dashkevich; statistical data processing – Liliya I. Kastsiukevich; text editing, collection and processing of material – Kirill Y. Bulda.

Submitted: 20.11.2024

Accepted: 09.12.2024

Contacts: ndkolomiets@mail.ru

### Abstract

---

**Introduction.** Multisystemic inflammatory syndrome in children is a rare but severe complication of COVID-19.

**Purpose.** To identify the features of epidemiology and clinical-laboratory characteristics of multisystem inflammatory syndrome in children against the background of circulation of the leading strain of SARS-CoV-2.

**Materials and methods.** The study included: 81 children with multisystem inflammatory syndrome who were on hospital treatment from May 2020 to May 2023 in the health care institution "City Children's Infectious Diseases Clinical Hospital", Minsk, Belarus. Patients were tested for: blood with count of platelet level and formula, erythrocyte decay rate;

biochemical blood test with determination of C-reactive protein level, procalcitonin, urea, creatinine, functional liver tests (ALT, AST); lactate dehydrogenase (LDG), ferritin, creatine phosphokinase, protein, albumin; coagulogram, fibrinogen, D-Dimer; Chest Computer Tomography or Radiography; Electrocardiogram, Ultrasound Examination Heart with doppler.

The virological examination included the detection of SARS-CoV-2 and influenza viruses by RNA and RNA in polymerase chain reaction (PCR); rapid detection of influenza virus antigen and IgM and IgG antibodies to SARS-CoV-2. Testing for other pathogenic microorganisms, conducted by conventional bacteriological methods. The clinical material for these studies was biological material from the mucosa of the nose and throat, blood, spinal fluid.

**Results and discussion.** Data from the epidemiological surveillance system show that for period May 2020 – November 2023, the Republic of Belarus has had four changes in circulating dominant strains of SARS-CoV-2: "Wuhan" (February 2020 – February 2021), "Alpha" (February 2021 – July 2021), "Delta" (July 2021 – November 2021) and "Omicron" (December 2021 – present). The first cases of MIS-C in children were registered 2.7 months after the outbreak in the country and a month after the detection of COVID-19 in children, which is well supported by other studies [16, 37, 38]. The largest number of patients 40 (49%) out of 81 were diagnosed during the circulation period of "Wuhan" strains of SARS-CoV-2. The phenotype MIS-C was clinically predominant, similar to complete and partial Kawasaki disease in 65 (80%) children, non-specific phenotype in the presence of signs of shock in 16 (20%). In the first three waves of SARS-COV-2 dominant strains ("Wuhan" (February 2020 – February 2021), "Alpha" (February 2021 – July 2021) and "Delta" (July 2021 – November 2021)) the average age of children was not different and was 9 DI 95 [7; 11], 6 DI 95 [2; 14], 9.5 DI 95 [2; 17] years respectively, which is consistent with the literature, where most MIS-C cases occurred in older children (5 years) and previously healthy. During the circulation period of strain "Omicron" there was a shift towards young children 5 DCI 95 [2; 10] years ( $p_{1-4}=0.02$ ). All children had hyperthermic syndrome with temperature peaks to the febrile digits 3–4 times a day with a duration of fever on average 3.2 [1–15] days. Among the concomitant pathologies, 9 (11%) of 81 children had obesity. Clinical symptoms of MIS-C: rash, gastrointestinal dysfunction, sclerosis, ovarian syndrome, lymphadenopathy were observed in most children but did not have pronounced differences in the groups.

However, cheilitis was observed in 55 (68%) of 81 children and was found more frequently ( $p=0.002$ ) during the periods of circulation "Alpha", "Delta", "Omicron" – 8 (89%), 13 (93%), 15 (83%) children respectively ( $p_{1-2}=0.03$ ,  $p_{1-3}=0.04$ ,  $p_{1-4}=0.02$ ). Disorders of the nervous system in the form of headache, hypoxia, hallucinations, photophobia statistically significant more often occurred during the circulation "Wuhan" strains in 19 out of 24 children ( $p_{1-2}=0.06$ ,  $p_{3-3}=0.05$ ,  $p_{1-4}=0.009$ ). The enlargement of the left coronary artery (LCA) in the ultrasound study was observed in 30 (37% of children) and more often occurred during circulation of the strain "Delta" (10 (71%) children,  $p_{1-3}=0.03$ ). Right coronary artery (RKA) enlargement was recorded in 29 (36%) children and more frequently during the circulation of "Wuhan" strain (18 (45%) children). Statistically significant reduction of RBC and PKT in children with MIS-C during circulation of strain "Omicron" compared to strain "Wuhan" was established, but no statistically significant changes were detected in the hemogram.

**Conclusion.** Statistically significant reduction of BMR and PKT in children with MIS-C during circulation of strain «omicron» compared to strain "Wuhan" was found. From the external signs of the disease, halite was found more often in periods of circulation "Alpha", "Delta", "Omicron". The fatal outcome was observed in 1 (1.2%) of 81 children with MIS-C during the circulation of "Wuhan" strains.

**Keywords:** coronavirus disease 2019, SARS-CoV-2, children, multisystem inflammatory syndrome, epidemiology of COVID-19, "Wuhan", "Alpha", "Delta", "Omicron"

---

## ■ ВВЕДЕНИЕ

Мультисистемный воспалительный синдром у детей (MIS-C) является редким, но тяжелым осложнением COVID-19 [1]. Он развивается примерно через 4–6 недель после заражения SARS-CoV-2 и включает гипервоспаление с мультисистемным повреждением, которое может прогрессировать до шока. Риск развития MIS-C после воздействия SARS-CoV-2 оценивается как 1:3000–4000 на основе исследований, проведенных в Дании, Германии и США [2, 3]. Частота MIS-C зависит от расовой принадлежности, доказано, что она выше у афроамериканцев, испаноязычных и латиноамериканцев, а также у детей с островов Азии или Тихого океана по сравнению с европейцами [3]. Интересно, что заболеваемость MIS-C снижалась в последовательных волнах COVID-19, вероятно, из-за изменения преобладающих вариантов SARS-CoV-2 и вместе с ростом иммунитета в обществе [4].

Точный патогенез MIS-C неизвестен, но центральную роль играет иммунологическая дисрегуляция, приводящая к цитокиновому шторму. У большинства детей с MIS-C выявляются антитела против SARS-CoV-2 [5–9], уровень которых выше, чем у пациентов детского возраста с перенесенным острым COVID-19 [10]. Отсроченное появление симптомов и высокие титры антител позволяют предположить, что MIS-C представляет собой позднюю иммунологическую гиперактивацию в ответ на SARS-CoV-2, а не тяжелое проявление острой инфекции. Аномальный иммунный ответ играет центральную роль в MIS-C. Клиническая и лабораторная картина MIS-C напоминает болезнь Кавасаки (БК), синдром токсического шока (СТШ) и синдром активации макрофагов (САМ), несмотря на некоторые существенные отличия от этих 3 состояний [11, 12]. Индуцированная суперантигеном генерализованная и поликлональная активация Т-клеток приводит к цитокиновому шторму и мультиорганному повреждению, которое клинически напоминает СТШ. Поликлональная экспансия TRBV11-2 коррелировала с аллелями HLA класса I A02, B35, C04, что может отражать генетическую восприимчивость ребенка к такому неконтролируемому иммунологическому ответу на SARS-CoV-2.

Вторая гипотеза патогенеза предполагает хроническую воспалительную реакцию на непрерывное воздействие вирусного антигена и последующее истощение Т-клеток вследствие длительной антигенной стимуляции.

Третья гипотеза касается поражения желудочно-кишечного тракта. Тяжелые желудочно-кишечные симптомы наблюдались у 90% пациентов с MIS-C, возможно, из-за длительного присутствия SARS-CoV-2 в желудочно-кишечном тракте [13], что приводит к повышенной проницаемости кишечника и транслокации вируса или вирусных белков, таких как спайковый антиген, в кровотоки макроорганизма. Теория «дырявого



кишечника» подтверждается повышенной концентрацией зонулина – сывороточно-го маркера нарушения функции кишечного барьера – у детей с MIS-C.

Наконец, четвертый вероятный механизм включает выработку аутоантител, на что указывают несколько сообщений. Клинические данные продемонстрировали не только повышенный процент CD19+CD27+CD38+ плазмобластических клеток в острый период заболевания [14, 15], но и повышенные уровни специфических аутоантител-мишеней у пациентов с MIS-C. Их образование может быть результатом повреждения тканей, но также может рассматриваться как один из триггеров заболевания. Эти потенциальные маркеры аутоиммунного ответа включают аутоантитела, направленные против ткани миокарда, эндотелия, эпителия желудочно-кишечного тракта, клеточных иммунных медиаторов и эндоглина, который поддерживает структурную целостность артерий. Нельзя исключать, что редкие варианты генов, связанных с иммунной системой, предрасполагают детей к развитию MIS-C после заражения SARS-CoV-2 [16]. Варианты мутаций в генах были зарегистрированы у 3/18 пациентов с MIS-C (XIAP, CYBB и SOCS1) [17, 18]. Другое исследование выявило избыток редких, губительных гетерозиготных вариантов в иммунологических генах в случаях MIS-C по сравнению с контролем (64 против 12%).

Столь же правдоподобной является комбинация этих механизмов, а именно: первоначальная персистенция вируса в кишечнике, которая приводит к антигенемии с обилием суперантигенов и длительной, чрезмерной активации иммунных механизмов с образованием аутоантител у генетически восприимчивого хозяина [2]. Таким образом, БК, СТШ и синдром активации макрофагов (CAM) можно рассматривать как важные ориентиры при исследовании патогенеза MIS-C, его дифференциальной диагностики и лечения.

У детей с признаками и симптомами, соответствующими MIS-C, дифференциальный диагноз широк и включает другие инфекционные и воспалительные состояния, такие как тяжелый острый COVID-19, бактериальный сепсис, который следует учитывать у детей с лихорадкой, шоком и повышенными маркерами воспаления, стафилококковые и стрептококковые токсические шоковые синдромы также имеют много общего с MIS-C. Другие вирусные инфекции, которые могут проявляться с участием нескольких систем и/или миокардитом, включают вирус Эпштейна – Барр, цитомегаловирус, аденовирус, вирус гриппа и энтеровирусы, но эти вирусы редко вызывают серьезные мультисистемные заболевания у иммунокомпенсирующих детей. Для установления этиологии заболевания целесообразно до начала лечения провести лабораторное исследование. Определенные клинические признаки (например, поражение сердца, аномалии коронарной артерии (КА)) могут указывать на диагноз MIS-C, а не на бактериальный сепсис, но в конечном итоге необходимы специфические микробиологические тесты (например, тестирование на SARS-CoV-2, бактериальные культуры), чтобы найти различие.

## ■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выявить особенности эпидемиологического и клинико-лабораторных признаков мультисистемного воспалительного синдрома у детей в зависимости от циркулирующего штамма COVID-19.

## ■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включен 81 ребенок с мультисистемным воспалительным синдромом, находившийся на стационарном лечении в учреждении здравоохранения «Городская детская инфекционная клиническая больница» (ГДИКБ) г. Минска, Республика Беларусь, с мая 2020 по май 2023 г. Исследование утверждено этическим комитетом учреждения здравоохранения «Городская детская инфекционная клиническая больница» г. Минска (Республика Беларусь). Информированное согласие на участие в исследовании было подписано законными представителями пациентов. Все дети не имели другой значимой сопутствующей патологии.

Пациентам проводились следующие исследования: общий анализ крови с подсчетом уровня тромбоцитов и формулы, скорости оседания эритроцитов (СОЭ); биохимическое исследование крови с определением уровня С-реактивного белка (СРБ), прокальцитонина (ПКЦ), мочевины, креатинина, функциональных тестов печени (АЛТ, АСТ); лактатдегидрогеназы (ЛДГ), ферритина, креатининфосфокиназы (КФК и КФК МФ), белка, альбумина; коагулограмма с определением протромбинового времени, международного нормализованного отношения, активированного частичного тромбопластинового времени, фибриногена, Д-димеров; определение показателей кислотно-основного состояния (КОС): Ph, лактат, натрий, гидрокарбонат, избыток/дефицит буферных оснований; компьютерная томография (КТ) или рентгенография грудной клетки (X-Ray ОГК); электрокардиограмма (ЭКГ), ультразвуковое исследование (УЗИ) сердца с доплерографией и органов брюшной полости.

Вирусологическое обследование включало определение РНК SARS-CoV-2 и РНК вирусов гриппа в полимеразной цепной реакции (ПЦР); экспресс-определение антигена вируса гриппа и антител IgM и IgG к SARS-CoV-2. Тестирование на другие патогенные микроорганизмы проводили общепринятыми бактериологическими методами. Клиническим материалом для перечисленных исследований являлся биологический материал из слизистой носо-, ротоглотки, крови, спинномозговой жидкости.

Статистические методы обработки результатов: на первоначальном этапе проводился анализ соответствия вида распределения количественных показателей закону нормального распределения, который выполнялся с использованием критерия Шапиро – Уилка. По результатам предварительного анализа в расчетах использованы непараметрические методы описательной статистики. Количественные показатели исследования представлены медианой и квартилями в виде median [Q25; Q75]. Сравнение количественных показателей между 4 группами проводилось по критерию Краскела – Уоллиса. Качественные показатели представлены частотами и процентами в группе. При исследовании таблиц сопряженности использовался критерий хи-квадрат, в случае нарушения предположений, лежащих в основе критерия хи-квадрат, применялся точный критерий Фишера. Все расчеты проводились в статистическом пакете R, версия 4.1. Результаты анализа считались статистически значимыми при  $p < 0,05$  [14].

## ■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Спустя полторы недели с момента регистрации первого случая COVID-19 выявлен первый заболевший ребенок, заражение которого произошло по месту жительства в результате реализации второй генерации кластера распространения инфекции. С этого периода по настоящее время эпидемический процесс продол-

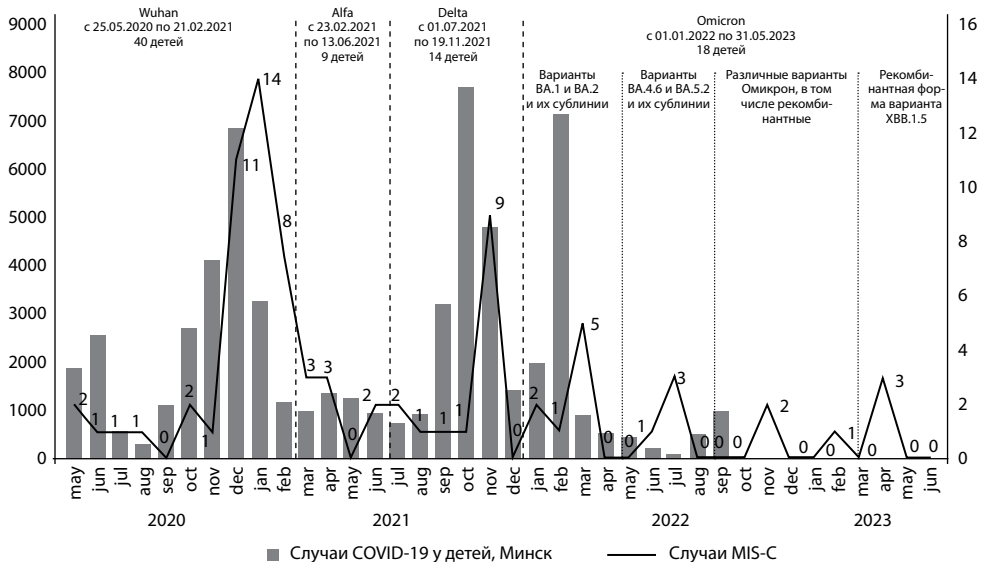
жается, характеризуясь волнообразным течением и сменой генетических вариантов SARS-CoV-2. Мы оценивали события, начавшиеся с 28 февраля 2020 по 31 мая 2023 г. [15].

По результатам молекулярно-генетического анализа установлено, что в течение первого года (февраль 2020 – февраль 2021 г.) на территории республики циркулировали преимущественно 4 штамма WV SARS-CoV-2 («ухань»). Далее произошло их вытеснение B.1.1.7 («альфа») SARS-CoV-2, который циркулировал и выявлялся до июля 2021 г. Появление следующего штамма B.1.617.2 («дельта») SARS-CoV-2, циркулировавшего практически до конца декабря 2021 г., сопровождалось высоким уровнем заболеваемости и увеличением числа госпитализаций, в том числе среди детей [15]. Следует отметить, что если вакцинация взрослого населения была организована в стране с декабря 2020 г., то иммунизация детей была начата только с декабря 2021 г. в возрастной группе 12–17 лет.

После первого случая выявления MIS-C дети поступали на лечение волнообразно, эта динамика представлена на рисунке.

В природе генетические мутации вирусов не считаются новым явлением и могут оставаться незамеченными, но иногда в результате мутаций вирус может приобрести новые свойства, влияющие на такие характеристики, как скорость распространения, наличие/отсутствие некоторых клинических признаков, тяжесть течения заболевания, эффективность определенных лекарственных средств, вакцин.

Поскольку все наблюдаемые дети (81 ребенок) на момент установления диагноза MIS-C не имели острой инфекции, объективно не представлялось возможным определить, каким точно геновариантом SARS-CoV-2 был инфицирован каждый из пациентов; ориентируясь на периоды циркуляции доминирующих коронавирусов, сформировано 4 группы пациентов. В 1-ю группу вошли 40 (49%) пациентов, поступивших



**Динамика поступления детей с MIS-C на стационарное лечение в период 2020–2023 гг.**  
**Trends in the number of children with MIS-C receiving hospital treatment between 2020–2023**

на лечение с 25.05.2020 по 21.02.2021 («ухань»); в 2-ю группу – 9 (11%) детей, пролеченных с 23.02.2021 по 13.06.2021 («альфа»), в 3-ю группу – 14 (17%) детей, пролеченных с 01.07.2021 по 19.11.2021 («дельта»), в 4-ю группу – 18 (22%) детей, пролеченных с 01.01.2022 по 31.05.2023 («омикрон»).

В большинстве исследований наблюдался разрыв в несколько недель между пиком острого COVID-19 в сообществах и ростом случаев MIS-C [4, 6, 10]. В нашем исследовании первые случаи COVID-19 у детей, требующие госпитализации, начали регистрировать в апреле 2020 г. На этом фоне первый ребенок с MIS-C поступил на лечение 19 мая 2020 г., т. е. через 82 дня от начала эпидемии в стране, что вполне согласуется с данными литературы. Например, в Лондоне пик случаев COVID-19 пришелся на первую-вторую недели апреля, в то время как всплеск случаев MIS-C пришелся на первую-вторую неделю мая [16]. Этот трех-, четырехнедельный перерыв приблизительно совпадает со сроками приобретенного иммунитета и предполагает, что MIS-C, скорее всего, может представлять собой постинфекционное осложнение, а не острую инфекцию COVID-19 у детей. Хотя, по мнению большинства исследователей, у детей, имеющих в анамнезе перенесенную или документированную COVID-19-инфекцию, продолжительность между острой инфекцией и появлением первых симптомов MIS-C составляет от 2 до 6 недель. Есть сообщения о случаях MIS-C, развившихся через 6 недель после острой инфекции SARS-CoV-2. В ряде исследований время между острой инфекцией и появлением симптомов MIS-C не определено, поскольку большинство детей, вероятно, перенесли бессимптомную форму инфекции. В более поздних наблюдениях от начала пандемии MIS-C пациенты или их родители чаще знали о своем контакте с COVID-19 и/или дате положительного тестирования. По-видимому, усиление эпидемиологического надзора и широкая информация населения о COVID-19 способствовали этому [17].

В Республике Беларусь случаи COVID-19 регистрировались преимущественно среди взрослого населения, в структуре заболевших дети составляли в среднем 10%. В то же время по результатам оценки уровня популяционного иммунитета к вирусу SARS-CoV-2 среди населения Республики Беларусь, проведенного на втором году пандемии (в мае и сентябре 2021 г.), уровень серопревалентности среди детей 1–17 лет составил в мае 2021 г. 39,2% [33,3; 41,6], в сентябре 2021 г. – 25,4% [22,9; 28,1] [18].

По гендерному составу во всех 4 группах преобладали пациенты мужского пола: 28 (70%), 6 (67%), 8 (57%) и 14 (78%) – и средний возраст составил 9 ДИ 95 [7; 11], 6 ДИ 95 [2; 14], 9,5 ДИ 95 [2; 17] и 5 ДИ 95 [2; 10] лет соответственно. В 4-й группе возраст детей был меньше, чем в остальных:  $p_{1-2}=0,34$ ;  $p_{1-3}=0,73$ ;  $p_{1-4}=0,02$  (табл. 1). Все дети имели европейское происхождение.

Наши данные вполне согласуются с результатами исследования, проведенного в США, включавшего 1733 пациента с MIS-C, из которых 994 (57,6%) были лицами мужского пола, их средний возраст составлял 9 [5–13] лет [19].

В доступных исследованиях средний возраст детей с MIS-C составил 8–11 лет в диапазоне от 1 до 20 лет, что является его отличительной чертой от БК, которая обычно поражает младенцев и детей раннего возраста чаще азиатского происхождения в Восточной Азии [10, 19–22].

В нашем исследовании только 9 детей (14%) имели сопутствующую эндокринную патологию (ожирение). Все остальные дети были практически здоровы, что соответствует данным литературы, где в ряде наблюдений большинство случаев MIS-C

**Таблица 1**  
**Антропометрические показатели пациентов с MIS-C**  
**Table 1**  
**Anthropometric indicators of patients with MIS-C**

Показатели	Всего n=81	1-я группа n=40	2-я группа n=9	3-я группа n=14	4-я группа n=18	p-value
Пол, n (%)						
– мальчики	56 (69)	28 (70)	6 (67)	8 (57)	14 (78)	ns
– девочки	25 (31)	12 (30)	3 (33)	6 (43)	4 (22)	
Возраст, лет med. (ДИ 95)	7 [7; 10]	9 [7; 11]	6 [2; 14]	9,5 [2; 17]	5 [2; 10]	p <sub>1-2</sub> =0,34 p <sub>1-3</sub> =0,73 p <sub>1-4</sub> =0,02

диагностируется у детей старшего возраста и подростков, которые ранее были здоровы, в то время как тяжелое течение острого COVID-19 развивается у детей с сопутствующими заболеваниями, такими как эндокринная патология, злокачественные новообразования, неврологические, генетические заболевания и другие [19–23].

В патогенезе MIS-C обсуждается, что он возникает в результате аномального иммунного ответа на вирусную инфекцию и имеет некоторое клиническое сходство с БК, синдромом активации макрофагов (MAS) и синдромом высвобождения цитокинов. На основе доступных исследований сделано предположение, что MIS-C, по видимому, имеет иммунофенотип, отличный от БК, однако точные механизмы, с помощью которых SARS-CoV-2 вызывает аномальный иммунный ответ, пока неизвестны и изучаются во всем мире [24, 25].

На стационарное лечение дети с MIS-C поступали на 4-й [1–8] день после появления первичных симптомов заболевания. Большая часть из них была направлена на госпитализацию медицинскими работниками первичного звена, врачами скорой медицинской помощи или других стационаров, и только 10 (16%) обратились с родителями самостоятельно.

В структуре путей поступления в ГДИКБ преобладали дети, переведенные из разных стационаров (в том числе из других регионов страны), и дети, поступающие после вызова врачей скорой медицинской помощи (СМП), однако никакой связи между этими событиями не установлено (табл. 2).

**Таблица 2**  
**Структура поступления детей с MIS-C в ГДИКБ**  
**Table 2**  
**Structure of MIS-C children**

Дети направлены в ГДИКБ	Абсолютное число (%)				
	Всего n=81	1-я группа n=40	2-я группа n=9	3-я группа n=14	4-я группа n=18
Врачами поликлиник	7 (9)	2 (5)	1 (11)	1 (7)	3 (17)
Врачами скорой медицинской помощи	23 (28)	13 (32,5)	2 (22)	1 (7)	7 (39)
Обратились самостоятельно	13 (16)	6 (15)	3 (34)	1 (7)	3 (17)
Переведены из стационаров Минска	23 (28)	11 (27,5)	2 (22)	8 (57)	2 (10)
Переведены из стационаров Республики Беларусь	15 (19)	8 (20)	1 (11)	3 (22)	3 (17)

В среднем количество дней, проведенных дома от начала заболевания до момента госпитализации в разные периоды наблюдения, сокращалось и составило 4 ДИ 95 [3; 5], 3 ДИ 95 [2; 5], 3 ДИ 95 [3; 4] и 4 ДИ 95 [3; 5] дня в каждой из 4 групп соответственно, но достоверно значимых различий между группами не было выявлено.

Из 81 пациента у 65 (80%) детей мы наблюдали фенотип MIS-C подобно полной и неполной болезни Kawasaki, и только 16 (20%) детей имели неспецифический фенотип с признаками шока. При этом частота встречаемости случаев MIS-C подобно полной и неполной болезни Kawasaki была больше во 2, 3, 4-й группах по сравнению с 1-й группой: так, в 1-й группе наблюдали у 29 (73%), во 2-й группе – у 9 (100%), в 3-й группе – у 12 (86%), в 4-й группе – у 15 (83%) пациентов, одновременно отмечалось снижение случаев фенотипа с признаками шока у 11 (27%), 0%, 2 (14%) 3 (17%) соответственно.

По мере того, как мы все накапливаем больше данных о MIS-C, становится очевидным, что существует более широкий спектр трактовки тяжести заболевания. В начале пандемии, в период циркуляции штаммов «ухань», с небольшим количеством случаев в исследованиях в основном сообщалось о наиболее тяжелом течении MIS-C с высокой частотой развития шока (32–76%), поражением миокарда (51–90%), аритмией (12%) и дыхательной недостаточностью (28–52%). В последних публикациях сообщается об увеличении частоты выявления более легких форм MIS-C, шока, а дисфункция левого желудочка (ЛЖ), дыхательная недостаточность стали отмечаться реже [6, 13]. Клинические симптомы MIS-C, которые мы наблюдали у наших пациентов, представлены в табл. 3.

Как видно из представленных данных, среди клинических симптомов заболевания все дети имели гипертермический синдром с подъемами температуры до фебрильных цифр 3–4 раза в день, длительность лихорадки в среднем составила

**Таблица 3**  
**Клинические симптомы MIS-C у детей**  
**Table 3**  
**Clinical symptoms of MIS-C in children**

Симптомы	Абсолютное число (%)					p-value
	Всего n=81	1-я группа n=40	2-я группа n=9	3-я группа n=14	4-я группа n=18	
Температура	81 (100)	40 (100)	9 (100)	14 (100)	18 (100)	–
Сыпь	69 (85)	34 (85)	8 (89)	13 (93)	14 (78)	0,67
ЖКТ-дисфункция	51 (63)	29 (73)	7 (78)	8 (57)	7 (39)	0,14 p <sub>1-4</sub> =0,05
Склерит	60 (74)	26 (65)	8 (89)	11 (79)	15 (83)	0,3
Хейлит	55 (68)	19 (48)	8 (89)	13 (93)	15 (83)	0,002 p <sub>1-2</sub> =0,03 p <sub>1-3</sub> =0,04 p <sub>1-4</sub> =0,02
Неврологические нарушения	24 (30)	19 (48)	1 (11)	2 (14)	2 (11)	0,007 p <sub>1-2</sub> =0,06 p <sub>1-3</sub> =0,05 p <sub>1-4</sub> =0,009
Отечный синдром	35 (43)	18 (45)	3 (33)	7 (50)	7 (39)	0,85
Лимфаденопатия	32 (40)	15 (38)	3 (33)	6 (42)	8 (44)	0,46

3,2 [1–15] дня. В стационар с фебрильной температурой поступило 68 детей (84%), остальные дети имели субфебрильную температуру. По данным ряда исследований, у большинства пациентов лихорадка длится от 3 до 5 дней [6].

В исследовании, включавшем 186 пациентов, описано, что 10% пациентов имели лихорадку 3 дня, 12% – 4 дня и 78% – 5 и более дней [6]. В американском исследовании, включавшем 1733 пациента с MIS-C, медиана продолжительности лихорадки составила 5 [4–7] дней [19].

На 2–4-й день болезни наблюдали появление крупно- или мелкопятнистой сыпи, склонной к слиянию, без типичных мест локализации, встречающейся с одинаковой частотой (85, 89, 93, 78%,  $p=0,67$ ) независимо от циркулирующих штаммов SARS-CoV-2. Редко встречалась мелкоочечная, геморрагическая сыпь. На фоне терапии сыпь проходила в среднем к 3-му [1–5] дню. По данным других исследователей, сыпь у детей с MIS-C наблюдается у 45–76% пациентов [4, 9, 26, 27]. Поражения слизистых (склерит, хейлит) мы наблюдали на 2–3-и сутки болезни, которые в среднем сохранялись до 3 [1–6] дней.

Мы отметили статистически значимое увеличение частоты проявления хейлита (красные и опухшие губы, малиновый язык) у детей в зависимости от выделенных штаммов COVID-19 и увеличение количества детей с хейлитом в период циркуляции «альфа» и «дельта» по сравнению со штаммами коронавируса «ухань»: 19 (48%), 8 (89%), 13 (93%), 15 (83%) соответственно ( $p_{1-2}=0,03$ ,  $p_{1-3}=0,04$ ,  $p_{1-4}=0,02$ ). Доля детей со склеритом также была выше во 2-й группе (8 (89%)) и 4-й группе (15 (83%)) в отличие от 1-й и 3-й групп (26 (65%) и 11 (79%) соответственно ( $p=0,30$ )). Похожие данные были опубликованы другими исследователями, наблюдавшими склерит у 30–81% пациентов с MIS-C, а хейлит у 27–76% детей [4, 20, 26].

По данным литературных источников, иногда у детей встречаются поражения слизистой половых органов, приводящие на этом фоне к дизурическим расстройствам. В этих случаях для купирования синдрома задержки мочи требуется постановка мочевого катетера. Ввиду отека слизистой мочевыводящих путей постановка мочевого катетера нами была выполнена у 2 детей (2,5%). В этом исследовании почасовой диурез в первые сутки пребывания был сохранен или снижен до олигурии, однако на фоне проводимой терапии ко 2-м суткам отмечалась нормализация.

Дисфункция желудочно-кишечного тракта проявлялась болевым синдромом, послаблением стула, рвотой, отказом от еды и питья и наблюдалась в нашем исследовании чаще у детей в период циркуляции штаммов «ухань» – 29 (73%) и «альфа» – 7 (78%), реже регистрировалась у детей, заболевших в период циркуляции штамма «омикрон» – в 7 (39%) случаях ( $p=0,14$ ,  $p_{1-4}=0,05$ ). Продолжительность наблюдаемых симптомов в нашем исследовании в среднем составила 2 дня [1–6]. Во 2-й группе у 1 пациента с MIS-C боли в животе имитировали аппендицит, что потребовало перевода в хирургическое отделение для лапаротомии. По данным ряда исследований, желудочно-кишечные симптомы, такие как боль в животе, рвота, диарея, особенно распространены и ярко проявляются и имитируют аппендицит. Также описано, что у некоторых детей развивался терминальный илеит при визуализации брюшной полости и/или колит при колоноскопии [28]. В исследовании Belay E.D. et al. [19], включавшем 1733 пациента с MIS-C, в дополнение к лихорадке наиболее распространенными признаками и симптомами были боли в животе – 1153 (66,5%), рвота – 1114 (64,3%), сыпь – 963 (55,6%), диарея – 931 (53,7%) и гиперемия конъюнктивы –

929 (53,6%). В этом исследовании была установлена четкая взаимосвязь между наличием симптомов и возрастом наблюдаемых. Так, у пациентов в возрасте от 0 до 4 лет была самая низкая доля поражений более 6 систем органов, а также желудочно-кишечных симптомов, гипотензии, шока, миокардита, сердечной дисфункции, поэтому они реже госпитализировались в отделение интенсивной терапии.

Неврологические нарушения, такие как головная боль, гиперестезии, галлюцинации, светобоязнь, чаще наблюдались в нашем исследовании у 19 (48%) детей из 1-й группы ( $p=0,007$ ) и реже во 2-й, 3-й, 4-й группах – 1 (11%), 2 (14%) и 2 (11%) случая ( $p_{1-2}=0,06$ ,  $p_{1-3}=0,05$ ,  $p_{1-4}=0,009$ ) соответственно. Нейрокогнитивные симптомы, по данным ряда исследований, являются общими, наблюдаются у 29–58% пациентов и включают головную боль, вялость, спутанность сознания или раздражительность. Однако у небольшого количества пациентов регистрируют тяжелые неврологические проявления, которые включают энцефалопатию, судороги, кому, инсульт, менингоэнцефалит, мышечную слабость и признаки поражения ствола мозга и/или мозжечка [16, 24, 36]. В исследовании, включавшем 616 пациентов с MIS-C, у 20% наблюдалось неврологическое поражение. Опасные для жизни неврологические состояния имели место только у 20 (3%) пациентов и включали тяжелую энцефалопатию ( $n=8$ ), демиелинизацию центральной нервной системы ( $n=6$ ), инсульт ( $n=3$ ), острый молниеносный отек мозга ( $n=2$ ) и синдром Гийена – Барре ( $n=1$ ) [6, 29, 30].

Лимфаденопатия и отечный синдром в нашем исследовании наблюдались с одинаковой частотой (38, 33, 42 и 44%,  $p=0,46$ , и 45, 33, 50 и 39%,  $p=0,85$ , соответственно), не завися от циркуляции доминирующих штаммов SARS-CoV-2. Мы обратили внимание, что, по литературным данным, лимфаденопатия и отечный синдром наблюдались существенно реже: 6–16% и 9–16% детей с MIS-C соответственно [4, 27].

Поражение сердца, по данным ряда исследований, встречается часто и является характерным признаком MIS-C. Механизмы повреждения миокарда при MIS-C еще недостаточно хорошо охарактеризованы. Возможные причины включают повреждение в результате системного воспаления, острый вирусный миокардит, гипоксию, стрессовую кардиомиопатию и в редких случаях ишемию, вызванную поражением коронарной артерии (КА). Сердечная дисфункция у некоторых пациентов может быть результатом сочетания этих механизмов. Учитывая вариабельность клинических проявлений, вполне вероятно, что у разных пациентов за поражение сердечно-сосудистой системы ответственны разные механизмы. Имеются ограниченные данные, характеризующие гистопатологию сердца при MIS-C. В отчете одного исследования о летальном случае MIS-C в результатах вскрытия были отмечены признаки миокардита, перикардита и эндокардита, характеризующихся инфильтрацией воспалительных клеток [6, 31–33]. Кроме того, вирус SARS-CoV-2 был обнаружен в ткани сердца с помощью электронной микроскопии и ПЦР. Однако некоторые клинические признаки у этого пациента были нехарактерны для MIS-C, и в первую очередь имелось тяжелое поражение легких, и вполне возможно, что результаты вскрытия в большей степени отражают тяжелую острую форму COVID-19, а не MIS-C. В некоторых крупных сериях исследований примерно от 30 до 40% детей имели подавленную функцию ЛЖ (левого желудочка), от 8 до 24% – аномалии КА [4, 13, 19, 25]. Эти исследования включали как пациентов с тяжелым MIS-C, так и более легкие случаи. В исследованиях, которые касались только тяжелобольных пациентов, показаны значительно более высокие показатели подавленной функции ЛЖ (примерно от 50 до 60%) и аномалий



КА (примерно от 20 до 50%). Как обсуждается в литературе, поражение сердца является ключевым признаком, который помогает отличить MIS-C от тяжелого острого COVID-19 [24, 32].

При анализе показателей УЗИ сердца наших пациентов мы обратили внимание, что патологические регургитации потока крови являются наиболее частыми нарушениями (табл. 4). Например, на митральном клапане (МК) зафиксированы у 54 (67%) наблюдаемых, но чаще встречались у пациентов в период циркуляции штаммов «ухань» – 31 (78%). Регургитации потока крови на легочном клапане (ЛК) и трикуспидальном клапане (ТК) также наблюдали у большей части пациентов – 57 (70%) и 59 (73%) детей соответственно, а вот регургитации на АО всего у 4 пациентов 1-й группы. Дилатация левого желудочка выявлялась одинаково часто независимо от циркулирующего штамма и в сумме составила 43 (53%) наблюдения. Расширение левой коронарной артерии (ЛКА) наблюдалось у 30 (37%) детей, чаще встречалось у пациентов, поступивших в период циркуляции штамма «дельта» (10 (71%) детей,  $p_{1-3}=0,03$ ). Расширение правой коронарной артерии (ПКА) зарегистрировано у 29 (36%) детей, чаще встречалось у детей, поступивших в период циркуляции штаммов «ухань» (18 (45%) детей). Минимальный выпот в правую и левую плевральную полость наблюдали одинаково часто в 31 (38%) и 30 (37%) случаях соответственно.

В международном исследовании, включавшем 503 пациента с MIS-C, при проведении эхокардиографии у 34% наблюдалось снижение фракции выброса ЛЖ (ФВ), у 13% выявлены аневризмы КА. Среди пациентов с угнетенной функцией ЛЖ 55% имели легкое угнетение ЛЖ, умеренное угнетение 23% и выраженное 22% детей. Большинство аневризм КА (93%) были легкой степени тяжести, 7% – средней степени тяжести, и не выявлено больших или гигантских аневризм КА ни в одном случае

**Таблица 4**  
**Данные УЗИ сердца у пациентов с MIS-C**  
**Table 4**  
**Cardiac ultrasound data in patients with MIS-C**

Показатели	Абсолютное число/%					p-value
	Всего n=81	1-я группа n=40	2-я группа n=9	3-я группа n=14	4-я группа n=18	
Снижение фракции укорочения	22 (27)	12 (32)	2 (22)	5 (46)	3 (17)	0,62
Снижение фракции выброса	24 (30)	14 (41)	1 (11)	5 (46)	4 (22)	0,43
Регургитация ТК	59 (73)	33 (83)	6 (67)	8 (57)	12 (67)	0,65
Регургитация ЛК	57 (70)	30 (75)	5 (56)	9 (64)	13 (72)	0,55
Регургитация МК	54 (67)	31 (78)	5 (56)	7 (50)	11 (61)	0,20
Регургитация АО	4 (5)	4 (10)	0	0	0	0,23
Дилатация левого желудочка	43 (53)	19 (48)	5 (56)	8 (57)	11 (61)	0,78
Жидкость в полости перикарда	21 (26)	10 (25)	1 (11)	4 (29)	6 (33)	0,66
Расширение левой коронарной артерии	30 (37)	13 (33)	3 (33)	10 (71)	4 (22)	0,03 $p_{1-3}=0,03$
Расширение правой коронарной артерии	29 (36)	18 (45)	3 (33)	5 (36)	3 (16)	0,22
Выпот в левую плевральную полость	31 (38)	20 (50)	1 (11)	7 (50)	6 (33)	0,14
Выпот в правую плевральную полость	30 (37)	17 (44)	0	7 (50)	6 (33)	0,07

[19]. У 91% пациентов функция ЛЖ нормализовалась в течение 30 дней, и почти у всех пациентов с доступными данными 90-дневного наблюдения функция ЛЖ стала нормальной. Исходы при аневризмах КА были столь же благоприятными, регрессируя до нормы (Z-балл <2,5) у более чем 3/4 пострадавших пациентов в течение 30 дней и у всех пациентов с доступными данными 90-дневного наблюдения [20]. В нашем исследовании на фоне проводимой терапии у всех выписанных детей данные изменения со стороны сердечно-сосудистой системы были обратимы.

Данные электрокардиографии представлены в табл. 5 и демонстрируют в группах нарушения реполяризации миокарда 45, 33, 50, 44%; брадиаритмию 15, 22, 29, 22%; АВ-блокаду 1-й степени 10, 11, 7, 0% ( $p=0,005$ ) и миграцию водителя ритма 5, 33, 7, 0% соответственно ( $p=0,01$ ).

При поступлении в стационар практически все дети имели компенсированное кислотно-основное состояние, которое в среднем составило 7,4 ДИ 95 [7,36–7,40] с показателями гликемии в среднем 5,9 ДИ 95 [5,2–7,0] ммоль/л и лактата в среднем 1,8 ДИ 95 [1,4–2,2] ммоль/л. По электролитному составу крови у 23 детей (28%) регистрировалась гипонатриемия, остальные показатели были в пределах нормы.

Изменения в общем анализе крови представлены в табл. 6. Мы отметили, что лейкоцитоз чаще наблюдался у детей в 1-й (40%) и 3-й группах (43%), реже во 2-й (22%),  $p=0,55$ , лейкопения чаще регистрировалась в 3-й группе (у 21% пациентов), нейтрофилез (68, 67, 64 и 61% соответственно,  $p=0,96$ ) и лимфоцитопения (67, 66,5, 64 и 72% соответственно,  $p=0,95$ ) наблюдались одинаково часто независимо от текущей пандемии COVID-19. Максимальные показатели ускоренной скорости оседания эритроцитов достигали к 7–9-му дню пребывания в стационаре. Анемия нарастала к 2–3-му дню пребывания в стационаре. Тромбоцитопения (менее  $150 \times 10^9/\text{л}$ ) при поступлении наблюдалась чаще в 1-й и 3-й группах (35 и 36% соответственно) и реже во 2-й и 4-й группах (по 11%,  $p=0,15$ ). Мы не выявили статистически значимых отличий в гемограмме в зависимости от текущей пандемии COVID-19.

Согласно данным литературных источников, лимфопения встречается от 80 до 95%, нейтрофилия – от 68 до 90%, анемия легкой степени – 70% и тромбоцитопения – от 31 до 80%, что согласуется с данными нашего исследования [4, 6, 13, 23, 35–37].

В биохимическом анализе крови мы отмечали повышение уровней маркеров воспаления: СРБ (162 мг/л [130; 245]; 130 мг/л [90; 160]; 130 мг/л [106; 149], 109 [45; 153] мг/л;  $p_{1-2}=0,16$ ,  $p_{1-3}=0,02$ ,  $p_{1-4}=0,006$ ) регистрировался более высоким у детей 1-й группы;

**Таблица 5**  
**Нарушения ЭКГ у пациентов с MIS-C**  
**Table 5**  
**ECG disorders in children with MIS-C**

Показатели	Абсолютное число (%)					p-value
	Всего n=81	1-я группа n=40	2-я группа n=9	3-я группа n=14	4-я группа n=18	
Нарушение реполяризации	36 (44)	18 (45)	3 (33)	7 (50)	8 (44)	0,89
Брадиаритмия	16 (20)	6 (15)	2 (22)	4 (29)	4 (22)	0,71
АВ-блокада 1-й ст.	6 (7)	4 (10)	1 (11)	1 (7)	0	0,005
Миграция водителя ритма	6 (7)	2 (5)	3 (33)	1 (7)	0	0,01



**Таблица 6**  
**Показатели гемограммы у детей с MIS-C**  
**Table 6**  
**Blood count in children with MIS-C**

Показатели	Абсолютное число/%					p-value
	Всего n=81	1-я группа n=40	2-я группа n=9	3-я группа n=14	4-я группа n=18	
Анемия	35 (56)	21 (52)	5 (56)	9 (64)	10 (56)	0,90
Лейкоциты:						
■ повышены	32 (40)	16 (40)	3 (33,5)	6 (43)	7 (39)	0,55
■ в норме	42 (52)	21 (53)	6 (66,5)	5 (36)	10 (56)	
■ снижены	7 (8)	3 (7)	0	3 (21)	1 (5)	
Из них						
■ нейтрофилы:						0,96
– повышены	53 (65)	27 (68)	6 (67)	9 (64)	11 (61)	
– в норме	26 (32)	12 (30)	3 (33)	5 (36)	6 (33)	
– снижены	2 (3)	1 (2)	0	0	1 (6)	
■ лимфоциты:						0,95
– повышены	1 (1)	0	0	0	1 (6)	
– в норме	25 (31)	13 (33)	3 (33,5)	5 (36)	4 (22)	
– снижены	55 (68)	27 (67)	6 (66,5)	9 (64)	13 (72)	
Ускоренная СОЭ, мм/ч	46 (73)	27 (68)	6 (67)	13 (93)	15 (83)	0,20
Тромбоцитопения	21 (33)	14 (35)	1 (11)	5 (36)	2 (11)	0,15

ПКЦ был выше у пациентов 3-й группы (4,2 [2,4; 8,8] нг/мл; 3,9 [3,2; 11,9] нг/мл; 8,7 [3,4; 14,1] нг/мл; 1,1 [0,28; 3,5] нг/мл;  $p_{1-2}=0,98$ ,  $p_{1-3}=0,36$ ,  $p_{1-4}=0,002$ ). По остальным показателям биохимического анализа различий между группами не выявлено (табл. 7).

Согласно литературным данным, лабораторные маркеры воспаления коррелируют с тяжестью заболевания [35–37]. В ряде исследований наблюдали повышенные маркеры воспаления, такие как СРБ – от 90 до 100%, СОЭ – от 75 до 80%, высокий уровень D-димеров – от 67 до 100%, фибриногена – от 80 до 100%, ферритина – от 55 до 76%, прокальцитонина – от 80 до 95% и интерлейкина-6 (IL-6) – от 80 до 100% [4, 16, 18, 21, 23, 31, 35].

По данным рентгенографии / компьютерной томографии органов грудной клетки, у 34 (42%) детей регистрировались изменения в легких в виде интерстициальных изменений или пневмонии. Из них у 22 (27%) детей имелись признаки дыхательной недостаточности 2-й степени, и они нуждались в кислородотерапии средней длительностью 3 [1–5] дня. По данным УЗИ плевральных полостей, у 30 (37%) детей имелся выпот в правой плевральной полости, у 31 (38%) – в левой плевральной полости. В продленной искусственной вентиляции легких нуждались 4 (5%) ребенка с MIS-C.

Летальный исход в нашем исследовании наблюдался у 1 (1,2%) пациента подросткового возраста в первую волну, который поступил в стационар с признаками шока, выраженной гипотензией, сердечно-сосудистой и дыхательной недостаточностью и сопутствующей эндокринной патологией. На вскрытии выявлены признаки врожденной патологии со стороны сердечно-сосудистой системы. В большом американском исследовании, включавшем 1733 пациента, летальный исход наблюдался у 24 (1,4%) пациентов. Также в этом исследовании выявлена связь с возрастом, и наиболее высокая летальность наблюдалась у пациентов от 15 до 17 лет и составила 2,6% [19].

**Таблица 7**  
**Показатели биохимического анализа крови у детей с MIS-C при поступлении на лечение**  
**Table 7**  
**Biochemical blood test for children with MIS-C on admission**

Показатели	n [ДИ 95]/n (%)				p-value
	1-я группа n=40	2-я группа n=9	3-я группа n=14	4-я группа n=18	
Альбумин, ммоль/л ↓ уровня	39 [36; 41] 9 (23)	39 [35; 41] –	36 [31; 41] 2 (14)	35 [32; 38] 2 (11)	
Мочевина, ммоль/л ↑ уровня	3,8 [3,5; 4,7] 6 (7,5)	3,1 [2,7; 4,8] –	4,8 [3,5; 6,5] 2 (14)	3 [2,6; 4,1] 1 (6)	$p_{1-2}=0,09$ $p_{1-3}=0,19$ $p_{1-4}=0,04$
Креатинин, мкмоль/л ↑ уровня	68 [54; 71] 2 (5)	54 [35; 91] –	60 [53; 83] 1 (7)	48 [40; 54] –	$p_{1-2}=0,34$ $p_{1-3}=0,52$ $p_{1-4}=0,002$
АлАТ, Ед/л ↑ уровня	36 [30; 41] 10 (25)	27 [16; 75] 1 (11)	38 [16; 61] 6 (43)	30 [18; 81] 7 (39)	$p_{1-2}=0,95$ $p_{1-3}=0,88$ $p_{1-4}=0,78$
АсАТ, Ед/л ↑ уровня	38 [33; 44] 16 (40)	36 [24; 62] 3 (33)	36 [25; 55] 5 (36)	56 [35; 78] 12 (67)	$p_{1-2}=0,83$ $p_{1-3}=0,74$ $p_{1-4}=0,05$
ЛДГ, Ед/л ↑ уровня	508 [410; 556] 25 (62)	534 [223; 621] 7 (77)	474 [342; 589] 11 (79)	370 [225; 546] 9 (50)	
КФК, Ед/л ↑ уровня	64 [38; 137] 7 (16)	47 [28; 139] 1 (11)	95 [45; 570] 3 (42)	116 [66; 296] 6 (33)	
КФК МВ, Ед/л ↑ уровня	19 [16; 21] 9 (18)	24 [15; 40] 3 (33)	24 [19; 40] 6 (43)	21 [16; 24] 2 (11)	$p_{1-2}=0,36$ $p_{1-3}=0,02$ $p_{1-4}=0,62$
СРБ, мг/л ↑ уровня	162 [149; 218] 40 (100)	130 [65; 187] 9 (100)	130 [80; 171] 14 (100)	109 [51; 151] 18 (100)	$p_{1-2}=0,16$ $p_{1-3}=0,02$ $p_{1-4}=0,006$
ПКЦ, нг/мл ↑ уровня	4,2 [2,6; 7,2] 40 (100)	3,9 [1,8; 14] 9 (100)	8,7 [2,7; 17,9] 100	1,1 [0,3; 3,3] 17 (94)	$p_{1-2}=0,98$ $p_{1-3}=0,37$ $p_{1-4}=0,002$
Д-димеры, нг/мл ↑ уровня	1010 [787; 1722] 38 (95)	919 [514; 3791] 9 (100)	1100 [811; 2283] 14 (100)	827 [420; 1793] 18 (100)	
Фибриноген, г/л ↑ уровня	9,6 [8,5; 10,9] 8 (95)	9,4 [1,5; 15,4] 7 (78)	6,1 [4,3; 15,3] 5 (36)	7,4 [5,7; 8,8] 12 (67)	$p_{1-2}=0,87$ $p_{1-3}=0,04$ $p_{1-4}=0,02$

## ■ ОБСУЖДЕНИЕ

Данные системы эпидемиологического надзора показывают, что за период май 2020 – ноябрь 2023 г. на территории Республики Беларусь 4 раза происходила смена циркулирующих доминирующих штаммов SARS-CoV-2: «ухань» (февраль 2020 – февраль 2021 г.), «альфа» (февраль 2021 – июль 2021 г.), «дельта» (июль 2021 – ноябрь 2021 г.) и «омикрон» (декабрь 2021 г. – по настоящее время). Первые случаи MIS-C у детей стали регистрироваться через 2,7 месяца от начала эпидемии в стране и через месяц после выявления COVID-19 у детей, что вполне согласуется с данными других исследований [16, 37, 38]. Наибольшее количество пациентов – 40 (49%) из 81 – диагностировано в период циркуляции штаммов «ухань» SARS-CoV-2. Клинически преобладал фенотип MIS-C подобно полной и неполной болезни

Кавасаки у 65 (80%) детей, неспецифический фенотип в виде наличия признаков шока – у 16 (20%). В первые 3 волны доминирующих штаммов SARS-CoV-2 («ухань» (февраль 2020 – февраль 2021 г.), «альфа» (февраль 2021 – июль 2021 г.) и «дельта» (июль 2021 – ноябрь 2021 г.) средний возраст детей не различался и составил 9 ДИ 95 [7; 11], 6 ДИ 95 [2; 14], 9,5 ДИ 95 [2; 17] года соответственно, что согласуется с данными литературы, где большинство случаев MIS-C произошли у детей старшего возраста ( $\geq 5$  лет) и ранее здоровых. В период циркуляции штамма «омикрон» случился сдвиг в сторону детей младшего возраста – 5 ДИ 95 [2; 10] лет ( $p_{1-4}=0,02$ ). Все дети имели гипертермический синдром с подъемами температуры до фебрильных цифр 3–4 раза в день с длительностью лихорадки в среднем 3,2 [1–15] дня. Среди сопутствующей патологии 9 (11%) из 81 ребенка имели ожирение. Клинические симптомы MIS-C: сыпь, дисфункция желудочно-кишечного тракта, склерит, отечный синдром, лимфаденопатия – отмечались у большинства детей, но не имели выраженных различий в группах. Однако хейлит наблюдался у 55 (68%) из 81 ребенка и встречался достоверно чаще ( $p=0,002$ ) в периоды циркуляции «альфа», «дельта», «омикрон» – 8 (89%), 13 (93%), 15 (83%) детей соответственно ( $p_{1-2}=0,03$ ,  $p_{1-3}=0,04$ ,  $p_{1-4}=0,02$ ). Нарушения со стороны нервной системы в виде головной боли, гиперестезий, галлюцинаций, светобоязни статистически значимо чаще встречались в период циркуляции штаммов «ухань» у 19 из 24 детей ( $p_{1-2}=0,06$ ,  $p_{1-3}=0,05$ ,  $p_{1-4}=0,009$ ). Расширение левой коронарной артерии (ЛКА) при УЗИ-исследовании наблюдалось у 30 (37%) детей и чаще встречалось в период циркуляции штамма «дельта» (10 (71%) детей,  $p_{1-3}=0,03$ ). Расширение правой коронарной артерии (ПКА) зарегистрировано у 29 (36%) детей и чаще в период циркуляции штаммов «ухань» (18 (45%) детей). Не выявлено статистически значимых отличий в гемограмме в зависимости от циркуляции штамма коронавируса, но установлено статистически значимое снижение уровня СРБ и прокальцитонина у детей с MIS-C в период циркуляции штамма «омикрон» по сравнению со штаммами «ухань». Летальный исход наблюдался у 1 (1,2%) из 81 ребенка с MIS-C в период циркуляции штаммов «ухань». Клиническое течение, диагностика и лечение MIS-C у детей продолжают оставаться под пристальным вниманием специалистов.

## ■ ВЫВОДЫ

За период май 2020 – ноябрь 2023 г. на территории Республики Беларусь 4 раза происходила смена циркулирующих доминирующих штаммов SARS-CoV-2: «ухань» (февраль 2020 – февраль 2021 г.), «альфа» (февраль 2021 – июль 2021 г.), «дельта» (июль 2021 – ноябрь 2021 г.) и «омикрон» (декабрь 2021 г. – по настоящее время).

1. Клинически преобладал фенотип MIS-C подобно полной и неполной болезни Кавасаки у 65 (80%) детей, неспецифический фенотип в виде наличия признаков шока – у 16 (20%).
2. В период циркуляции штамма «омикрон» произошел сдвиг в сторону детей младшего возраста – 5 ДИ 95 [2; 10] лет ( $p_{1-4}=0,02$ ).
3. Установлено статистически значимое снижение уровня СРБ ( $p_{1-4}=0,006$ ) и прокальцитонина ( $p_{1-4}=0,002$ ) у детей с MIS-C в период циркуляции штамма «омикрон» по сравнению со штаммами «ухань», но не выявлено статистически значимых отличий в гемограмме в зависимости от циркуляции штамма коронавируса.

## ■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. WHO. Director-General's remarks at the media briefing on 2019-nCoV on 11 February 2020. Available at: <http://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020> (accessed 12 February 2020).
2. Pediatric Multi-System Inflammatory Syndrome Potentially Associated with COVID-19. May 4, 2020. Available at: <https://www1.nyc.gov/assets/doh/downloads/pdf/han/alert/2020/covid-19-pediatric-multi-system-inflammatory-syndrome.pdf> 2020 Health Alert #13.
3. Romanova O, Kolomiets N, Klyuchareva A., et al. Multisystem Inflammatory Syndrome Associated with COVID-19 in Children. *Pediatrics. Eastern Europe*. 2020;8(3):316–327. (in Russian)
4. Dufort E.M., Koumans E.H., Chow E.J., et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in New York State. *N Engl J Med*. 2020;383(4):347–358. doi: 10.1056/NEJMoa2021756
5. Paediatric Intensive Care Society (PICS) Statement: Increased number of reported cases of novel presentation of multi system inflammatory disease. 2020. Available at: <https://picsociety.uk/wp-content/uploads/2020/04/PICS-statement-re-novel-KD-C19-presentation-v2-27042020.pdf>. (accessed 15 May 2020).
6. Feldstein L.R., Rose E.B., Horwitz S.M., et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents. *N Engl J Med*. 2020;383:334–346. doi: 10.1056/NEJMoa2021680
7. Health Alert Network (HAN): Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C). Associated with Coronavirus Disease. 2019. Available at: <https://emergency.cdc.gov/han/2020/han00432.as>. (accessed 15 May 2020).
8. Licciardi F., Pruccoli G., Denina M., et al. SARS-CoV-2-Induced Kawasaki-Like Hyperinflammatory Syndrome: A Novel COVID Phenotype in Children. *Pediatrics*. 2020;146(2):e20201711. doi: 10.1542/peds.2020-1711
9. Radia T., Williams N., Agrawal P., et al. Multi-system inflammatory syndrome in children & adolescents (MIS-C): A systematic review of clinical features and presentation. *Paediatr Respir Rev*. 2021;38:51–57. doi: 10.1016/j.prrv.2020.08.001
10. Verdoni L., Mazza A., Gervasoni A., et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet*. 2020;395(10239):1771–1778. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31103-X
11. WHO Scientific Brief: Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents with COVID-19. 2020. Available at: <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19> (accessed 17 May 2020).
12. Dallan C., Romano F., Siebert J. Septic shock presentation in adolescents with COVID-19. *Lancet Child Adolesc Health*. 2020;4(7):e21–e23. doi: 10.1016/S2352-4642(20)30164-4
13. Davies P., Evans C., Kanthimathinathan H.K., et al. Intensive care admissions of children with paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS) in the UK: a multicentre observational study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2020;4(9):669–677. doi: 10.1016/S2352-4642(20)30215-7
14. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. 2022. Available at: <https://www.R-project.org/>.
15. Dashkevich A.M., Kolomiets N. D., Vysotskaya V.S., et al. Current epidemiological situation of COVID-19 in the Republic of Belarus: characteristics of the epidemic process, sanitary and anti-epidemic measures. *medRxiv*. 2022. doi: 10.1101/2022.03.10.22271815
16. Cirks B.T., Rowe S.J., Jiang S.Y., et al. Sixteen Weeks Later: Expanding the Risk Period for Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2021;10(5):686–690. doi: 10.1093/jpids/piab007
17. Dashkevich A.M. Svetogor T.N., Hlinskaya I.N., et al. Population immunity to SARS-CoV-2 of the population of the Republic of Belarus in the second year of the pandemic. Popova A.Yu., Kutryev V.V. eds. *Collection of materials of the II international scientific-practical conference on countering a new coronavirus infection and other infectious diseases*. December 9–10, 2021. St. Petersburg: 2021. P. 46–48. (in Russian)
18. Belay E.D., Abrams J., Oster M.E., et al. Trends in Geographic and Temporal Distribution of US Children With Multisystem Inflammatory Syndrome During the COVID-19 Pandemic. *JAMA Pediatr*. 2021;175(8):837–845. doi: 10.1001/jamapediatrics.2021.0630
19. Feldstein L.R., Tenforde M.W., Friedman K.G., et al. Characteristics and Outcomes of US Children and Adolescents with Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Compared with Severe Acute COVID-19. *JAMA*. 2021;325(11):1074–1087. doi: 10.1001/jama.2021.2091
20. Latimer G., Corrivaeau C., DeBiasi R.L., et al. Cardiac dysfunction and thrombocytopenia-associated multiple organ failure inflammation phenotype in a severe paediatric case of COVID-19. *Lancet Child Adolesc Health*. 2020;4(7):552–554. doi: 10.1016/S2352-4642(20)30163-2
21. Riphagen S., Gomez X., Gonzalez-Martinez C. et al. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet*. 2020;395(10237):1607–1608. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31094-1
22. Belhadjer Z., Méot M., Bajolle F., et al. Acute Heart Failure in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in the Context of Global SARS-CoV-2 Pandemic. *Circulation*. 2020;142(5):429–436. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048360
23. Vella L.A., Giles J.R., Baxter A.E., et al. Deep immune profiling of MIS-C demonstrates marked but transient immune activation compared to adult and pediatric COVID-19. *Sci Immunol*. 2021;6(57):eabf7570. doi: 10.1126/sciimmunol.abf7570
24. Carter M.J., Fish M., Jennings A., et al. Peripheral immunophenotypes in children with multisystem inflammatory syndrome associated with SARS-CoV-2 infection. *Nat Med*. 2020;26(11):1701–1707. Epub 2020 Aug 18. PMID: 32812012. doi: 10.1038/s41591-020-1054-6
25. Webb K., Abraham D.R., Faleye A. et al. Cape Town MIS-C-Team. Multisystem inflammatory syndrome in children in South Africa. *Lancet Child Adolesc Health*. 2020;4(10):e38. doi: 10.1016/S2352-4642(20)30272-8
26. Kaushik A., Gupta S., Sood M., et al. A Systematic Review of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated With SARS-CoV-2 Infection. *Pediatr Infect Dis J*. 2020;39(11):e340–e346. doi: 10.1097/INF.0000000000002888
27. Tullie L., Ford K., Bisharat M., et al. Gastrointestinal features in children with COVID-19: an observation of varied presentation in eight children. *Lancet Child Adolesc Health*. 2020;4(7):e19–e20. doi: 10.1016/S2352-4642(20)30165-6
28. LaRovere K.L., Riggs B.J., Poussaint T.Y., et al. Neurologic Involvement in Children and Adolescents Hospitalized in the United States for COVID-19 or Multisystem Inflammatory Syndrome. *JAMA Neurol*. 2021;78(5):536–547. doi: 10.1001/jamaneuro.2021.0504
29. Ahmed M., Advani S., Moreira A., et al. Multisystem inflammatory syndrome in children: A systematic review. *EClinicalMedicine*. 2020;26:100527. Epub 2020 Sep 4. PMID: 32923992; PMCID: PMC7473262. doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100527
30. Valverde I., Singh Y., Sanchez-de-Toledo J., et al. Acute Cardiovascular Manifestations in 286 Children With Multisystem Inflammatory Syndrome Associated With COVID-19 Infection in Europe. *Circulation*. 2021;143(1):21–32. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050065
31. Sperotto F., Friedman K.G., Son M.B.F. et al. Cardiac manifestations in SARS-CoV-2-associated multisystem inflammatory syndrome in children: a comprehensive review and proposed clinical approach. *Eur J Pediatr*. 2021;180(2):307–322. doi: 10.1007/s00431-020-03766-6
32. Abrams J.Y., Oster M.E., Godfred-Cato S.E., et al. Factors linked to severe outcomes in multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) in the USA: a retrospective surveillance study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2021;5(5):323–331. doi: 10.1016/S2352-4642(21)00050-X

33. Dolhnikoff M., Ferreira Ferranti J., de Almeida Monteiro R.A., et al. SARS-CoV-2 in cardiac tissue of a child with COVID-19-related multisystem inflammatory syndrome. *Lancet Child Adolesc Health*. 2020;4(10):790–794. doi: 10.1016/S2352-4642(20)30257-1
34. Mazankova L.N., Molochkova O.V., Kovalev O.B., et al. On the issue of differential diagnosis of bacterial infections and pediatric multisystem inflammatory syndrome during the COVID-19 pandemic. *Pediatrics n.a. G.N. Speransky*. 2021;100(6):162–167. (in Russian)
35. Novikova Yu.Yu., Ovsyannikov D.Yu., Glazyrina A.A., et al. Multisystem inflammatory syndrome in children associated with COVID-19: results of a multicenter study. *Pediatrics n.a. G.N. Speransky*. 2021;100(6):23–31. (in Russian)
36. Belhadjer Z., Méot M., Bajolle F., et al. Acute Heart Failure in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in the Context of Global SARS-CoV-2 Pandemic. *Circulation*. 2020;142(5):429–436. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048360
37. Toubiana J., Poirault C., Corsia A., et al. Kawasaki-like multisystem inflammatory syndrome in children during the covid-19 pandemic in Paris, France: prospective observational study. *BMJ*. 2020;369:m2094. doi: 10.1136/bmj.m2094
38. Ruvinsky S, Voto C, Roel M, Fustiñana A, Veliz N, Brizuela M, Rodriguez S, Ulloa-Gutierrez R and Bardach A (2022). Multisystem Inflammatory Syndrome Temporally Related to COVID-19 in Children From Latin America and the Caribbean Region: A Systematic Review With a Meta-Analysis of Data From Regional Surveillance Systems. *Front. Pediatr*. 10:881765. doi: 10.3389/fped.2022.881765



Падуту В.Д., Литвинчук Д.В., Данилов Д.Е., Карпов И.А.  
Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

## Влияние вакцинации на исходы госпитализации у пациентов с COVID-19, получавших лечение ремдесивиром

**Конфликт интересов:** не заявлен.

**Вклад авторов:** Падуту В.Д. – дизайн исследования, сбор данных, анализ, подготовка рукописи, редактирование; Литвинчук Д.В. – дизайн исследования, сбор данных, редактирование; Данилов Д.Е. – дизайн исследования, сбор данных, редактирование; Карпов И.А. – дизайн исследования, редактирование.

**Благодарности:** авторы выражают благодарность Юровскому Николаю Николаевичу, главному врачу учреждения здравоохранения «Городская клиническая инфекционная больница» г. Минска; Анисько Людмиле Александровне, заведующему лабораторией учреждения здравоохранения «Городская клиническая инфекционная больница» г. Минска за помощь в проведении данного исследования.

Подана: 12.11.2024

Принята: 09.12.2024

Контакты: litvinchukdv@bsmu.by

### Резюме

**Цель.** Изучить исходы госпитализации в зависимости от наличия вакцинации против COVID-19 у пациентов, получавших лечение ремдесивиром.

**Материалы и методы.** Изучены данные по вакцинации, клинико-лабораторные показатели (лейкоциты, лимфоциты, тромбоциты, С-реактивный белок, креатинин, глюкоза, ЛДГ, АЛТ, АСТ, альбумин, Д-димеры, КФК, прокальцитонин, ферритин) и исходы госпитализации всех пациентов с COVID-19, у которых проводилось противовирусное лечение ремдесивиром в УЗ «Городская клиническая инфекционная больница» г. Минска в период с февраля 2020 г. по декабрь 2022 г. (n=1794). В исследовании осуществлялась псевдорандомизация по коэффициенту склонности методом ближайшего соседнего элемента. Анализ выживаемости выполнен методом Каплана – Майера, сравнение кривых выживаемости осуществлялось с применением лог-ранг критерия. Моделирование функции риска выполнялось с применением регрессии Кокса. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ , поправка на множественные сравнения выполнялась по методу Холма. Статистический анализ выполнен в R 4.4.1 с использованием библиотек gtsummary, matchit, survival, ggsurvfit.

**Результаты.** Вакцинация против COVID-19 в анамнезе имела у 20,9% (375/1794) пациентов. У 32,5% (122/375) вакцинация была проведена вакцинами Sinopharm BBIBP-CorV, у 30,1% (113/375) – «Гам-КОВИД-Вак» («Спутник V»), у 25,1% (94/375) в анамнезе отсутствовали указания на конкретного производителя вакцин. Статистически значимые различия в значениях лабораторных показателей у вакцинированных пациентов по сравнению с невакцинированными пациентами отсутствовали. Вероятность летального исхода у пациентов с вакцинацией против COVID-19 в анамнезе была статистически значимо меньше по сравнению с пациентами без вакцинации в анамнезе ( $p=0,0048$ ).

**Заключение.** Вакцинация против COVID-19 у госпитализированных пациентов, получавших лечение ремдесивиром, ассоциирована с меньшей вероятностью летального исхода.



**Ключевые слова:** вакцинопрофилактика, SARS-CoV-2, COVID-19, ремдесивир, Sinopharm BBIBP-CorV, Спутник V

Valentina D. Paduto, Dzmitry V. Litvinchuk, Dmitry E. Danilau, Igor A. Karpov  
Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

## Effect of Vaccination on Hospitalization Outcome in COVID-19 Patients Treated with Remdesivir

**Conflict of interest:** nothing to declare.

**Authors' contribution:** Valentina D. Paduto – study design, data collection, analysis, manuscript writing and editing; Dzmitry V. Litvinchuk – study design, data collection, editing; Dzmitry E. Danilau – study design, data collection, editing; Igor A. Karpov – study design, editing.

**Acknowledgments:** Nikolay Yurovsky, chief physician of the healthcare institution Minsk City Clinical Infectious Diseases Hospital; Lyudmila Anisko, head of the laboratory of the healthcare institution Minsk City Clinical Infectious Diseases Hospital for assistance in conducting this study.

Submitted: 12.11.2024

Accepted: 09.12.2024

Contacts: litvinchukdv@bsmu.by

### Abstract

**Purpose.** To study the effect of vaccination on the outcome of COVID-19 in hospitalized patients treated with remdesivir.

**Materials and methods.** The study included all patients (n=1794) who received remdesivir as antiviral treatment for COVID-19 during hospitalization in Minsk City Clinical Hospital for Infectious Diseases from February 2020 to December 2022. The data on vaccination, clinical and laboratory parameters (leukocytes, lymphocytes, platelets, CRP, creatinine, glucose, LDH, ALT, AST, albumin, D-dimers, CK, procalcitonin, ferritin) and hospitalization outcomes were studied. The study groups underwent propensity score matching (nearest neighboring element). The survival analysis was performed by the Kaplan-Mayer method with log-rank test, risk function was modelled with Cox regression. A p-values <0.05 were considered statistically significant. Correction for multiple comparisons was performed with Holm method. Statistical analysis was performed in R 4.4.1 with libraries: gtsurvival, matchit, survival, ggsurvfit.

**Results.** 20.9% (375/1794) of patients were vaccinated against COVID-19. Among those, 32.5% (122/375) were vaccinated with Sinopharm BBIBP-CorV vaccines, 30.1% (113/375) with Sputnik V, and 25.1% (94/375) had no indication of a specific vaccine type. Laboratory parameters did not differ statistically significantly depending on the vaccination history. The probability of lethal outcome in patients with a history of vaccination against COVID-19 was statistically significantly lower compared to patients without a history of vaccination (p=0.0048).

**Conclusion.** Vaccination against COVID-19 is associated with a lower probability of lethal outcome in hospitalized remdesivir-treated patients.

**Keywords:** vaccination, viral infections, SARS-CoV-2, COVID-19, remdesivir, Sinopharm BBIBP-CorV, Sputnik V

## ■ ВВЕДЕНИЕ

Пандемия коронавирусной инфекции COVID-19 нанесла существенный ущерб здравоохранению всех стран мира. На сентябрь 2024 года ВОЗ зарегистрировано более 776 млн случаев COVID-19, из которых 7 млн с летальным исходом [1].

Распространение инфекции обусловило необходимость разработки вакцины против COVID-19. Тем не менее существующие в настоящее время вакцины против COVID-19 обладают эффективностью от 66 до 94% предотвращения заболевания и не гарантируют полную невосприимчивость к патогену. Возможность развития заболевания у ранее вакцинированных, вероятно, объясняется снижением титра нейтрализующих антител с течением времени, а также изменчивостью антигенной структуры самого SARS-CoV-2. Более того, отсутствие своевременной бустерной вакцинации или проведение неполного курса вакцинации также ассоциировано с меньшей эффективностью вакцин против COVID-19 [2, 3]. Развитие COVID-19 у пациентов с анамнезом вакцинации может вызывать недоверие общества к вакцинации как эффективной профилактической мере [4]. Таким образом, изучение влияния вакцинации на вероятность развития заболевания, а также на клинико-лабораторные особенности течения COVID-19 у вакцинированных характеризуется высокой медико-социальной значимостью в контексте продолжающегося распространения данного заболевания в популяции.

Вакцинация против COVID-19 в Республике Беларусь на сентябрь 2024 года осуществляется с применением вакцин отечественного производства («БелКовидВак»), производства Российской Федерации («Гам-КОВИД-Вак», «Спутник Лайт», «КовиВак»), а также производства Китайской Народной Республики (Sinopharm BBIBP-CoV).

Согласно опубликованным данным, клиническое течение коронавирусной инфекции у вакцинированных лиц характеризуется наличием ряда особенностей: у вакцинированных пациентов заболевание чаще протекает в бессимптомной форме, реже развивается вирусная пневмония, и, как следствие, такие пациенты реже нуждаются в респираторной поддержке. Кроме того, наличие вакцинации в анамнезе может быть ассоциировано с более низкой летальностью [5].

По данным рандомизированных и ретроспективных исследований, применение противовирусного лекарственного средства ремдесивир было ассоциировано с более низкой летальностью и сокращением сроков госпитализации, причем данный эффект наблюдался вне зависимости от степени дыхательной недостаточности [6, 7]. Ремдесивир назначается пациентам с тяжелым течением COVID-19, а также пациентам со среднетяжелым течением при наличии факторов риска (возраст старше 55 лет и наличие сопутствующих заболеваний) по схеме: 200 мг в первые сутки, затем по 100 мг до 5 суток, у пациентов на искусственной вентиляции легких длительность лечения может быть увеличена до 10 дней [8].

## ■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить исходы госпитализации в зависимости от наличия вакцинации против COVID-19 у пациентов, получавших лечение ремдесивиром.

## ■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

**Пациенты и дизайн исследования.** В ретроспективное исследование были включены все пациенты (N=9548), впервые госпитализированные в УЗ «Городская клиническая инфекционная больница» г. Минска с подтвержденным диагнозом COVID-19 в период с февраля 2020 г. по декабрь 2022 г. Из них были отобраны пациенты с назначением ремдесивира в качестве противовирусной терапии (N=1794).

**Вакцинация.** Данные о наличии вакцинации, виде и количестве доз вакцины были получены из эпидемиологического анамнеза в электронных медицинских картах госпитализированных пациентов. Вакцинированными против COVID-19 признавались пациенты, получившие хотя бы одну дозу вакцины. В качестве первичной (основной) вакцинации рассматривался курс вакцинации, состоящий из одной или двух доз, проводимый пациенту впервые, в качестве бустерной – курс вакцинации одной дозой вакцины через 6 и более месяцев после законченного первичного курса вакцинации.

**Ремдесивир.** Факт назначения ремдесивира определялся по наличию в медицинской документации консилиума с соответствующими рекомендациями. Медиана длительности заболевания от первых симптомов до назначения ремдесивира составила 6 (3, 8) дней, а медиана длительности госпитализации до назначения ремдесивира 2 (1, 2) дня. Длительность курса лечения ремдесивиром в данном исследовании не учитывалась.

**Оценка тяжести заболевания.** Оценка тяжести заболевания осуществлялась на основании лабораторных показателей, значения которых в первые дни госпитализации могут указать на тяжесть течения заболевания и неблагоприятный исход: лейкоциты, лимфоциты, тромбоциты, С-реактивный белок, креатинин, глюкоза, ЛДГ, АЛТ, АСТ, альбумин, Д-димеры, КФК, прокальцитонин, ферритин [9, 10].

**Статистический анализ.** Количественные переменные представлены медианами и межквартильными диапазонами, сравнение выполнено с применением критерия Манна – Уитни. Категориальные переменные представлены процентами и частотами, сравнение выполнено с применением критерия хи-квадрат.

Для устранения возможного влияния пола и возраста как конфаундеров при оценке влияния вакцинации на исходы госпитализации [11] применялась псевдорандомизация по коэффициенту склонности методом ближайшего соседнего элемента с соотношением групп 1 к 1 [12].

Анализ выживаемости выполнен методом Каплана – Майера, сравнение кривых выживаемости осуществлялось с применением лог-ранг критерия. Моделирование функции риска выполнялось с применением регрессии Кокса. Проверка предположения о пропорциональности рисков выполнялась с помощью оценки остатков Шoenфельда. Оценка статистической значимости параметров – с помощью критерия Вальда. Отношения рисков и доверительных интервалов рассчитывались как экспоненциальное преобразование соответствующих коэффициентов регрессии и их доверительных интервалов.

Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ , поправка на множественные сравнения выполнялась по методу Холма ( $p_{adj}$ ).

Статистический анализ выполнен в R 4.4.1 с использованием библиотек gtsurvival, matchit, survival, ggsurvfit.

## ■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Среди включенных в исследование пациентов 20,9% (375/1794) были вакцинированы против COVID-19, у 79,1% (1419/1794) пациентов вакцинация в анамнезе отсутствовала.

Вакцинальный статус пациентов, включенных в исследование, представлен в табл. 1.

Как следует из табл. 1, среди вакцинированных пациентов с коронавирусной инфекцией у 32,5% (122/375) вакцинация была проведена вакцинами Sinopharm BBIBP-CorV, у 30,1% (113/375) – «Гам-КОВИД-Вак» («Спутник V»). У 25,1% (94/375) в анамнезе отсутствовали указания на конкретного производителя вакцин.

Среди вакцинированных пациентов полный курс первичной вакцинации завершили 81,3% (305/375) пациентов, неполный курс – 6,1% (23/375), бустерную вакцинацию – 12,5% (47/375).

При сравнении базовых характеристик пациентов в группах по вакцинальному статусу были выявлены статистически значимые различия в возрасте пациентов: вакцинированные пациенты были старше, чем невакцинированные: 67 (57, 74) лет и 62 (48, 72) года соответственно ( $p_{adj} < 0,001$ ). В обеих группах преобладали женщины: 53% среди вакцинированных и 52% среди невакцинированных. Различия среди групп по полу не были статистически значимыми ( $p_{adj} > 0,9$ ).

Результаты сравнения пола и возраста у вакцинированных и невакцинированных пациентов при использовании псевдорандомизации представлены в табл. 2.

Как следует из табл. 2, полученные в ходе псевдорандомизации группы сопоставимы по полу и возрасту ( $p_{adj} > 0,9$ ).

При сравнении были выявлены статистически значимые различия в продолжительности госпитализации в зависимости от вакцинального статуса: 8 (7, 11) дней у вакцинированных пациентов и 9 (7, 12) дней у невакцинированных пациентов ( $p_{adj} = 0,005$ ).

**Таблица 1**  
**Режимы вакцинации у вакцинированных пациентов в исследовании**  
**Table 1**  
**Vaccination regimes in vaccinated patients in the study**

Вакцинация	Полная	Неполная	Бустерная	Итого
Sinopharm BBIBP-CorV	28,5% (107/375)	3,2% (12/375)	0,8% (3/375)	32,5% (122/375)
«Гам-КОВИД-Вак»	27,5% (103/375)	2,1% (8/375)	0,5% (2/375)	30,1% (113/375)
«Спутник Лайт»	2,9% (11/375)	–	0,3% (1/375)	3,2% (12/375)
Иные вакцины*	1% (4/375)	0	0,3% (1/375)	1,3% (5/375)
Комбинации**	–	–	7,7% (29/375)	7,7% (29/375)
Нет данных	21,3% (80/375)	0,8% (3/375)	2,9% (11/375)	25,1% (94/375)
Итого	81,3% (305/375)	6,1% (23/375)	12,5% (47/375)	375

Примечания: \* Janssen Ad26.COV2.S, Pfizer BNT162b2; \*\* комбинации вакцин представляют собой случаи вакцинации, при которых первичная и бустерная вакцинация проводилась разными вакцинами.



**Таблица 2**  
**Сравнение базовых характеристик пациентов в группах по вакцинальному статусу до и после псевдорандомизации**

**Table 2**  
**Comparison of baseline characteristics of patients in vaccination status groups before and after pseudorandomisation**

Показатель	До псевдорандомизации		P <sub>adj</sub>	После псевдорандомизации		P <sub>adj</sub>
	Вакцинированные, N=375	Невакцинированные, N=1419		Вакцинированные, N=375	Невакцинированные, N=375	
Пол						
мужской	175 (47%)	676 (48%)	>0,9	175 (47%)	175 (47%)	>0,9
женский	200 (53%)	743 (52%)		200 (53%)	200 (53%)	
Возраст, лет	67 (57,74)	62 (48,72)	<0,001	67 (57,74)	67 (57,74)	>0,9

**Таблица 3**  
**Сравнение лабораторных показателей на первый день терапии ремдесивиром в зависимости от статуса вакцинации**

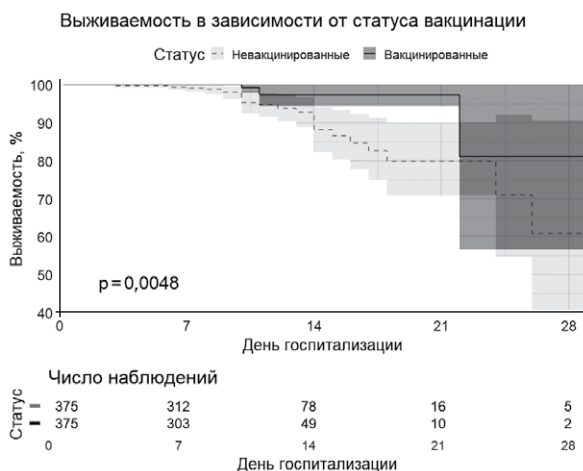
**Table 3**  
**Comparison of laboratory parameters on day 1 of remdesivir therapy according to vaccination status**

Показатель	Референтные значения	Невакцинированные пациенты (N=375)	Вакцинированные пациенты (N=375)	P <sub>adj</sub>
Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л	4,0–9,0	5,2 (3,8–7,1)	5,3 (3,8–7,1)	>0,9
Лимфоциты, 10 <sup>9</sup> /л	1,0–3,7	1,2 (0,8–1,5)	1,1 (0,7–1,5)	>0,9
Тромбоциты, 10 <sup>9</sup> /л	150–450	179 (154–213)	181 (155–216)	>0,9
Д-димеры, нг/мл	0–250	239 (170–417)	211 (150–334)	0,09
С-реактивный белок, мг/л	0–5	31 (14–71)	32 (11–84)	>0,9
Прокальцитонин, нг/мл	<0,05	0,10 (0,05–0,16)	0,09 (0,05–0,13)	>0,9
Ферритин, мкг/л	10–120	315 (163–532)	256 (145–482)	>0,9
ЛДГ, Ед/л	125–220	403 (258–552)	381 (276–516)	>0,9
Глюкоза, ммоль/л	3,5–6,2	5,77 (5,14–7,18)	5,96 (5,37–7,64)	0,598
Альбумин, г/л	35–53	38,1 (34,3–40,3)	38,4 (35,5–41,7)	0,485
АЛТ, Ед/л	0–55	25 (18–41)	26 (17–41)	>0,9
АСТ, Ед/л	0–35	31 (22–47)	29 (21–41)	>0,9
Креатинин, мкмоль/л	62–115	76 (66–94)	80 (66–95)	>0,9
КФК, Ед/л	0–145	126 (73–249)	140 (77–279)	>0,9

В табл. 3 представлены результаты сравнения лабораторных показателей на первый день терапии ремдесивиром в зависимости от вакцинального статуса.

Как следует из данных табл. 4, статистически значимые различия в значениях лабораторных показателей у вакцинированных пациентов по сравнению с невакцинированными пациентами отсутствовали, что указывает на сопоставимую тяжесть течения COVID-19 в группах. Данный факт позволяет предположить, что более старший возраст пациентов, по которому выборки были сбалансированы, может служить объяснением отсутствия различий в лабораторных показателях после псевдорандомизации.

Анализ выживаемости в зависимости от вакцинального статуса пациентов представлен на рис. 1 и в табл. 4.



**Выживаемость в зависимости от вакцинального статуса у госпитализированных пациентов, получавших ремдесивир**  
**Survival according to vaccination status in hospitalised patients treated with remdesivir**

**Таблица 4**  
**Выживаемость пациентов в зависимости от вакцинального статуса**  
**Table 4**  
**Survival rate of patients depending on vaccination status**

Вакцинация	Выживаемость, % (95% ДИ)			
	День 7	День 14	День 21	День 28
Да (N=375)	100 (100, 100)	97 (94, 100)	97 (94, 100)	81 (57, 100)
Нет (N=375)	99 (98, 100)	88 (82, 94)	80 (71, 90)	61 (41, 91)

Как следует из данных, представленных на рисунке и в табл. 4, в результате сравнения кривых выживаемости в зависимости от статуса вакцинации выявлены статистически значимые различия в вероятности развития летального исхода ( $p=0,0048$ ), у вакцинированных пациентов летальный исход наблюдался реже. Отношения рисков летального исхода для вакцинированных пациентов составили 0,24 (95% ДИ 0,08–0,71,  $p=0,009$ ).

■ **ОБСУЖДЕНИЕ**

Результаты данного исследования позволяют предположить, что вакцинация против COVID-19 у госпитализированных пациентов с лечением ремдесивиром может быть протективной в отношении летального исхода. Стоит отметить, что вакцинированные пациенты были значительно старше невакцинированных пациентов, а возраст в свою очередь является фактором риска неблагоприятного исхода [11]. Более того, назначение ремдесивира пациенту в стационаре, как правило, является индикатором тяжести или наличия риска неблагоприятного исхода (в том числе не учтенного в медицинской документации), что и являлось причиной выбора дизайна данного исследования (изучение роли вакцинации именно у пациентов с лечением ремдесивиром).

С другой стороны, в исследовании не учитывались причины отказа от вакцинации у невакцинированных, которые могут включать психосоциальные факторы, например, преуменьшение угрозы заболевания, что могло косвенно отразиться на сроках обращения за медицинской помощью [13].

Данное исследование имеет ряд ограничений. Вакцинированными пациентами признавались пациенты, получившие хотя бы одну дозу вакцины, вне зависимости от давности проведенной вакцинации. По данным исследований [14], протективные возможности существующих вакцин достигают максимума через 4–42 дня после первичной вакцинации и начинают снижаться через 3–24 недели. Кроме того, в исследовании не определялись показатели гуморального и клеточного иммунитета против COVID-19, в частности уровни антител, индуцированных вакцинацией. Также не учитывались сопутствующие заболевания, которые могут обуславливать как тяжесть заболевания, так и летальность от причин, не связанных с COVID-19.

Результаты данного исследования подчеркнули важность вакцинации в борьбе с COVID-19, а также эффективность вакцинации в отношении длительности госпитализации и риска летального исхода.

## ■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наличие вакцинации в анамнезе у госпитализированного пациента с COVID-19 и лечением ремдесивиром ассоциировано с сокращением длительности госпитализации и меньшей вероятностью развития летального исхода.

## ■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. WHO Coronavirus (COVID-19) dashboard. WHO. Available at: <https://www.who.int/dashboards/covid19> (accessed 14.10.2024).
2. Tregoning J.S., Flight K.E., Higham S.L., et al. Progress of the COVID-19 vaccine effort: viruses, vaccines and variants versus efficacy, effectiveness and escape. *Nat Rev Immunol.* 2021;10:626–636. doi: 10.1038/s41577-021-00592-1
3. Mohseni Afshar Z., Barary M., Hosseinzadeh R., et al. Breakthrough SARS-CoV-2 infections after vaccination: a critical review. *Hum Vaccin Immunother.* 2022;18(5):2051412. doi: 10.1080/21645515.2022.2051412
4. Neely S.R., Feng Hao. Breakthrough COVID-19 infections and perceived vaccine effectiveness. *Vaccine.* 2023;41(52):7689–7694. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2023.11.032>
5. Basnet A., Tamang B., Pokhrel N., et al. First-generational SARS-CoV-2 vaccines: a comparative analysis between vaccinated and unvaccinated hospitalized patients infected with SARS-CoV-2. *Kathmandu Univ Med J.* 2022;20(79):316–322. doi: 10.3126/kumj.v20i3.53947
6. Beigel J., Tomashek K., Dodd L., et al. Remdesivir for the treatment of COVID-19 – Final report. *New England Journal of Medicine.* 2020;383:1813–1826. doi: 10.1056/NEJMoa2007764
7. Mozaffari E., Chandak A., Zhang Z. Remdesivir treatment in hospitalized patient with coronavirus disease 2019 (COVID-19): A comparative analysis of in-hospital all-cause mortality in a large multicenter observational cohort. *Clin Infect Dis.* 2022;75(1):e450–e458. doi: 10.1093/cid/ciab875
8. Order of the Ministry of Health of the Republic of Belarus dated June 22, 2022 No. 841 "Recommendations (temporary) on the organization of medical care for patients with COVID-19 infection". Ministry of Health of the Republic of Belarus. 2022.
9. Malik P., Patel U., Mehta D., et al. Biomarkers and outcomes of COVID-19 hospitalizations: systematic review and meta-analysis. *BMJ Evid Based Med.* 2021;26(3):107–108. doi: 10.1136/bmjebm-2020-111536
10. Xie J., Wang O., Xu Y., et al. Clinical characteristics, laboratory abnormalities and CT findings and COVID-19 patients and risk factors of severe disease: a systematic review and meta-analysis. *Ann Palliat Med.* 2021;10(2):1928–1949. doi: 10.21037/apm-20-1863
11. Bauer P., Brugger I., Konig F., et al. An international comparison of age and sex dependency of COVID-19 deaths in 2020: a descriptive analysis. *Sci Rep.* 2021;11:19143. doi: 10.1038/s41598-021-97711-8
12. Ho D.E., Imai K., King G., et al. Matchit: Nonparametric preprocessing for parametric causal inference. *Journal of Statistical Software.* 2011;42(8). doi: 10.18637/jss.v042.i08
13. Pourrazavi S., Fashfar Z., Sharma M., et al. COVID-19 vaccine hesitancy: a systematic review of cognitive determinants. *Health Promot Perspect.* 2023;13(1):21–35. doi: 10.34172/hpp.2023.03
14. Addo I.Y., Dadzie F.A., Okeke S.R., et al. Duration of immunity following full vaccination against SARS-CoV-2: a systematic review. *Arch Public Health.* 2022;80:200. doi: 10.1186/s13690-022-00935-x



Chernyak S.<sup>1</sup> ✉, Matsiyenskaya N.<sup>1</sup>, Maneesha A.<sup>1</sup>, Ostrovskaya O.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

<sup>2</sup> Grodno Regional Infectious Clinical Hospital, Grodno, Belarus

# Antibiotic Resistance in Microorganisms Isolated From COVID-19 Patients During Different Periods of the Pandemic

**Conflict of interest:** nothing to declare.

**Authors' contribution:** concept and design of the study, collection and processing of material – Chernyak S., Matsiyenskaya N., Maneesha A., Ostrovskaya O.; writing the text, compiling tables – Chernyak S., Maneesha A.; editing of the material – Matsiyenskaya N.

Submitted: 28.11.2024

Accepted: 09.12.2024

Contacts: chernyak.s@bk.ru

## Abstract

**Introduction.** The widespread use of antimicrobials during the COVID-19 pandemic (unjustified in many cases) negatively affected the outcome of the disease, and also contributed to the formation of antibiotic-resistant strains of microorganisms. Recent large-scale studies predict a significant increase in mortality associated with antibiotic resistance in the period up to 2050.

**Purpose.** Analysis of changes in the sensitivity of microorganisms to antibiotics isolated from patients with COVID-19 at different periods of the pandemic.

**Materials and methods.** A retrospective randomized study of 426 patients diagnosed with COVID-19 who were hospitalized at the Grodno Regional Infectious Diseases Clinical Hospital in 2022 (group A – 139 patients) and in 2020–2021 (group B – 287 patients) was conducted. Based on antibiotic susceptibility, subgroup 1 was divided into 14 patients in group A, in whom 16 strains resistant to antibiotics (AB) from three or more groups were isolated, and subgroup 2 was divided into 125 patients, in whom 143 isolates sensitive to most AB were isolated; subgroup 3 was divided into 92 patients in group B, in whom 99 resistant strains were isolated, and subgroup 4 was divided into 195 patients, in whom 233 sensitive strains were isolated.

**Results.** Antibiotic-resistant microorganisms were detected in 14 patients (10.1%) in group A and in 92 patients (32.1%) in group B ( $p < 0.01$ ). Enterobacteria and Streptococci were isolated most frequently in both groups. Of the ESKAPE microorganisms, *Klebsiella pneumoniae* was the most frequently isolated strain; its frequency of isolation in 2022 significantly decreased (96 isolates in 2020–2021 and 19 in 2022,  $p < 0.001$ ). Comparison of the dynamics of antibiotic resistance of isolates in 2020–2021 and 2022 revealed a decrease in resistance to carbapenems in Enterobacteriaceae ( $p < 0.01$ ), a decrease in resistance to fluoroquinolones in Staphylococcaceae ( $p < 0.05$ ) and Streptococcaceae ( $p < 0.01$ ), as well as an increase in resistance to nitrofurans in Enterobacteriaceae ( $p < 0.01$ ).

**Conclusion.** Our observed data indicated a decrease in antibiotic resistance when comparing the early period of the pandemic with the later one, which may be associated with less frequent use of antibiotics in both outpatient and inpatient settings in 2022.



It is necessary to constantly analyze the results of antibiotic susceptibility of microorganisms isolated from patients with COVID-19; rationally use antibacterial and immunosuppressive drugs to contain the formation of antibacterial resistance.

**Keywords:** COVID-19, antibiotic resistance, bacterial coinfection

Черняк С.А.<sup>1</sup> ✉, Матиевская Н.В.<sup>1</sup>, Манееша А.<sup>1</sup>, Островская О.В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

<sup>2</sup> Гродненская областная инфекционная клиническая больница, Гродно, Беларусь

## Резистентность к антибиотикам у микроорганизмов, выделенных от пациентов с COVID-19 в разные периоды пандемии

**Конфликт интересов:** не заявлен.

**Вклад авторов:** концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала – Черняк С.А., Матиевская Н.В., Манееша А., Островская О.В.; написание текста, составление таблиц – Черняк С.А., Манееша А.; редактирование материала – Матиевская Н.В.

Подана: 28.11.2024

Принята: 09.12.2024

Контакты: chernyak.s@bk.ru

### Резюме

**Введение.** Широкое использование противомикробных препаратов во время пандемии COVID-19 (во многих случаях необоснованное) негативно влияло на исход заболевания, а также способствовало формированию резистентных к антибиотикам штаммов микроорганизмов. Последние масштабные исследования прогнозируют значительный рост смертности, связанной с антибиотикорезистентностью, в период до 2050 г.

**Цель.** Анализ изменения чувствительности к антибиотикам микроорганизмов, выделенных от пациентов с COVID-19 в разные периоды пандемии.

**Материалы и методы.** Проведено ретроспективное рандомизированное исследование 426 пациентов с диагнозом COVID-19, находившихся на стационарном лечении в Гродненской областной инфекционной клинической больнице в 2022 г. (группа А – 139 пациентов) и в 2020–2021 гг. (группа В – 287 пациентов). Исходя из чувствительности к антибиотикам, в группе А были выделены подгруппа 1 – 14 пациентов, у которых выделены 16 штаммов, резистентных к антибиотикам, из трех и более групп, и подгруппа 2 – 125 пациентов, у которых были выделены 143 изолята, чувствительных к большинству антибиотиков; в группе В были выделены подгруппа 3 – 92 пациента, у которых выделено 99 резистентных штаммов, и подгруппа 4 – 195 пациентов, у которых были выделены 233 чувствительных штамма.

**Результаты.** Устойчивые к антибиотикам микроорганизмы были обнаружены у 14 пациентов (10,1%) группы А и у 92 пациентов (32,1%) группы В ( $p < 0,01$ ). В обеих группах чаще всего выделялись Enterobacteriaceae и Streptococcus. Из группы микроорганизмов ESKAPE наиболее часто высевалась Klebsiella pneumoniae, частота выделения данного штамма в 2022 г. значительно снизилась (96 изолятов в

2020–2021 гг. и 19 – в 2022 г.,  $p < 0,001$ ). Сравнение динамики антибиотикорезистентности изолятов в 2020–2021 гг. и 2022 г. выявило снижение устойчивости к карбапенемам у Enterobacteriaceae ( $p < 0,01$ ), снижение устойчивости к фторхинолонам у Staphylococcaceae ( $p < 0,05$ ) и Streptococcaceae ( $p < 0,01$ ), а также рост устойчивости к нитрофуранам у Enterobacteriaceae ( $p < 0,01$ ).

**Заключение.** Наблюдаемые нами данные свидетельствовали о снижении антибиотикорезистентности при сравнении раннего периода пандемии с более поздним, что может быть связано с более редким использованием антибиотиков как в амбулаторных, так и в стационарных условиях в 2022 г. Необходимо постоянно анализировать результаты антибиотикочувствительности микроорганизмов, выделенных от пациентов с COVID-19; рационально использовать антибактериальные и иммуносупрессивные препараты для сдерживания формирования антибактериальной резистентности.

**Ключевые слова:** COVID-19, устойчивость к антибиотикам, бактериальная коинфекция

---

## ■ INTRODUCTION

The COVID-19 pandemic exerted a huge burden on global healthcare resulting in over 775 million confirmed cases and 7 million deaths worldwide [1]. The lack of a clear management strategy resulted in the extensive use of antibiotics, even when the viral etiology of the disease was established. Antimicrobial drugs were indicated to manage patients with clinical suspicion of secondary infections and increased severity.

Studies show that although the actual rate of secondary infections in COVID-19 patients was less than 27% with bacterial infections accounting for less than 12% and fungal less than 10%, over 75% of all COVID-19 patients were prescribed antibiotics [2, 3]. This excessive use of antimicrobial drugs was regardless of the severity of the disease, with use exceeding 75% not only in patients with severe-critical illness but in mild-moderate illness as well [4]. This substantiates the fact that there was widespread and gross overuse of antimicrobial drugs during the pandemic on a global scale.

As a result, this has contributed to the existing global threat of antimicrobial drug resistance in which microorganisms gain the ability to counteract the inhibitory effect of these drugs. Studies assessing antimicrobial sensitivity and resistance during the pandemic have shown an increase in resistance in several groups of microorganisms corresponding to the excessive use of antimicrobial drugs during this period [5, 6].

Before the pandemic, much effort was put into combating this issue and it is expected to account for around 10 million deaths by 2050 [7]. In 2019 alone, 4.95 million deaths were associated with antimicrobial drug resistance globally, of which 1.27 million deaths were directly attributed to drug resistance [8]. It is crucial to understand the degree of antibiotic sensitivity and resistance so that management of infections in relevant hospitals and geographical areas may be carried out effectively and successfully with rational use of antibiotics. This knowledge can aid in making appropriate management decisions to improve the overall outcome of ill patients, reducing the risk of drug resistance, while providing foresight for proper antibiotic use in situations like the COVID-19 pandemic in the future.

## ■ PURPOSE

Analysis of changes in the sensitivity of microorganisms to antibiotics isolated from patients with COVID-19 at different periods of the pandemic.

## ■ MATERIALS AND METHODS

A retrospective randomized study with two experimental groups was conducted. The experimental groups included 426 patients diagnosed with COVID-19 in whom bacterial flora were concurrently isolated while being treated at the Grodno Regional Infectious Clinical Hospital from 2020–2022.

Inclusion criteria: age over 18 years; laboratory confirmation of COVID-19 (in accordance with the regulatory documents of the Ministry of Health of the Republic of Belarus in force at the time of hospitalization, using Rapid Antigen testing or PCR for SARS-CoV-2); isolation of microorganisms from any biological material of these patients. Exclusion criteria: diagnosis of COVID-19 excluded based on the examination results; age under 18 years; absence of isolated bacterial pathogens in patients with confirmed COVID-19; presence of other viral infections in patients with COVID-19.

The investigated 426 patients were divided into two main experimental groups based on the period of the pandemic during which the microorganisms were isolated (Group A during 2022, with 139 patients yielding 159 isolates, and Group B during 2020–2021, with 287 patients yielding 332 isolates), taking into consideration the variants of the SARS-CoV-2 virus in circulation at the time and associated differences in severity and virulence. The isolates from each of these two main groups were then further subdivided into subgroups based on their antimicrobial sensitivity (resistant to three or more groups of antimicrobial drugs, or sensitive to most antimicrobial drugs).

### **Group A**

Group A consists of 139 patients diagnosed with COVID-19 who were admitted and treated at the Grodno Regional Infectious Clinical Hospital in the year 2022, in whom the analysis of various biological materials yielded 159 isolates of bacterial microorganisms. Based on the sensitivity to antimicrobial drugs, two subgroups were identified within group A:

#### ■ Subgroup One

Subgroup One consists of 14 patients (10.1%) from whom 16 isolations (10.1%) were resistant to three or more groups of antimicrobial drugs.

#### ■ Subgroup Two

125 patients (89.9%) from whom 143 isolations (89.9%) were sensitive to most antimicrobial drugs.

### **Group B**

Group B consists of 287 patients diagnosed with COVID-19 who were admitted and treated at the Grodno Regional Infectious Disease Clinical Hospital during 2020–2021, in whom the analysis of various biological materials yielded 332 isolates of bacterial microorganisms. Based on the sensitivity to antimicrobial drugs, two subgroups were identified within group B:

#### ■ Subgroup Three

Subgroup Three with 92 patients (32.1%), from whom 99 isolations (29.8%) were resistant to three or more groups of antimicrobial drugs.

#### ■ Subgroup Four

195 patients (67.9%), from whom 233 isolations (70.2%) were sensitive to most antimicrobial drugs.

The antibiotic sensitivity was determined by an automated method (VITEK® 2 COMPACT analyzer), and by the method of disc diffusion (manual method).

Descriptive statistics of numerical features were represented through median, interquartile intervals (given together as Me (Q1; Q3)). Confidence intervals for percentages of binary categories were built according to the Wilson method. Numerical features between the two groups were compared using the nonparametric Mann – Whitney test. Categorical distributions were presented through absolute and relative frequencies of categories. The comparisons of two binary categorical distributions were performed using the  $\chi^2$ -Pearson test (with Yates's correction for continuity) or Fisher's exact test (in cases where assumptions for  $\chi^2$ -test were violated). Comparison of multinomial variables between the two groups was performed using the  $\chi^2$ -Pearson test (or Fisher's exact test) with the next post-hoc comparisons. For the latter, 2x2 tables were consistently built and Boschloo's tests were applied. After that, Holm adjustment for p-values was used. Statistical analysis was performed using the StatSoft Statistica™ 10 computer program and the "R" programming language of version 4.1.3 (with "Exact" package v. 3.2).

## ■ RESULTS

Characteristics and comorbidities of patients in the respective study groups are presented in Table 1.

Based on the data presented in Table 1, no significant differences concerning biological sex were found between the subgroups. In comparison to 2020–2021, antibiotic-sensitive strains were predominantly isolated in older patients during 2022 ( $p < 0.01$ ). Overweight and obese patients were significantly higher in the preceding period compared to 2022 ( $p < 0.01$ ). Regardless of the antibiotic sensitivity of the isolated microflora, more than half of the patients had cardiovascular comorbidities (arterial hypertension in 236 (63.6%), coronary heart disease in 271 (55.4%), cardiac arrhythmias and conduction disorders in 76 (17.8%) [9].

In patients of both groups, microorganisms were mostly isolated from nasopharyngeal secretions (308 isolates, 62.73% of the total), less often in urine (134 isolates, 27.29%), sputum (21 isolates, 4.28%), blood (15 isolates, 3.05%) and feces (13 isolates, 2.65%).

**Table 1**  
Characteristics of patients in study groups

Indicators, Comorbidities	Group A (N=139)		Group B (N=287)		Statistical significance
	Subgroup One (N=14)	Subgroup Two (N=125)	Subgroup Three (N=92)	Subgroup Four (N=195)	
Age, Me (Q1, Q3)	67 (51; 78)	73 (57; 81)	62 (51; 71)	59 (48; 70)	$p=0.000^*$
Male, N (%)	7 (50%)	46 (36.8%)	60 (65.2%)	91 (46.7%)	
Female, N (%)	7 (50%)	79 (63.2%)	32 (34.8%)	104 (53.3%)	
Diabetes mellitus, N (%)	1 (7.14%)	18 (14.4%)	16 (17.39%)	30 (15.38%)	
Oncological, N (%)	2 (14.29%)	11 (8.8%)	11 (11.96%)	17 (8.7%)	
Cardiovascular, N (%)	12 (85.71%)	94 (75.2%)	69 (75%)	128 (65.6%)	
Obesity or overweight, N (%)	7 (50%)	35 (28%)	44 (47.83%)	98 (50.26%)	$p=0.0001^*$

Notes: N = number of patients, Me = Median, Q1 = 1st Quartile, Q3 = 3rd Quartile.

Using nasopharyngeal secretions, isolates with sensitivity to antibiotics were cultured more often from patients who were hospitalized during 2020-2021 (174 isolates, 74.68%) compared to patients in 2022 (77 isolates, 53.85%,  $p < 0.01$ ). Urine cultures also revealed that isolates sensitive to antibiotics were more often isolated from patients treated during 2020-2021 (42 isolates, 18.03%), compared to 2022 (53 isolates, 37.06%,  $p < 0.01$ ) [9].

Antibiotic-resistant microorganisms were found in 14 patients (10.1%) from Group A and in 92 patients (32.1%) from Group B ( $p < 0.01$ ).

Subgroup One representing antibiotic-resistant isolates from patients during 2022, consisted of 8 isolates of Enterobacteria (50% of the total isolates from Subgroup One, family Enterobacteriaceae), 7 Streptococci (43.75%, family Streptococcaceae) and 1 representative of Pseudomonas (6.25%, family Pseudomonadaceae). Subgroup Three with isolates from patients hospitalized during 2020–2021, yielded 49 Enterobacteria (49.49% of the total isolates from Subgroup Three, family Enterobacteriaceae), 34 Streptococci (34.34%, family Streptococcaceae), 5 Pseudomonas (5.05%, family Pseudomonadaceae), 4 Staphylococci (4.04%, family Staphylococcaceae), 4 Enterococci (4.04%, family Enterococcaceae), 2 of Acinetobacter (2.02%, family Moraxellaceae) and 1 isolate of Sphingomonas (1.01%, family Sphingomonadaceae).

The distribution of antibiotic-resistant microorganisms that were isolated during different periods of the pandemic, grouped into Subgroups One and Three are shown in Table 2.

Bacteria with high potential to develop multidrug resistance, mainly microorganisms of the ESKAPE group (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, and *Enterobacter* species) were isolated during different periods of the pandemic and played a role in complicating the course of COVID-19. *Klebsiella pneumoniae* was the most often isolated resistant microorganism from the ESKAPE group with 2 (12.5%) of the total isolates from Subgroup One and 18 (18.2%) of total isolates from Subgroup Three, followed by *Pseudomonas aeruginosa* with 1 (6.25%) isolate from Subgroup One and 5 (5.1%) from Subgroup Three, *Acinetobacter baumannii* consisting of 2 (2%) isolates from Subgroup Three, *Enterobacter cloacae* with 1 (1%) isolate from Subgroup Three, and *Staphylococcus aureus* with 1 (1%) isolate from Subgroup Three. The differences in frequency of isolation among these pathogens between the Subgroups were not significant ( $p > 0.05$ ).

Among the antibiotic-sensitive strains of Subgroup Two, 61 isolates of Enterobacteria (42.7% of the total isolates from Subgroup Two, family Enterobacteriaceae), 20 Streptococci (19.6%, family Streptococcaceae), 36 Staphylococci (25.2%, family Staphylococcaceae), 10 Enterococci (7%, family Enterococcaceae), 6 Pseudomonas (4.2%, family Pseudomonadaceae) and 2 *Candida* (1.4%) were discovered. From antibiotic sensitive isolates in Subgroup Four, 137 (58.8%) were Enterobacteria (family Enterobacteriaceae), 48 (20.6%) Streptococci (family Streptococcaceae), 17 (7.3%) Staphylococci (family Staphylococcaceae), 18 (7.73%) Pseudomonas (family Pseudomonadaceae), 9 (3.86%) Enterococci (family Enterococcaceae), 1 (0.43%) isolate of *Acinetobacter* (family Moraxellaceae) and 3 (1.29%) *Candida* were found. Notably, Enterobacteria were discovered significantly more often in patients of Subgroup Four in comparison to Subgroup Two ( $p < 0.05$ ) while Staphylococci were higher in patients of Subgroup Two in comparison to Subgroup Four ( $p < 0.05$ ).

**Table 2**  
**Distribution of antibiotic resistant microorganisms isolated during different periods of the COVID-19 pandemic**

Family	Microorganism	Group A Subgroup One isolates (n=16)			Group B Subgroup Three isolates (n=99)			Total
		No. of Isolates	%	CI	No. of Isolates	%	CI	
Enterobacteriaceae	Escherichia coli	2	12.50	(2.04, 49.44)	20	20.20	(10.93, 34.30)	22
	Klebsiella Pneumoniae	2	12.50	(2.04, 49.44)	18	18.18	(9.48, 32.04)	20
	Proteus mirabilis	3	18.75	(4.10, 55.47)	8	8.08	(3.01, 19.95)	11
	Proteus vulgaris	0	0	(0, 35.31)	1	1.01	(0.10, 9.87)	1
	Citrobacter freundii	1	6.25	(0.59, 42.81)	0	0	(0, 8.11)	1
	Enterobacter cloacae	0	0	(0, 35.31)	1	1.01	(0.10, 9.87)	1
	Enterobacteriaceae spp.	0	0	(0, 35.31)	1	1.01	(0.10, 9.87)	1
Streptococaceae	Streptococcus	7	43.75	(16.4, 75.52)	34	34.34	(22.03, 49.19)	41
Staphylococaceae	Staphylococcus aureus	0	0	(0, 35.31)	1	1.01	(0.10, 9.87)	1
	Staphylococcus haemolyticus	0	0	(0, 35.31)	2	2.02	(0.33, 11.49)	2
	Staphylococcus hominis	0	0	(0, 35.31)	1	1.01	(0.10, 9.87)	1
Enterococaceae	Enterococcus spp.	0	0	(0, 35.31)	1	1.01	(0.10, 9.87)	1
	Enterococcus faecalis	0	0	(0, 35.31)	3	3.03	(0.65, 13.03)	3
Pseudomonadaceae	Pseudomonas Aeruginosa	1	6.25	(0.59, 42.81)	5	5.05	(1.47, 15.92)	6
Moraxellaceae	Acinetobacter baumannii	0	0	(0, 35.31)	2	2.02	(0.33, 11.49)	2
Sphingomonadaceae	Sphingomonas paucimobilis	0	0	(0, 35.31)	1	1.01	(0.10, 9.87)	1

Notes: CI = confidence interval, n = number of isolates.

The distribution of antibiotic-sensitive microorganisms that were isolated from patients in Subgroups Two and Four is shown in Table 3.

Based on the data presented in Table 3, it can be seen that antibiotic-sensitive *Klebsiella pneumoniae* were detected significantly more often in patients during the 2020–2021 period, while it was *Staphylococcus aureus* and *Enterococcus* in 2022.

Among the pathogens with high epidemic potential to develop antibiotic resistance from hospitals, the most frequently revealed antibiotic-sensitive microbes from the ESKAPE group were *Klebsiella pneumoniae* with 17 (11.9%) of the total number of isolates from Subgroup Two and 77 (33.5%) of Subgroup Four ( $p < 0.01$ ) followed by *Staphylococcus aureus* consisting of 36 (25.2%) isolates from Subgroup Two and 16 (6.9%) from Subgroup



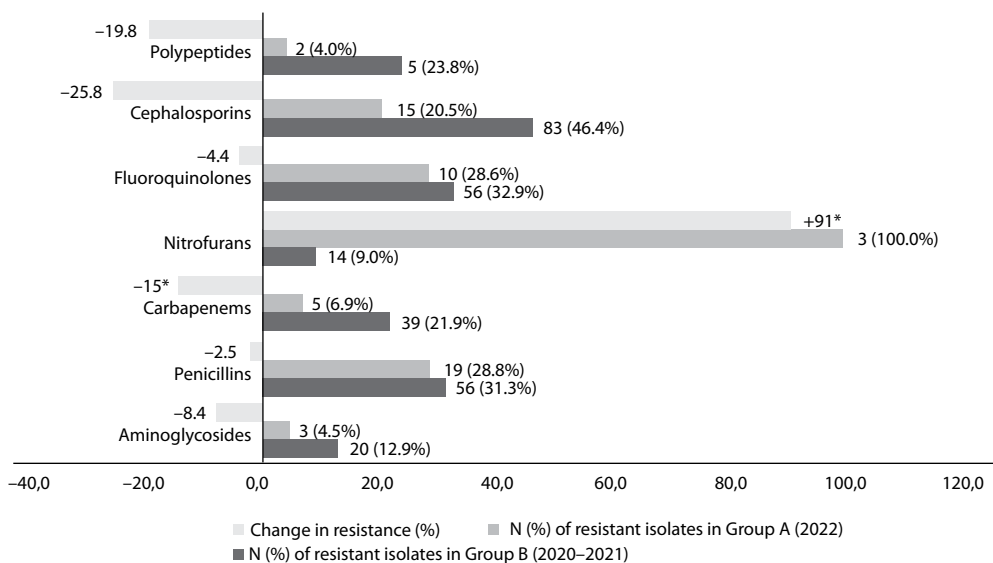
**Table 3**  
**Distribution of antibiotic sensitive microorganisms isolated during different periods of the COVID-19 pandemic**

Family	Microorganism	Group A Subgroup Two isolates (n=125)			Group B Subgroup Four isolates (n=195)			Total
		No. of Isolates	%	CI	No. of Isolates	%	CI	
Enterobacteriaceae	<i>Escherichia coli</i>	39	27.27	(17.82, 39.35)	41	17.6	(11.44, 26.10)	80
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	17	11.89	(6.01, 22.15)	78	33.48	(25.08, 43.06)	95
	<i>Proteus mirabilis</i>	4	2.80	(0.72, 10.31)	8	3.43	(1.27, 8.96)	12
	<i>Proteus vulgaris</i>	0	0	(0, 5.76)	1	0.43	(0.04, 4.40)	1
	<i>Citrobacter freundii</i>	0	0	(0, 5.76)	1	0.43	(0.04, 4.40)	1
	<i>Enterobacter cloacae</i>	0	0	(0, 5.76)	1	0.43	(0.04, 4.40)	1
	Enterobacteriaceae spp	1	0.70	(0.07, 7.01)	6	2.58	(0.82, 7.75)	7
	<i>Salmonella enteritidis</i>	0	0	(0, 5.76)	1	0.43	(0.04, 4.40)	1
Streptococcaceae	<i>Streptococcus</i>	28	19.58	(11.65, 31.01)	48	20.6	(13.9, 29.42)	76
Staphylococcaceae	<i>Staphylococcus aureus</i>	36	25.17	(16.09, 37.11)	16	6.87	(3.37, 13.48)	52
	<i>Staphylococcus hominis</i>	0	0	(0, 5.76)	1	0.43	(0.04, 4.40)	1
Enterococcaceae	Enterococcus spp	8	5.59	(2.07, 14.23)	1	0.43	(0.04, 4.40)	9
	Enterococcus faecalis	2	1.40	(0.23, 8.17)	8	3.43	(1.27, 8.96)	10
Pseudomonadaceae	<i>Ps. Aeruginosa</i>	6	4.20	(1.35, 12.32)	18	7.73	(3.95, 14.55)	24
Moraxellaceae	<i>Acinetobacter baumannii</i>	0	0	(0, 5.76)	1	0.43	(0.04, 4.40)	1
Saccharomycetaceae	<i>Candida</i> spp	2	1.40	(0.23, 8.17)	3	1.29	(0.27, 5.82)	5

Notes: CI = Confidence Interval, n = number of isolates.

Four (differences between subgroups are significant,  $p < 0.01$ ). *Pseudomonas aeruginosa* was found in 6 (4.2%) of the total isolates from Subgroup Two and 18 (7.7%) of Subgroup Four, *Acinetobacter baumannii* in 1 (0.4%) of Subgroup Four, and *Enterobacter cloacae* in 1 (0.4%) of Subgroup Four.

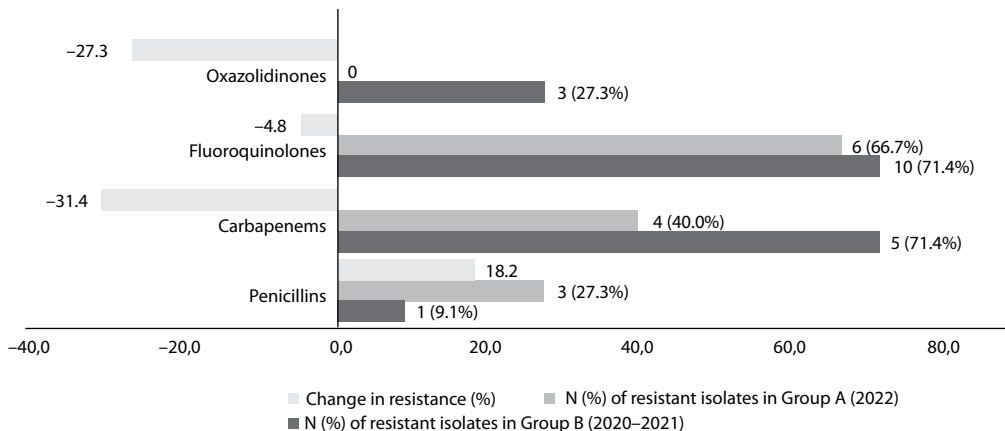
Upon analyzing the dynamics of antibiotic resistance within Enterobacteriaceae ( $n = 255$ , including strains both resistant and sensitive to antibacterials), the year 2022 revealed a decrease in resistance to polypeptide antibiotics, cephalosporins, fluoroquinolones, carbapenems, penicillins, and aminoglycosides when compared to 2020–2021. This was however against the background of an increase in resistance to nitrofurans. Significant differences were recorded in relation to nitrofurans and carbapenems ( $p < 0.01$ ) (Fig. 1).



**Fig. 1. Dynamics of antibiotic resistance in Enterobacteriaceae**

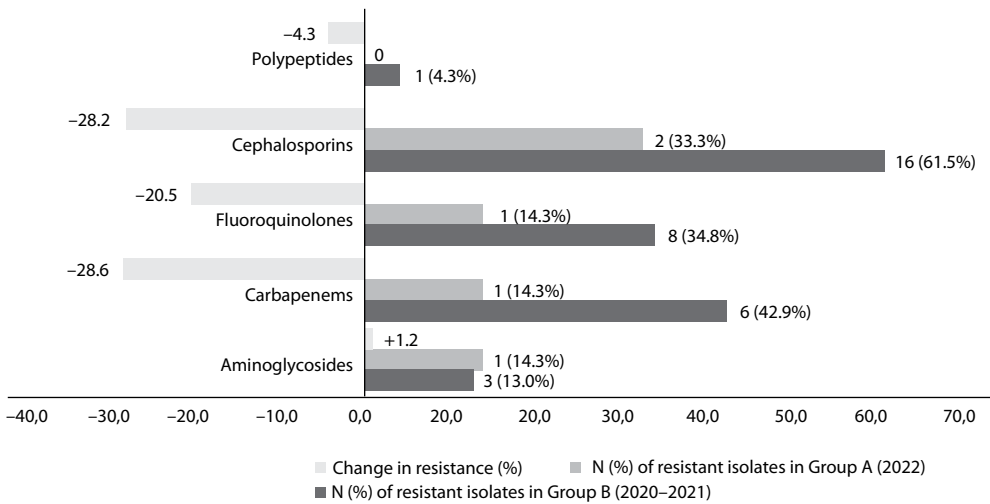
Resistance amongst Enterococcaceae (n=23, including both antibiotic-resistant and sensitive strains) to antibiotics from the groups of oxazolidinones, fluoroquinolones, and carbapenems decreased in 2022 in comparison to 2020–2021, while there was increased resistance to penicillins, as seen in Fig. 2. The dynamics of change in sensitivity were not significant.

Within Pseudomonadaceae (n=30, including both antibiotic-resistant and sensitive strains), resistance to polypeptides, cephalosporins, fluoroquinolones, and carbapenems had decreased in 2022 when compared to 2020–2021, while increased resistance was observed against aminoglycosides as shown in Fig. 3. The dynamics of change in sensitivity were not significant for this group.



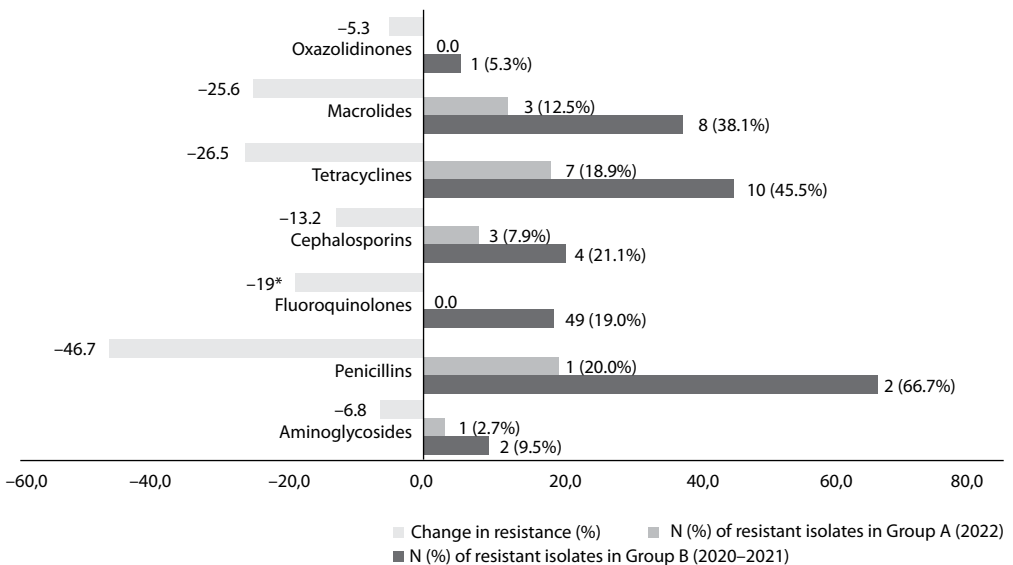
**Fig. 2. Dynamics of antibiotic resistance in Enterococcaceae**



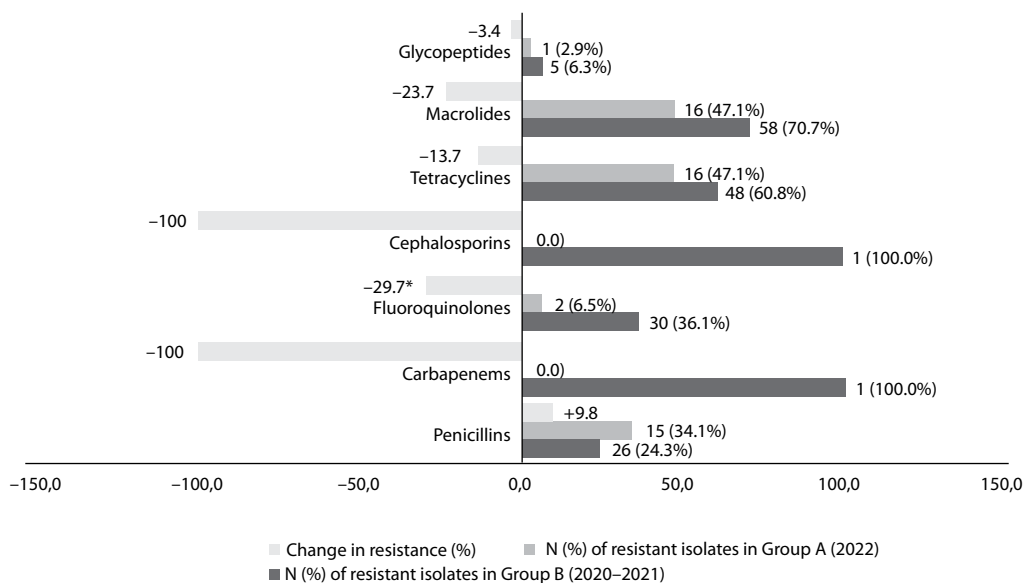


**Fig. 3. Dynamics of antibiotic resistance in Pseudomonadaceae**

Unidirectional changes in resistance were seen within Staphylococcaceae (n=57, including both antibiotic-resistant and sensitive strains) with decreased resistance to oxazolidinones, macrolides, tetracyclines, cephalosporins, fluoroquinolones, and penicillins during 2022 in comparison to the previous period as seen in Fig. 4. The change in sensitivity to fluoroquinolones was significant ( $p < 0.05$ ).



**Fig. 4. Dynamics of antibiotic resistance in Staphylococcaceae**



**Fig. 5. Dynamics of antibiotic resistance in Streptococcaceae**

Fig. 5 depicts the dynamics of antibiotic resistance in Streptococcaceae (n=117, including both antibiotic-resistant and sensitive strains) was characterized by a decrease in resistance to glycopeptides, macrolides, tetracyclines, cephalosporins, fluoroquinolones, and carbapenems in 2022 when compared to 2020–2021, while there was an increase in resistance to penicillins. A significant change in sensitivity was observed for fluoroquinolones ( $p < 0.01$ ).

## DISCUSSION

Monitoring microorganisms for antimicrobial resistance is an important aspect of targeted administration and adjustment of etiological therapy in the treatment of infectious diseases. On the other hand, the isolation of certain pathogens at higher frequencies than others justifies the selection of rational empirical therapy for severe bacterial infections based on the susceptibility revealed during the monitoring process.

Analysis of the dynamics of antibiotic resistance during the investigated periods of the COVID-19 pandemic revealed a significant decrease in the total number of isolated antibiotic-resistant microorganisms, a reduction from 99 (29.8%) in 2020–2021 to 16 (10.1%) in 2022 ( $p < 0.01$ ). Patients hospitalized with resistant bacteria at admission also decreased from 59 (20.1%) in 2020–2021 to 9 (6.4%) in 2022 ( $p < 0.001$ ) [9]. This may be attributed to the corresponding reduction in the number of patients who received antimicrobial therapy in both outpatient and inpatient settings, as studies show that a decrease in antibiotic use leads to a reduction in antimicrobial resistance [10, 11]. Such a reduction was seen in our study as well, with the usage of antibiotics during the pre-hospital stage or outpatient care reducing from 146 patients (50.9%) in 2020–2021 to 20 patients (14.4%) in 2022 ( $p < 0.001$ ), along with a similar reduction during inpatient

treatment at the Grodno Regional Infectious Clinical Hospital from 205 (71.4%) to 49 (35.3%) patients during the respective periods ( $p < 0.001$ ).

Glucocorticoids were also prescribed less frequently in 2022 compared to the previous period of the pandemic, with pre-hospital administration decreasing from being used in 16 patients (5.6%) to 2 (1.4%) in 2022 ( $p > 0.05$ ), and during hospitalization from 170 patients (59.2%) to 21 (15.1%) respectively ( $p < 0.001$ ). This may have also contributed to the decrease in resistance in the latter period, as glucocorticoid use has been shown to contribute to the development of resistance due to changes to biofilm formation [12].

A significant factor not analyzed in this study that may have helped curb antibiotic resistance was the COVID-19 vaccination initiative in 2022 in comparison to the initial period of the pandemic. Viral vaccines have been shown to decrease the likelihood of developing antimicrobial resistance by preventing the superimposition of secondary bacterial infections and other co-infections on the main disease, thus reducing the potential for antibiotic overuse [13–15].

Among the antibiotic-resistant microorganisms that were isolated, the most dominant group consisted of representatives of Enterobacteriaceae, which made up to 50% (8 isolates) of the isolates from patients in Group A and 49.5% (49 isolates) in Group B during 2022 and 2020–2021, respectively. This corresponds to global trends of increasing resistance in Enterobacteriaceae [16, 17]. Representatives such as *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* are some of the most commonly reported pathogens from this family, especially in hospital settings [18].

The study's limitations include the impossibility of a universal approach to examine the patients due to the retrospective nature of the study. Due to the lack of certain antibacterial drugs at the hospital at different times over the three years under study, the number of antibiotics for determining antibiotic susceptibility by manual testing varied. Also, different cards were used to determine antibiotic susceptibility on the VITEK® 2 COMPACT analyzer from 2020–2022, which could have affected the statistical significance of the results obtained.

## ■ CONCLUSIONS

There was a significant decrease in the total number of antibiotic-resistant strains of microorganisms isolated from patients with COVID-19 in 2022 compared to 2020–2021 ( $p < 0.01$ ). The comparison of dynamics in antibiotic resistance during the period 2020–2021 to those of 2022 revealed a decrease in resistance to carbapenems in Enterobacteriaceae ( $p < 0.01$ ), a decrease in resistance to fluoroquinolones in Staphylococcaceae ( $p < 0.05$ ) and Streptococcaceae ( $p < 0.01$ ) with an increase in resistance to nitrofurans in Enterobacteriaceae ( $p < 0.01$ ).

Antimicrobial resistance to most antibiotics decreased during the circulation of the Omicron strain during the latter period of the pandemic in comparison to the earlier period, although not all these differences were significant. Therefore, it is necessary to constantly analyze the antibiotic sensitivity in microorganisms isolated from patients with COVID-19, to monitor the rational use of antibiotics as well as immunosuppressive therapy to curb the development and spread of pathogens with antimicrobial resistance.

## ■ REFERENCES

1. COVID-19 epidemiological update – 17 May 2024. Available at: <https://www.who.int/publications/m/item/covid-19-epidemiological-update-edition-167>. (accessed 13 July 2024).
2. Suleiman A.S., Islam Md.A., Akter M.S., et al. A meta-meta-analysis of co-infection, secondary infections, and antimicrobial resistance in COVID-19 patients. *Journal of Infection and Public Health*. 2023;16:1562–90. DOI: 10.1016/j.jiph.2023.07.005
3. Sili U., Tekin A., Bilgin H., et al. Early empiric antibiotic use in COVID-19 patients: results from the international VIRUS registry. *International Journal of Infectious Diseases*. 2024;140:39–48. DOI: 10.1016/j.ijid.2023.12.006
4. Malik S.S., Mundra S. Increasing Consumption of Antibiotics during the COVID-19 Pandemic: Implications for Patient Health and Emerging Antimicrobial Resistance. *Antibiotics*. 2022;12:45. DOI: 10.3390/antibiotics12010045
5. Abdelmoneim S.A., Ghazy R.M., Sultan E.A., et al. Antimicrobial resistance burden pre and post-COVID-19 pandemic with mapping the multidrug resistance in Egypt: a comparative cross-sectional study. *Scientific Reports*. 2024;14. DOI: 10.1038/s41598-024-56254-4
6. Kariyawasam R.M., Julien D.A., Jelinski D.C., et al. Antimicrobial resistance (AMR) in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis (November 2019–June 2021). *Antimicrobial Resistance and Infection Control*. 2022;11. DOI: 10.1186/s13756-022-01085-z
7. Choudhury S., Medina-Lara A., Smith R. Antimicrobial resistance and the COVID-19 pandemic. *Bulletin of the World Health Organization*. 2022;100(5):295–295A. DOI: 10.2471/BLT.21.287752
8. Murray C.J., Ikuta K.S., Sharara F., et al. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *The Lancet*. 2022;399:629–655. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)02724-0
9. Chernyak S.A., Matievskaya N.V., Kopyckij A.V., Ostrovskaya O.V. Comparative Characteristics of Patients with COVID-19 and Bacterial Coinfection / Carrier During Different Pandemic Periods. *Clinical Infectology and Parasitology*. 2023;12:234–242. DOI: 10.34883/PI.2023.12.3.030 (In Russ.)
10. Llor C., Bjerrum L. Antimicrobial resistance: risk associated with antibiotic overuse and initiatives to reduce the problem. *Therapeutic Advances in Drug Safety*. 2014;5:229–41. DOI: 10.1177/2042098614554919
11. Wall S. Prevention of antibiotic resistance – an epidemiological scoping review to identify research categories and knowledge gaps. *Global Health Action*. 2019;12:1756191. DOI: 10.1080/16549716.2020.1756191
12. Reidl J., Monsó E. Glucocorticoids and antibiotics, how do they get together? *EMBO Molecular Medicine*. 2015;7:992–3. DOI: 10.15252/emmm.201505336
13. Rosini R., Nicchi S., Pizza M., Rappuoli R. Vaccines against antimicrobial resistance. *Frontiers in Immunology*. 2020;11. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01048
14. Micoli F., Bagnoli F., Rappuoli R., Serruto D. The role of vaccines in combatting antimicrobial resistance. *Nature Reviews Microbiology*. 2021;19:287–302. DOI: 10.1038/s41579-020-00506-3
15. Jansen K.U., Gruber W.C., Simon R., et al. The impact of human vaccines on bacterial antimicrobial resistance. A review. *Environmental Chemistry Letters*. 2021;19:4031–62. DOI: 10.1007/s10311-021-01274-z
16. Lynch J.P., Clark N.M., Zhanel G.G. Evolution of antimicrobial resistance among Enterobacteriaceae (focus on extended spectrum  $\beta$ -lactamases and carbapenemases). *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2013;14:199–210. DOI: 10.1517/14656566.2013.763030
17. Lynch J.P., Clark N.M., Zhanel G.G. Escalating antimicrobial resistance among Enterobacteriaceae: focus on carbapenemases. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2021;22:1455–74. DOI: 10.1080/14656566.2021.1904891
18. Weiner-Lastinger L.M., Abner S., Edwards J.R., et al. Antimicrobial-resistant pathogens associated with adult healthcare-associated infections: Summary of data reported to the National Healthcare Safety Network, 2015–2017. *Infection Control and Hospital Epidemiology*. 2019;41:1–18. DOI: 10.1017/ice.2019.296

<https://doi.org/10.34883/PI.2024.13.4.036>



Назаров Ф.Ю. ✉, Ярмухамедова С.Х.

Самаркандский государственный медицинский университет, Самарканд, Узбекистан

## Оценка показателей центральной гемодинамики и внешнего дыхания у пациентов после внебольничной коронавирусной пневмонии

**Конфликт интересов:** не заявлен.

**Вклад авторов:** все авторы внесли существенный вклад в написание статьи.

Подана: 14.11.2024

Принята: 09.12.2024

Контакты: antonina\_amurovna@mail.ru

### Резюме

В 2024 г. продолжается фиксация вспышек COVID-19, вызываемых вирусом SARS-CoV-2. Наряду с ростом числа пациентов все большее число из них продолжают описывать такие симптомы, как усталость, сердцебиение, снижение физической активности, одышка, боль в груди, нейрокогнитивные трудности, мышечные боли и слабость, депрессия, тревога и другие психические расстройства. Эти симптомы сохраняются в течение нескольких недель после того, как острая фаза вирусной инфекции прошла. Затяжной синдром COVID-19 уникален по сравнению с постострыми синдромами, развившимися после других тяжелых инфекций, тем, что он был описан даже у пациентов, перенесших легкие и средние формы инфекции и не требовавших госпитализации в отделение интенсивной терапии. Появилась гипотеза, что хроническая вирусемия может быть вызвана неадекватным или отсутствующим ответом антител, воспалением и иммунологическими реакциями, декондиционированием, вызванным посттравматическим стрессом, или даже рецидивом и/или повторным заражением вирусом SARS-CoV-2. Эти условия могут повысить риск повреждения и воспаления миокарда, что впоследствии способно привести к дисфункции левого желудочка сердца.

**Ключевые слова:** внебольничная пневмония, центральная гемодинамика, COVID-19, SARS-CoV-2, повреждение клеток, разрыв клеточной мембраны, ишемия, воспалительные цитокины, рубцевание, перикардит

Nazarov F. ✉, Yarmukhamedova S.  
Samarkand State Medical University, Samarkand, Uzbekistan

# Assessment of Central Hemodynamics and External Respiration in Patients After Community-Acquired Coronavirus Pneumonia

**Conflict of interest:** nothing to declare.

**Authors' contribution:** all authors made a significant contribution to writing the article.

Submitted: 14.11.2024

Accepted: 09.12.2024

Contacts: antonina\_amurovna@mail.ru

## Abstract

---

In 2024, the detection of COVID-19 outbreaks caused by the SARS-CoV-2 virus continues. Along with the growing number of patients, an increasing number of them continue to describe symptoms such as fatigue, palpitations, decreased physical activity, shortness of breath, chest pain, neurocognitive difficulties, muscle pain and weakness, depression, anxiety and other mental disorders. These symptoms persist for several weeks after the acute phase of the viral infection has passed. The prolonged COVID-19 syndrome is unique compared to the post-acute syndromes that developed after other severe infections, in that it was described even in patients who had suffered mild and moderate forms of infection and did not require hospitalization in the intensive care unit. It has been hypothesized that chronic viremia may be caused by an inadequate or absent antibody response, inflammation and immunological reactions, deconditioning caused by post-traumatic stress, or even relapse and/or re-infection with the SARS-CoV-2 virus. These conditions can increase the risk of myocardial damage and inflammation, which can subsequently lead to dysfunction of the left ventricle of the heart.

**Keywords:** community-acquired pneumonia, central hemodynamics, COVID-19, SARS-CoV-2, cell damage, cell membrane rupture, ischemia, inflammatory cytokines, scarring, pericarditis

---

## ■ ВВЕДЕНИЕ

В опубликованных литературных источниках высказывались опасения по поводу возможности долгосрочных легочных последствий и связанного с этим снижения функциональных способностей у пациентов с COVID-19, которые все еще находятся в процессе восстановления.

Согласно обзорным исследованиям, миокардит, ишемическая болезнь сердца и аритмии являются наиболее часто встречаемыми и значимыми сердечно-сосудистыми проявлениями COVID-19 [1]. Пациенты могут жаловаться на неспецифические симптомы, такие как дискомфорт в груди и учащенное сердцебиение. Сердечные проблемы распространены не только при инфекции COVID-19, недавние исследования показали, что они отмечаются и при различных вакцинациях мРНК COVID-19. Их последствия варьируются от угрожающих жизни тромбозов и ишемии миокарда

до менее тяжелых форм воспаления сердца [1, 11]. Тяжесть поражения сердца диктует варианты лечения, которые могут варьироваться от консервативного лечения до госпитализации в отделение интенсивной терапии. Знание этиологии COVID-19 в создании кардиологических клинических симптомов может быть полезным для быстрой диагностики и медикаментозного лечения для ограничения потенциального вреда. Это способно привести к снижению уровня смертности от сердечно-сосудистых заболеваний среди тех, кто страдает от COVID-19 [11].

Состояние протромбоза, которое порождается состоянием провоспаления, также может усугубить ОИМ 1-го типа [3]. Аритмии – опасное для жизни последствие, о котором сообщалось у пациентов с COVID-19, могут возникать в виде брадиаритмии или тахикардии [3]. Аритмии также могут быть вызваны желудочковой тахикардией. Дисбаланс электролитов – это предполагаемый метод, который может использовать SARS-CoV-2 в дополнение к прямому повреждению тканей сердца. Например, гипокалиемия, вызванная нарушением работы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), повышает риск развития тахикардии [1]. Этиология аритмий у пациентов с миокардитом COVID-19 была предметом исследований, и эти исследования выявили ряд потенциальных причин. Эти потенциальные причины включают прямое повреждение клеток, разрыв клеточной мембраны, ишемию, воспалительные цитокины, рубцевание и перикардит. Воспалительные цитокины являются основным фактором аритмогенных кардиомиопатий [15], которые характеризуются смещением десмосомального белка, известного как плакоглобин. Сердечная недостаточность – еще один клинический симптом, который был зафиксирован у людей с COVID-19 [1]. Кроме того, повреждение эндотелия и микротромбоз способствуют повреждению эндокарда. Эти условия в конечном итоге могут привести к неспособности сердца должным образом выполнять свои систолические и диастолические функции, что может вызвать кардиогенный шок [1, 15]. Ослабление легочного сосудистого русла может обусловить легочную гипертензию, а также недостаточность правого сердца.

## ■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить особенности клинической картины, состояние сердечно-сосудистой системы и некоторых звеньев гуморальной регуляции у пациентов, перенесших ковидную пневмонию.

## ■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Настоящее исследование основывается на результатах наблюдения пациентов после перенесенной внебольничной коронавирусной пневмонии (ВКП), госпитализированных в период 2020–2022 гг., во II терапевтическом отделении многопрофильной клиники СамГМУ. В исследовательской работе был проведен анализ 102 пациентов после ВКП в возрасте от 22 до 49 лет (табл. 1). Средний возраст пациентов составил  $37,2 \pm 7,3$  года. Группу исследования составили 59 женщин (57,8%) и 43 мужчины (42,2%). Индекс массы тела (ИМТ) пациентов основной группы был  $23,8 \pm 4,2$  кг/м<sup>2</sup>.

При этом избыточная масса тела наблюдалась у 17 (16,7%) пациентов основной группы. Все пациенты ранее были госпитализированы по поводу ВКП в специализированные медицинские центры за период 2020–2022 гг.

**Таблица 1**  
**Демографические характеристики групп пациентов**  
**Table 1**  
**Demographic characteristics of the patient groups**

Характеристика	Основная группа n=102 (M±m)/n (%)	Контрольная группа n=92 (M±m)/n (%)	p-value
Возраст (M±m)	37,2±7,3	35,1±5,7	0,67
Возраст (min±max)	38–77	32–76	NA
Мужчины n (%)	43 (42,2%)	40 (43,5%)	0,89
Женщины n (%)	59 (57,8%)	52 (56,5%)	0,83
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	23,8±4,2	22,3±3,6	0,34
ИМТ 25–30 кг/м <sup>2</sup> n (%)	17 (16,7%)	12 (13,0%)	0,29
Вес, кг (min±max)	49–102	56–82	NA

Для сравнения клинических данных контрольная группа данного исследования состояла из 92 относительно здоровых лиц. Средний возраст в контрольной группе составил 35,1±5,7 года, что существенно не отличалось от среднего возраста пациентов в основной группе (p=0,67). Контрольная группа состояла из 52 женщин (56,5%) и 40 мужчин (43,5%). При анализе результатов распределения пациентов по полу статистически значимых различий между сравниваемыми группами установлено не было. Индекс массы тела (ИМТ) здоровых людей в контрольной группе составил 22,3±3,6 кг/м<sup>2</sup> (p=0,34), и среди них у 12 (13,0%) была установлена избыточная масса тела. Критериями включения пациентов в исследование явились: состояние после перенесенной внебольничной коронавирусной пневмонии, подтвержденная ПЦР-тестированием перенесенная внебольничная коронавирусная пневмония, отсутствие в анамнезе отягощающих сопутствующих заболеваний и факторов риска. Критериями исключения пациентов явились: состояние после перенесенной внебольничной пневмонии вне коронавирусной этиологии, не подтвержденная ПЦР-тестированием внебольничная пневмония, наличие в анамнезе отягощающих сопутствующих заболеваний и факторов риска (ИБС, артериальная гипертензия, сахарный диабет, ХОБЛ и т. д.), беременность, заболевания эндокринной системы и аутоиммунные заболевания.

Трансторакальная эхокардиография (ТТЭ) проводилась в качестве неинвазивного метода визуализации для оценки функции сердца и структурных аномалий у пациентов после перенесенной ВКП. В исследование были включены все пациенты основной и контрольной групп. ТТЭ проводилась в специальной изоляционной комнате. Процедура ТТЭ осуществлялась с использованием ультразвуковой системы ACCUVIX QX, оснащенной датчиком с фазированной решеткой (2–4 МГц) и возможностью гармонической визуализации. Для оптимизации акустических окон пациенты располагались в положении левого бокового декубитуса (decubitus). Эхокардиографическое исследование проводилось в соответствии с рекомендациями Американского общества эхокардиографии (ASE) в парастернальном доступе по длинной и короткой осям, в апикальном доступе рассматривались четырехкамерные и апикальные двухкамерные позиции.

Кроме того, для оценки деформации миокарда и выявления субклинической дисфункции миокарда использовалась эхокардиография со спекл-трекингом. Анализ данных включал измерение размеров камер, фракции выброса, параметров деформации миокарда, оценку клапанной регургитации или стеноза.



Электрокардиография (ЭКГ) проводилась всем участникам с помощью стандартного 12-отводного аппарата ЭКГ AXION. Перед процедурой участников проинструктировали лечь и оставаться максимально расслабленными. Electroды прикреплялись к заранее определенным анатомическим позициям, включая стандартные отведения от конечностей (I, II и III), дополненные отведения от конечностей (aVR, aVL и aVF) и прекардиальные отведения (V1–V6). Все записи ЭКГ были получены при скорости движения бумаги 25 мм/с и калибровке 10 мм/мВ. Во время записи ЭКГ особое внимание уделялось оценке специфических параметров, включая наличие аритмий, изменений сегмента ST, аномалий T-волны и удлинения интервала QT. Опытные кардиологи, слепые к истории болезни участников, просматривали и интерпретировали записи ЭКГ для обеспечения точности и согласованности результатов.

Образцы крови были собраны у каждого участника в соответствии со стандартной процедурой венопункции. Образцы были собраны в пробирки с соответствующим антикоагулянтом, таким как этилендиаминтетрауксусная кислота (ЭДТА), для общего анализа крови (ОАК) и обычные пробирки для биохимических анализов. Образцы немедленно доставлялись в лабораторию для обработки и анализа.

Полный анализ крови (ППК) проводился с помощью автоматизированного гематологического анализатора HemaCount 30<sup>TS</sup>. Полный анализ крови включал измерение уровня гемоглобина, количества эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов и дифференциального количества лейкоцитов. Кроме того, измерялись скорость оседания эритроцитов (СОЭ) и уровень С-реактивного белка (CRP) как маркеры воспаления и системного ответа.

Биохимические анализы проводились на сыворотке, полученной из простых пробирок. Эти анализы включали оценку функции печени (аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ) и общий билирубин), функции почек (креатинин и азот мочевины крови) и маркеров воспаления (таких как интерлейкин-6 (IL-6) и интерлейкин-8 (IL-8)) с помощью стандартных ферментативных методов и иммуноанализа.

## ■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ анамнестических данных показал, что 88 (86,3%) пациентов с ВКП не имели предшествующих патологий. Наиболее распространенной патологией среди пациентов основной группы был хронический бронхит, которым страдали 5,9% пациентов. Кроме того, у 3 пациентов (2,9%) до госпитализации по поводу ВКП был хронический пиелонефрит. Кроме того, у 3 (2,9%) пациентов основной группы ранее была диагностирована язвенная болезнь желудка. Хроническим гастритом и сахарным диабетом II типа до развития ВКП болели по 1 пациенту (0,98%) основной группы соответственно (табл. 2).

В контрольной группе наблюдалась очень похожая картина: у 85,9% (n=79) участников не было выявлено никаких ранее установленных патологий. Хронический пиелонефрит был обнаружен у 1,1% человек, а распространенность хронического бронхита была незначительно выше в контрольной группе – 7,6%.

Важно отметить, что ни у одного из пациентов контрольной группы не было сахарного диабета, хронического гастрита или язвы желудка. Согласно этим данным, в обеих группах исследования частота всех ранее установленных заболеваний была значительно низкой. Хронический бронхит был наиболее часто встречаемой

**Таблица 2**  
**Демографические характеристики пациентов в исследуемых группах**  
**Table 2**  
**Demographic characteristics of patients in the studied groups**

Параметры	Основная группа n=102 (M±m)/n (%)	Контрольная группа n=92 (M±m)/n (%)	p-value
Без патологий	88 (86,3%)	79 (85,9%)	0,84
Хронический бронхит	6 (5,9%)	7 (7,6%)	0,19
Хронический пиелонефрит	3 (2,9%)	1 (1,1%)	0,71
Язвенная болезнь желудка	3 (2,9%)	0 (0,0%)	NA
Хроническая гастрит	1 (0,98%)	0 (0,0%)	NA
Сахарный диабет, n (%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	NA

патологией в обеих группах исследования (табл. 2). Средний возраст обследованных пациентов составил  $37,2 \pm 7,3$  года с более 70% пациентов в возрасте старше 30 лет. Также наблюдалась тенденция к увеличению частоты нарушений и более тяжелому течению заболевания с увеличением возраста пациентов. Большинство пациентов были женского пола (57,8%) и с индексом массы тела (ИМТ) в пределах от 20 до 25 кг/м<sup>2</sup>.

Согласно анализу данных, наиболее распространенными симптомами со стороны ССЗ при поступлении были головная боль – 85 (83,3%), одышка – 68 (66,7%), боль в области сердца – 64 (62,7%), повышение артериального давления – 63 (61,8%) и головокружение – 54 (52,9%). Помимо повышения артериального давления (АД) у значительной части пациентов наблюдались частые колебания АД (табл. 3).

Всем пациентам основной и контрольной групп было проведено эхокардиографическое исследование сердца. Результаты эхокардиографических исследований приведены в табл. 4. При поступлении у 35 (34,3%) пациентов при исследовании наблюдались различные нарушения ритма сердца. Показатели эхокардиографии покоя указывают на умеренные нарушения функций сердца. Среднее значение фракции

**Таблица 3**  
**Частота встречаемости симптомов ССЗ после перенесенной ВКП при поступлении**  
**Table 3**  
**Frequency of incidence of CVD symptoms after CCP on admission**

Симптомы	Частота встречаемости n (%)
Головная боль	85 (83,3%)
Одышка при покое/ходьбе	68 (66,7%)
Боль в области сердца	64 (62,7%)
Повышение АД	63 (61,8%)
Головокружение	54 (52,9%)
Общая слабость	31 (30,4%)
Тахикардия	22 (21,6%)
Отек конечностей	19 (18,6%)
Перебои в сердце	18 (17,6%)
Тяжесть, слабость в ногах	15 (14,7%)
Шум в ушах	9 (8,8%)

выброса левого желудочка (LVEF) у пациентов основной группы при поступлении были незначительно снижены ( $55,2 \pm 9,1\%$ ) по сравнению с показателем контрольной группы. Дисфункция левого желудочка (LVEF  $< 50\%$ ) была зарегистрирована у 16 (15,7%) пациентов основной группы. Конечный диастолический объем левого желудочка (LVEDV) у пациентов, перенесших ВКП, был значительно больше контрольного показателя ( $132,1 \pm 37,2$  и  $78,9 \pm 21,2$  соответственно). У 87 (85,3%) пациентов основной группы была установлена гипертрофия ЛЖ по сравнению с 16 (17,4%) пациентами контрольной группы.

Анализ амплитуды систолического движения кольца трикуспидального клапана (TAPSE) показал незначительное снижение у пациентов, перенесших ВКП ( $19,1 \pm 4,6$  мм). Также у пациентов основной группы была установлена высокая частота нарушения функции ПЖ (47,1% по сравнению с 8,7%,  $p < 0,001$ ). В частности, у 46 (45,1%) пациентов основной группы была также установлена высокая частота и дилатация ПЖ по сравнению с 7 пациентами (7,6%) контрольной группы ( $p < 0,001$ ).

Как видно из табл. 5, у пациентов основной группы наблюдалась высокая частота стеноза аорты (2,9%), аортальная регургитация (9,8%), митральная регургитация (25,5%), трехстворчатая регургитация (65,7%) и выпот в перикарде (48,0%).

Согласно результатам клинических и инструментальных исследований у 32 (31,3%) пациентов основной группы был выявлен миокардит, а у 28 (27,5%) пациентов был установлен перикардит с выпотом (табл. 6).

**Таблица 4**  
**Эхокардиографические характеристики пациентов, перенесших ВКП, при поступлении**  
**Table 4**  
**Echocardiographic characteristics of patients who underwent CCP on admission**

Параметры	Основная группа, n=102 (M±m)/n (%)	Контрольная группа, n=92 (M±m)/n (%)	p-value
<b>Функция левого желудочка</b>			
LVEF (%)	$55,2 \pm 9,1$	$67,4 \pm 6,4$	0,26
LVEF $< 50\%$ , n (%)	16 (15,7%)	0 (0,0%)	NA
LVEDV, мл	$132,1 \pm 37,2$	$78,9 \pm 21,2$	$< 0,01$
LVESV, мл	$57,4 \pm 13,6$	$32 \pm 8,2$	$< 0,01$
LAVI, мл/м <sup>2</sup>	$44,8 \pm 7,6$	$22,6 \pm 6,3$	$< 0,01$
LAVI $> 34$ мл/м <sup>2</sup> , n (%)	24 (23,5%)	0 (0,0%)	NA
Гипертрофия ЛЖ, n (%)	87 (85,3%)	16 (17,4%)	$< 0,01$
<b>Функция правого желудочка</b>			
TAPSE, мм	$19,1 \pm 4,6$	$27,3 \pm 4,2$	0,07
Нарушение функции ПЖ, n (%)	48 (47,1%)	8 (8,7)	$< 0,001$
Дилатация ПЖ, n (%)	46 (45,1%)	7 (7,6)	$< 0,001$
<b>Диастолические параметры</b>			
Отношение E/A	$0,7 \pm 0,41$	$0,98 \pm 0,44$	0,62
Септальная e', см/с	$6,6 \pm 1,8$	$9,1 \pm 1,9$	0,55
Латеральная e', см/с	9,4 (3,6)	10,8 (3,0)	0,10
Септально-латеральное отношение E/e	9,3 (4,7)	7,3 (1,5)	0,22
Стеноз аорты $> 1$ , n (%)	3 (2,9%)	0 (0,0%)	NA

Примечание: LVEF – фракция выброса левого желудочка; LV – левый желудочек; LVEDV – конечный диастолический объем ЛЖ; LAVI – индекс объема левого предсердия; TAPSE – систолическая экскурсия кольца трехстворчатого клапана; RV – правый желудочек.

**Таблица 5**  
**Патологические эхокардиографические изменения у пациентов, перенесших ВКП, при поступлении**

**Table 5**  
**Pathological echocardiographic changes in patients with CCP on admission**

Параметры	Основная группа n=102 (M±m)/n (%)	Контрольная группа n=92 (M±m)/n (%)	p-value
Стеноз аорты >1, n (%)	3 (2,9%)	0 (0,0%)	NA
Аортальная регургитация >1, n (%)	10 (9,8%)	0 (0,0%)	NA
Митральная регургитация >1, n (%)	26 (25,5%)	1 (1,1%)	<0,001
Трехстворчатая регургитация >1, n (%)	67 (65,7%)	3 (3,3%)	<0,001
Выпот в перикарде, n (%)	49 (48,0%)	0 (0,0%)	<0,001

**Таблица 6**  
**Частота электрокардиографических изменений в исследуемых группах**

**Table 6**  
**Frequency of electrocardiographic changes in the studied groups**

Параметры	Основная группа n=102 n (%)	Контрольная группа n=92 n (%)	p-value
Миокардит n (%)	32 (31,3%)	0 (0%)	NA
Перикардит, n (%)	28 (27,5%)	0 (0%)	NA

Далее мы провели анализ данных электрокардиографии. Среднее значение ЧСС у пациентов, перенесших ВКП, составило  $93,1 \pm 25,2$  уд/мин. Только у 78 (76,5%) пациентов был установлен синусовой ритм. Также у 21 (20,6%) пациента наблюдалась блокада правой ножки пучка Гиса (ПНПГ). Средняя продолжительность интервала QTc составила  $461,4 \pm 33,4$  м/с. В отличие от контрольной группы у 29 (28,4%) пациентов основной группы был установлен негативный T-зубец и у 17 (16,7%) пациентов – депрессия ST-сегмента (табл. 7).

Наши результаты свидетельствуют о том, что дилатация и дисфункция ПЖ являются наиболее выраженными эхокардиографическими нарушениями, наблюдаемыми

**Таблица 7**  
**Частота электрокардиографических изменений в исследуемых группах**

**Table 7**  
**Frequency of electrocardiographic changes in the studied groups**

Параметры	Основная группа n=102 (M±m)/n (%)	Контрольная группа n=92 (M±m)/n (%)	p-value
ЧСС, уд/мин (M±m)	$93,1 \pm 25,2$	$78,2 \pm 22,1$	0,22
Синусовый ритм, n (%)	78 (76,5%)	92 (100%)	0,17
QRS-комплекс, мс (M±m)	$107,4 \pm 14,4$	$97,4 \pm 16,3$	0,29
Регулярный прогресс зубца R, n (%)	31 (30,4%)	65 (70,7%)	<0,01
Блокада ПНПГ, n (%)	21 (20,6%)	6 (6,5%)	0,15
Блокада ЛНПГ, n (%)	3 (2,9%)	0 (0,0%)	NA
PQ-сегмент, мс, (M±m)	$171,2 \pm 26,4$	$167,2 \pm 99,4$	0,47
QTc, мс (M±m)	$461,4 \pm 33,4$	$389,5 \pm 34,2$	<0,01
Негативный T-зубец, n (%)	29 (28,4%)	2 (2,2%)	0,04
Депрессия ST-сегмента, n (%)	17 (16,7%)	0 (0,0%)	NA
Элевация ST-сегмента, n (%)	12 (11,8%)	0 (0,0%)	NA

у пациентов, перенесших ВКП, особенно у пациентов с более тяжелым течением заболевания. Эхокардиографические показатели функции желудочков выявили, что дилатация и дисфункция ПЖ являются преобладающими эхокардиографическими нарушениями у пациентов, перенесших ВКП. Также дисфункция ПЖ часто встречается у пациентов с анамнезом сопутствующих заболеваний органов дыхания.

Дисфункция ЛЖ, в основном диастолическая, также наблюдалась у пациентов основной группы, но при этом со значительно меньшей частотой. В частности, у пациентов с дисфункцией ЛЖ часто встречались такие осложнения, как миокардит, ишемическая болезнь сердца, аритмия и перикардит.

Между дилатацией и дисфункцией ЛЖ и биомаркерами сердечного повреждения, такими как КФК-МВ, тропонин I, была установлена значимая корреляционная взаимосвязь. Мы также обнаружили, что наличие дисфункции ПЖ связано с воспалительными и тромботическими биомаркерами, такими как повышенные уровни Д-димера и СРБ. Данные изменения могут служить маркерами для точной диагностики, оценки прогноза и принятия клинических решений.

Для определения роли цитокинов IL-6 и IL-8 в прогнозе эффективности восстановления после перенесенной ВКП мы провели исследования в данной группе пациентов. Результаты показателей IL-6 и IL-8 в исследуемых группах при поступлении приведены в табл. 8.

Как видно из табл. 8, при поступлении средний уровень интерлейкина-6 (IL-6) в основной группе составил  $36,7 \pm 11,4$  пг/мл, что в 6 раз выше среднего уровня IL-6 у здоровых лиц контрольной группы ( $6,9 \pm 2,1$  пг/мл,  $p < 0,001$ ). Больше 70% пациентов основной группы ( $n=72$ ) имели патологически высокие уровни IL-6 в сыворотке крови. При этом аномально высокий уровень IL-6 ( $>7$  пг/мл) наблюдался только у 3 (3,3%) лиц контрольной группы.

Средний уровень интерлейкина-8 (IL-8) при поступлении в основной группе составил  $32,5 \pm 8,7$  пг/мл, что в 2,5 раза превышало средний уровень IL-8 у здоровых лиц контрольной группы ( $13,2 \pm 3,4$  пг/мл,  $p < 0,001$ ). При этом средний уровень IL-8 в обеих группах не превышал границ нормы. Около половины (47,1%) пациентов основной группы ( $n=48$ ) имели патологически высокие уровни IL-8 в сыворотке крови. При этом у лиц контрольной группы аномально высокий уровень IL-8 ( $>62$  пг/мл) наблюдался только у 3 (3,3%) пациентов (табл. 8).

Для исследования взаимосвязи IL-6 с тяжестью заболевания мы провели сравнительный анализ результатов инструментальных и лабораторных показателей в зависимости от уровня IL-6 (табл. 9). Согласно результатам, средний уровень СРБ был

**Таблица 8**  
**Сравнительные результаты анализа IL-6 и IL-8 у пациентов после перенесенной ВКП и здоровых лиц**  
**Table 8**  
**Comparative results of IL-6 and IL-8 analyses in patients after CCP and healthy individuals**

Показатель	Основная группа n=102 (M±m)/n (%)	Контрольная группа n=92 (M±m)/n (%)	p-value
IL-6, пг/мл	$36,7 \pm 11,4$	$6,9 \pm 2,1$	$p < 0,001$
IL-6 > 7, пг/мл, n (%)	72 (70,6%)	3 (3,3%)	$p < 0,001$
IL-8, пг/мл	$32,5 \pm 8,7$	$13,2 \pm 3,4$	$p < 0,001$
IL-8 > 62, пг/мл, n (%)	48 (47,1%)	0 (0,0%)	NA

значительно выше в группе IL-6 >7 пг/мл (163,3±78,2 мг/л) по сравнению с группой IL-6 <7 пг/мл (72,3±28,2 мг/л) (p<0,001). Это указывает на более высокую степень системного воспаления и тяжести заболевания в группе IL-6 >7 пг/мл. Аналогично средний уровень тропонина I был значительно выше в группе IL-6 >7 пг/мл (0,42±0,12 нг/л) по сравнению с группой IL-6 <7 пг/мл (0,18±0,09 нг/л) (p<0,001). Повышение уровня тропонина I свидетельствует о выраженном повреждении сердца в группе IL-6 >7 пг/мл. В частности, средний уровень D-димера также был значительно выше в группе пациентов с IL-6 >7 пг/мл (3,9±0,9 мг/л) по сравнению с группой IL-6 <7 пг/мл (1,7±0,09 мг/л) (p<0,01). Повышение уровня D-димера указывает на более высокий риск образования тромбов в группе IL-6 >7 пг/мл. Схожие изменения наблюдались также при анализе уровня фибриногена. Средний уровень фибриногена был значительно выше в группе пациентов с IL-6 >7 пг/мл (614,1±97,3 мг/дл) по сравнению с группой IL-6 <7 пг/мл (264,2±88,4 мг/дл) (p<0,001). Повышенный уровень фибриногена свидетельствует о повышенной склонности к свертыванию крови в группе пациентов с IL-6 >7 пг/мл.

Средняя LVEF была значительно ниже в группе IL-6 >7 пг/мл (51,3±11,8%) по сравнению с группой IL-6 <7 пг/мл (68,6±9,1%) (p<0,01), что указывает на более выраженное нарушение функции сердца в группе IL-6 >7 пг/мл. Также наличие нарушенной функции ЛЖ (LVEF <50%) гораздо чаще встречалось в группе IL-6 >7 пг/мл (66,7%) по сравнению с группой IL-6 <7 пг/мл (3,3%) (p<0,001), что свидетельствует о более высокой частоте дисфункции левого желудочка в группе IL-6 >7 пг/мл.

На основании этих данных можно сделать вывод, что у пациентов после перенесенной ВКП уровни IL-6 и IL-8 значительно выше по сравнению с контрольной группой. Повышенные уровни цитокинов IL-6 и IL-8 в основной группе свидетельствуют о персистирующем воспалительном состоянии и продолжающейся иммунной активности. Эти данные подчеркивают важность мониторинга и управления воспалительной реакцией у пациентов после ВКП.

**Таблица 9**  
**Сравнительные результаты анализа IL-6 и IL-8 у пациентов после перенесенной ВКП и здоровых лиц**  
**Table 9**  
**Comparative results of IL-6 and IL-8 analysis in patients after CCP and healthy subjects**

Показатель	Основная группа IL-6 >7 пг/мл (M±m)/n (%)	Основная группа IL-6 <7 пг/мл (M±m)/n (%)	p-value
Количество пациентов	n=72	n=30	–
СРБ, мг/л (M±m)	163,3±78,2	72,3±28,2	p<0,001
Тропонин I, нг/л (M±m)	0,42±0,12	0,18±0,09	p<0,001
D-димер, мг/л (M±m)	3,9±0,9	1,7±0,09	p<0,01
Фибриноген, мг/дл (M±m)	614,1±97,3	264,2±88,4	p<0,001
LVEF, % (M±m)	51,3±11,8	68,6±9,1	p<0,01
LVEF <50%, n (%)	16 (22,2%)	0 (0,0%)	NA
Нарушение функции ПЖ, n (%)	48 (66,7%)	1 (3,3%)	<0,001
DLCO, %	62,7±11,9	88,4±13,4	p<0,001
DLCO, %, <80%, n (%)	72 (100,0%)	10 (30,0%)	p<0,001
Кортизол, нмоль/л	693,4±128,2	210,5±49,1	p<0,001
Тестостерон, нмоль/л	5,92±1,6	18,7±6,8	p<0,001

## ■ ВЫВОДЫ

1. У пациентов после перенесенной ВКП наблюдается широкий спектр симптомов, затрагивающих различные системы организма. У пациентов часто наблюдаются головная боль, одышка, боль в груди, повышение артериального давления, что свидетельствует о продолжающихся осложнениях со стороны дыхательной и сердечно-сосудистой систем.
2. У пациентов после перенесенной ВКП наиболее выраженными эхокардиографическими нарушениями являются дилатация и дисфункция желудочков сердца (ПЖ, ЛЖ). Дисфункция желудочков часто сочетается с миокардитом или перикардитом. Выявлена значимая корреляционная взаимосвязь между дилатацией и дисфункцией желудочков и биомаркером сердечного повреждения – тропонином I.
3. У пациентов после перенесенной ВКП наблюдаются повышенные уровни цитокинов IL-6 и IL-8, что свидетельствует о персистирующем воспалительном состоянии и продолжающейся иммунной активации. Это подчеркивает важность управления воспалительной реакцией у пациентов после ВКП.

## ■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Nikiforov VV, Kolobukhina LV, Smetanina SV, Mazankova LN, Plavunov NF, Shchelkanov MYu, et al. *Novel coronavirus infection (COVID-19): etiology, epidemiology, clinical features, diagnostics, treatment and prevention*. 2020.
2. Abaturon AE, Agafonova EA, Krivusha EL, Nikulina AA. Pathogenesis of COVID-19. *Child health*. 2020;15(2):133–44.
3. Shchelkanov MYu, Kolobukhina LV, Burgasova OA, Kruzhkova IS, Maleev VV. COVID-19: etiology, clinical features, treatment. *Infection and immunity*. 2020;10(3):421–45.
4. Anaev EK, Knyazheskaya NP. Coagulopathy in COVID-19: focus on anticoagulant therapy. *Practical pulmonology*. 2020;1(1):3–13.
5. Gavrilov PV, Lukina OV, Smolnikova UA, Korobeynikov SV. X-ray semiotics of changes in the lungs associated with a new coronavirus infection (COVID-19). *Radiation diagnostics and therapy*. 2020;11(2):29–36.
6. Sinitsyn VE, Tyurin IE, Mitkov VV. Temporary consensus guidelines of the Russian Society of Roentgenologists and Radiologists (ROSR) and the Russian Association of Ultrasound Diagnostics Specialists in Medicine (RASUDM) «Methods of radiation diagnostics of pneumonia in a new coronavirus infection COVID-19» (version 2). *Bulletin of radiology and radiology*. 2020;101(2):72–89.
7. Alekhine MN, Ivanov SI, Stepanova AI. Clinical value of echocardiography in patients with COVID-19: a systematic review. *Medical alphabet*. 2021;3(2):8–13.
8. Yaroslavskaia EI, Krinochkin DV, Shirokov NE, Krinochkina IR, Gultyaeva EP, Garanina VD, et al. Echocardiographic parameters of patients with COVID-19 pneumonia three months after discharge from the hospital. *Russian journal of cardiology*. 2021;8(8):65–75.
9. Yaroslavskaia EI, Krinochkin DV, Shirokov NE, Gorbatenko EA, Krinochkina IR, Gultyaeva EP, et al. Comparison of clinical and echocardiographic parameters of patients with COVID-19 pneumonia three months and one year after discharge. *Cardiology*. 2022;62(1):13–23.
10. Dvoeryadkina I.V., Dudedro D.S., Belykh A.D. Study of changes in spirometric parameters in individuals who have had a new coronavirus infection (COVID-19). *Medicine of the Future. Proceedings of II Far Eastern Conference of Young Scientists*. Vladivostok, April 24–27, 2023. FEFU Publishing House; 2023. P. 59.
11. Kryukov EV, Savushkina OI, Chernykh AV, Kulagina IC. Diagnostics of uneven pulmonary ventilation by nitrogen washout during multiple breaths in patients who have had COVID-19. *Pulmonology*. 2021;31(1):30–6.
12. Malyugin DA, Klyukin AA, Taratuta RV. Application of spirometry to assess the external respiration apparatus in patients after COVID-19 (review of a clinical case). *Youth innovation bulletin. Voronezh State Medical University named after N. N. Burdenko*. 2021;10(51):157–9.
13. Bobkova SS, Zhukov AA, Protsenko DN, Samoilenko VV, Tyurin IN. Comparative efficacy and safety of using monoclonal antibodies to IL-6 in patients with severe novel coronavirus infection COVID-19. A retrospective cohort study. *Bulletin of Intensive Care named after A.I. Saltanov*. 2021;1(1):69–76.
14. Murkamilov IT, Aitbaev KA, Fomin VV, Kudaibergenova IO, Murkamilova ZHA, Yusupov FA. Kidney function and changes in the cytokine profile in COVID-19. *Clinical Nephrology*. 2020;12(3):22–30/
15. Moiseev SV, Avdeev SN, Tao EA, Brovko MYu, Yavorovsky AG, Umbetova KT, et al. Efficacy of tocilizumab in patients with COVID-19 hospitalized in the ICU: a retrospective cohort study. *Clinical pharmacology and therapy*. 2020;29(4):17–25.
16. Nazarov F.Y. Changes in cytokine spectra and their significance in covid-19 viral infection complicated with pneumonia. *Web of scientist: international scientific research journal*. 2021;2(Issue 6):62–69. ISSN 2776-0979 2021.
17. Nazarov F.Yu., Yarmukhamedova S.Kh. Clinical and organizational rationale in patients with viral pneumonia caused by SARS-COV-2. *Miasto przyszłości*. 2022;30:229–232.



Комиссарова А.Ю.<sup>1</sup> ✉, Тумаш О.Л.<sup>1</sup>, Ковалев А.А.<sup>1</sup>, Семутенко К.М.<sup>1</sup>, Евтухович О.В.<sup>2</sup>, Давыдова Е.В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Беларусь

<sup>2</sup> Гомельский областной центр трансфузиологии, Гомель, Беларусь

## Частота выявления вирусного гепатита С у доноров в городе Гомеле

**Конфликт интересов:** не заявлен.

**Вклад авторов:** концепция и дизайн исследования, редактирование, сбор материала, обработка, написание текста – Комиссарова А.Ю.; концепция и дизайн исследования, редактирование, обработка, написание текста – Тумаш О.Л.; концепция и дизайн исследования, редактирование, обработка, написание текста – Ковалев А.А.; концепция и дизайн исследования, редактирование, обработка, написание текста – Семутенко К.М.; концепция и дизайн исследования, редактирование, обработка, написание текста – Давыдова Е.В.; концепция и дизайн исследования, редактирование, обработка, написание текста – Евтухович О.В.

Подана: 21.10.2024

Принята: 09.12.2024

Контакты: [annakomsi@gmail.com](mailto:annakomsi@gmail.com)

### Резюме

**Введение.** Гепатит С представляет значительную эпидемиологическую проблему, требующую надежного скрининга донорской крови для предотвращения передачи вируса. Основной проблемой остается сложность выявления инфицированных доноров в «серонегативное окно», что существенно увеличивает риск передачи инфекции реципиентам. Внедрение высокочувствительных тестов важно для повышения качества лабораторного скрининга.

**Цель.** Оценить качество скрининга крови доноров на выявление ВГС с использованием различных методов и определить частоту выявления ВГС среди доноров крови в городе Гомеле.

**Материалы и методы.** За восьмилетний период проведен скрининг крови 78 436 доноров на наличие антител (АТ) к вирусу гепатита методом иммуноферментного анализа (ИФА). При получении положительного результата образцы крови двукратно тестировались скрининговой тест-системой для выявления АТ и двукратно – для выявления антигенов/антител (АГ/АТ). Далее образцы тестировались методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). В исследовании произведено сравнение методов ИФА, используемых для определения АТ и АГ/АТ с высокочувствительной ПЦР в качестве «золотого стандарта» с целью сравнения чувствительности и специфичности метода ИФА.

**Результаты.** Диагностическая способность теста на АТ оказалась низкой ( $AUC=0,6133$ ), тест на АГ/АТ показал высокую диагностическую точность ( $AUC=0,9198$ ). При сравнении тест-систем тест на АГ/АТ продемонстрировал меньшую частоту диагностических ошибок ( $p<0,001$ ). Вероятность наличия у донора ВГС увеличивается на 4% с каждым годом увеличения возраста. Вероятность наличия гепатита С у доноров старше 37 лет выше в 1,91 раза по сравнению с донорами младше 37 лет ( $p=0,01$ ).

**Заключение.** Для повышения эффективности скрининга донорской крови рекомендуется комбинированное использование теста ИФА на АГ/АТ в сочетании с



высококчувствительной ПЦР для обеспечения максимальной надежности и точности скрининга. Необходимо проводить усиленный скрининг в возрастной группе пациентов старше 37 лет для своевременного выявления инфекции и предотвращения ее дальнейшего распространения.

**Ключевые слова:** доноры крови, гепатит С, полимеразная цепная реакция (ПЦР), иммуноферментный анализ (ИФА) на антитела (АТ), ИФА 4-го поколения на антитела/антигены (АТ/АГ).

Komissarova A.<sup>1</sup> ✉, Tumash O.<sup>1</sup>, Kovalev A.<sup>1</sup>, Semutenko K.<sup>1</sup>, Evtukhovich O.<sup>2</sup>, Davydova E.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

<sup>2</sup> Gomel Regional Transfusion Center, Gomel, Belarus

## Frequency of Hepatitis C Virus Detection Among Blood Donors in the City of Gomel

**Conflict of interest:** nothing to declare.

**Authors' contribution:** concept and study design, editing, material collection, processing, writing – Komissarova A.; concept and study design, editing, processing, writing – Tumash O.; concept and study design, editing, processing, writing – Kovalev A.; concept and study design, editing, processing, writing – Semutenko K.; concept and study design, editing, processing, writing – Davydova E.; concept and study design, editing, processing, writing – Evtukhovich O.

Submitted: 21.10.2024

Accepted: 09.12.2024

Contacts: annakomsj@gmail.com

### Abstract

**Introduction.** Hepatitis C poses a significant epidemiological challenge, necessitating reliable blood donor screening to prevent virus transmission. A major issue remains the difficulty in identifying infected donors during the "window period", which substantially increases the risk of transmission to recipients. The implementation of highly sensitive tests is essential to enhance the quality of laboratory screening.

**Purpose.** To assess the quality of blood donor screening for Hepatitis C Virus (HCV) using various methods and to determine the frequency of HCV detection among blood donors in the city of Gomel.

**Materials and methods.** Over an eight-year period, 78,436 blood donors were screened for antibodies (Abs) to the hepatitis virus using the ELISA method. When a positive result was obtained, blood samples were tested twice with a screening test system for Abs and twice for antigens/antibodies (Ags/Abs). Samples were then tested by polymerase chain reaction (PCR). The study compared ELISA methods for detecting Abs and Ags/Abs with highly sensitive PCR as the "gold standard" to evaluate the sensitivity and specificity of the ELISA method.

**Results.** The diagnostic capacity of the Abs test was low (AUC=0.6133), while the antigen/Abs test demonstrated high diagnostic accuracy (AUC=0.9198). In the comparison of test systems, the antigen/Abs test showed a lower frequency of diagnostic errors ( $p<0.001$ ). The probability of a donor having HCV increases by 4% with each year of age. The likelihood of

hepatitis C in donors older than 37 years old is 1.91 times higher than in donors younger than 37 years old ( $p < 0.01$ ).

**Conclusion.** To enhance the effectiveness of blood donor screening, it is recommended to combine the ELISA test for antigens/Abs with highly sensitive PCR to ensure maximum reliability and accuracy. Enhanced screening is necessary for the over 37 age group to identify infections in a timely manner and prevent their further spread.

**Keywords:** blood donors, hepatitis C, polymerase chain reaction (PCR), enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) for antibodies, fourth-generation ELISA for antibodies/antigens

---

## ■ ВВЕДЕНИЕ

Гепатит С характеризуется значительной эпидемиологической значимостью, обусловленной его широким распространением, высокой контагиозностью и высокой частотой перехода в хроническую форму [1].

Трансфузия крови и ее компонентов широко применяется в медицине для лечения различных патологий и состояний. Тем не менее, любая трансфузия сопровождается риском передачи инфекционных агентов, среди которых наиболее значимыми являются вирусные гепатиты [2]. В последние годы в ряде стран были разработаны и внедрены методы и протоколы исследования донорской крови, направленные на максимальное выявление инфицированной крови [3]. Согласно рекомендациям ВОЗ (2009 г.), в странах с высоким уровнем заболеваемости вирусными гепатитами, скрининг донорской крови предпочтительно проводить при помощи высокочувствительных тестов, таких как генамплификационное тестирование (NAT) [4]. Ряд стран мира, по рекомендациям ВОЗ, включили в свои протоколы для детекции ВГС определение антител (АТ) и антигенов (АГ) методом ИФА 4-го поколения и определение вируса в крови высокочувствительными тестами NAT [5].

Использование высокочувствительных тест-систем, определяющих РНК ВГС, позволяет дополнительно снизить риск передачи ВГС при переливании крови, особенно если донор сдает кровь в период «серонегативного окна», когда результаты теста на антиген-антитела ВГС могут быть отрицательными.

Несмотря на усовершенствование схем диагностики крови доноров, сохраняется ряд нерешенных вопросов. В последние годы чаще регистрируются латентные формы ХВГС, при которых концентрация вируса в крови может находиться на низком уровне и не определяться даже высокочувствительными тест-системами, что затрудняет полноценное выявление инфицированных доноров [6]. Наличие «серонегативного окна» и мутантных форм вирусов, «ускользающих» при проведении стандартных исследований, осложняет выявление первичного инфицирования донора на ранних сроках и сохраняет риск инфицирования реципиента. Поскольку из одной единицы цельной крови получают свежемороженную плазму и эритроциты (две трансфузионные среды), то компоненты крови от одного своевременно не выявленного инфицированного донора могут стать источником инфекции для двух и более реципиентов. Таким образом, применение особых требований к качеству лабораторного скрининга донорской крови актуально [7].

Частота доноров, у которых не выявлены специфические антитела («серонегативные»), но при этом обнаружена РНК ВГС, составляет 2,0 случая на миллион донаций [8].

Начиная с 2016 г. для обследования крови доноров на ВГС в Республике Беларусь используется метод ПЦР. До 2020 г. данным методом исследовали лишь кровь, давшую положительный результат при скрининговом обследовании методом ИФА на определение антител к ВГС. Начиная с 2020 г. и по настоящее время образцы крови всех доноров обследуют на ВГС с использованием методов ИФА на АТ, а также методом ПЦР. Кровь, давшую положительный результат, также обследуют методом ИФА для выявления АГ/АТ, то есть используется 3 варианта диагностики [9–11].

Для оценки качества лабораторного исследования донорской крови целесообразно проведение сравнительного анализа результатов лабораторного исследования образцов крови доноров с использованием разных методов диагностики для выбора оптимальной схемы проведения контроля донорской крови.

## ■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить качество скрининга крови доноров на выявление ВГС с использованием различных методов и определить частоту выявления ВГС среди доноров крови в городе Гомеле.

## ■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование было проведено на базе государственного учреждения «Гомельский областной центр трансфузиологии» в период с 1 января 2016 г. по 31 декабря 2023 г. За данный период времени проведен скрининг крови 78 436 доноров на наличие антител к вирусу гепатита.

Исследование образцов крови проводилось по схеме, представленной в табл. 1. При выявлении положительного результата после однократного скринингового исследования крови методом ИФА на АТ проводилось повторное исследование тех же образцов крови с использованием той же тест-системы дважды для исключения ложноположительного результата. Затем те же первично положительные образцы

**Таблица 1**  
**Исследование донорской крови при первичном скрининговом положительном результате на антитела к гепатиту С**

**Table 1**  
**Blood donor testing in cases of initial positive screening results for hepatitis C antibodies**

ИФА крови на антитела (первичный скрининг)	Повторная 2-кратная постановка крови ИФА на антитела	2-кратная постановка методом ИФА на антитела/антигены	Проверка образца крови методом ПЦР	Результат
Положительный результат (+)	+/-	-	+	Результат положительный
		+	-	Результат положительный
		+	+	Результат положительный
		-	-	Результат отрицательный

крови дважды обследовали при помощи тест-системы ИФА 4-го поколения для определения АГ/АТ к ВГС и методом ПЦР.

Для выявления антител методом ИФА использовались следующие тест-системы: Фармлэнд анти-НСV (Фармлэнд, Беларусь), DIA Prof HCV-III (ХіМЕК, Украина), ARCHITECT HCV (Abbott, США), МилаЛаб-ИФА-АНТИ-НСV (НПО «Диагностические системы», Россия), ВГС АГ/АТ-ИФА-БЕСТ (Вектор-Бест, Россия), ДС-Стандартная панель АНТИ-НСV (ДМ-ТРЕЙД, Россия).

Для ИФА антиген-антитело: ARCHITECT anti HCV (Abbott, США), Monolisa HCV Ag-Ab ULTRA (БИО-РАД, Франция), Фармлэнд ИФА aHCV (Фармлэнд, Беларусь), МилаЛаб-ИФА-АНТИ-НСV (НПО «Диагностические системы», Россия), ДС-ИФА-НСV-АГАТ (ДМ-ТРЕЙД, Россия), DIA-HIV-Ag/Ab (ХіМЕК, Украина), ВГС АГ/АТ-ИФА-БЕСТ (Вектор-Бест, Россия), ИФА ВГС (ЗАО «ЭКОлаб», Россия), Мигех HCV Ag/Ab (ДиаСорин С.П.А.-ЮК Брэнч, Англия).

Для NAT-тестирования донорской крови использовали метод ПЦР и амплификации, опосредованной транскрипцией (transcripton mediated amplification, TMA). ПЦР-исследования выполняли в пулах из 4–6 образцов на анализаторах с использованием мультиплексных высокочувствительных тест-систем с порогом чувствительности  $\leq 15$  МЕ/мл: ДНК-технологии (ДНК-технологии, Россия), Реал Бест (АО «Вектор-Бест-Балтика», Россия), АмплиСенс HCV-FL (Rotor-Gene Q, Qiagen, Германия), АртБиоТех (АртБиоТех, Беларусь), Cobas TagScreen (Roche, Швейцария).

В данном исследовании истинно положительными считались доноры, у которых был выявлен положительный результат при ПЦР-исследовании, поскольку этот метод обладает наибольшей чувствительностью ( $\leq 15$  МЕ/мл). Для оценки чувствительности и специфичности скринингового теста ИФА и ИФА 4-го поколения на АГ/АТ производилось сравнение этих систем, принимая метод ПЦР за «золотой стандарт».

Статистическая обработка данных производилась при помощи программ Statistica Soft 12.0 и Microsoft Excel.

## ■ РЕЗУЛЬТАТЫ

За исследуемый период времени положительные результаты после первичного скринингового исследования образцов крови доноров на антитела к ВГС методом ИФА были выявлены в 717 (0,91%) образцах из 78 436 исследований. После двухкратного повторного тестирования методом ИФА на АТ на скрининговом анализаторе первично положительных образцов крови положительный результат был получен в 79,8% случаев ( $n=572/717$ ). На следующем этапе исследования тех же образцов крови методом ИФА на АГ/АТ к ВГС положительный результат был получен в 22,5% случаев ( $n=161/717$ ). Дальнейшее исследование тех же образцов крови на выявление РНК-возбудителя методом ПЦР показало положительный результат только в 10,74% ( $n=77/717$ ) образцов.

При детальном изучении результатов тестирования образцов крови на ВГС по годам было установлено, что в среднем отбраковывается 0,1% образцов крови. При этом наименьший процент выявления ВГС был зарегистрирован в 2022 г., наибольший – в 2020 г., 2021 г. и 2023 г. Результаты скринингового исследования образцов крови доноров разными методами за период 2016–2023 гг. представлены в табл. 2.

**Таблица 2**  
**Результаты тестирования образцов крови доноров на ВГС с использованием методов ИФА и ПЦР в 2016–2023 гг.**

**Table 2**  
**Results of blood donor testing for HCV using ELISA and PCR methods in the years 2016–2023**

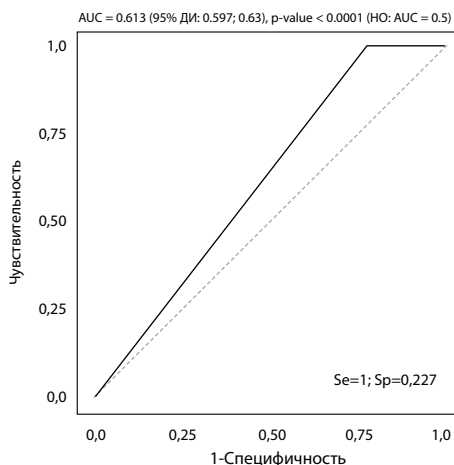
Год исследования	Обследовано доноров (n)	Положительные результаты % от общего числа (n)		
		ИФА на АТ	ИФА АГ/АТ	ПЦР
2016	10 303	1,08% (n=111)	0,27% (n=28)	0,08% (n=8)
2017	10 693	1,25% (n=134)	0,25% (n=27)	0,07% (n=7)
2018	9012	0,6% (n=54)	0,24% (n=22)	0,1% (n=9)
2019	9566	1,03% (n=99)	0,13% (n=12)	0,06% (n=6)
2020	9048	1,34% (n=121)	0,18% (n=16)	0,15% (n=14)
2021	9313	0,71% (n=66)	0,25% (n=23)	0,15% (n=14)
2022	10 280	0,59% (n=61)	0,13% (n=13)	0,05% (n=5)
2023	10 221	0,69% (n=71)	0,2% (n=20)	0,14% (n=14)
Всего / средний показатель	78 436	0,91% (n=717)	0,2% (n=161)	0,1% (n=77)

Далее было произведено сравнение качества методов ИФА, используемых для определения АТ и АГ/АТ с высокочувствительной ПЦР в качестве эталонного теста с целью сравнения чувствительности и специфичности метода ИФА, а также оценки их положительных и отрицательных предсказательных значений. Если за «золотой стандарт» принять метод ПЦР-детекции, то при первичном скрининговом исследовании методом ИФА на АТ доля ложноположительных результатов составляет 89,26%, при двукратном тестировании методом ИФА на АТ – 86,53% ложноположительных результатов, метод ИФА на АГ/АТ дает 52,17% ложноположительных результатов.

Первым с эталонным методом (ПЦР) сравнивали скрининговую тест-систему ИФА на определение АТ к ВГС.

Из 77 случаев, в которых тест ИФА на АТ дал положительный результат, все 77 случаев были правильно выявлены, что свидетельствует о высокой чувствительности (Se) теста, достигающей 100%. В то же время из 640 отрицательных результатов ИФА на АТ-тест правильно классифицировал только 145 случаев (22,7%), что указывает на низкую специфичность (Sp) теста, равную 22,7% (n=145/640).

Согласно значениям площади под ROC-кривой (AUC=0,6133), диагностическая способность теста оценивается как низкая. Это свидетельствует о том, что тест имеет ограниченную способность различать положительные и отрицательные случаи. Тест склонен к гиперчувствительности, что приводит к высокому проценту ложноположительных результатов ( $1 - Sp = 0,7734$ ). Если тест показывает отрицательный результат, он, вероятнее всего, является достоверным. Однако по сравнению с тестами на АГ/АТ и ПЦР, тест на АТ имеет более низкую чувствительность и с большей вероятностью может пропускать истинно положительные случаи инфицирования.



**Рис. 1. ROC-кривая диагностической способности скрининговой тест-системы для определения антител методом ИФА к вирусному гепатиту С**  
**Fig. 1. ROC curve of the diagnostic ability of the screening test system for detecting antibodies to hepatitis C virus using ELISA**

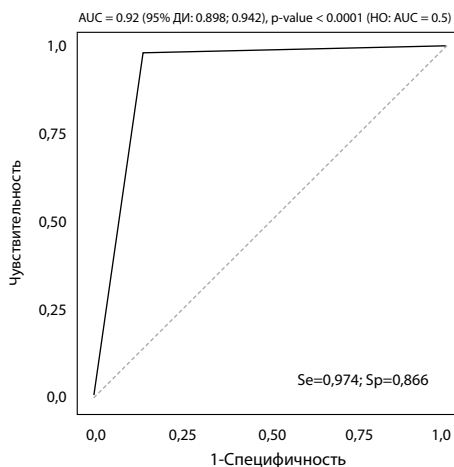
**Таблица 3**

**Результат ROC-анализа: показатели AUC, чувствительности и специфичности метода ИФА на АТ**  
**Table 3**

**Results of ROC analysis: AUC, sensitivity, and specificity of the ELISA method for antibodies**

AUC	Specificity	Sensitivity	Accuracy	Tn	Tp	Fn	Fp
0,6133	0,2266	1	0,3096	145	77	0	495

Для сопоставления диагностической эффективности метода ИФА на АГ/АТ с ПЦР был проведен ROC-анализ с фокусом на оценке чувствительности, специфичности и площади под ROC-кривой. Результаты анализа представлены на рис. 2 и в табл. 4.



**Рис. 2. Сравнение диагностической эффективности ИФА на АГ/АТ и ПЦР с помощью ROC-кривой**  
**Fig. 2. Comparison of diagnostic efficiency of ELISA for antigen/antibody and PCR using an ROC curve**



**Таблица 4**

**Результат ROC-анализа: показатели AUC, чувствительности и специфичности метода ИФА на АГ/АТ**  
**Table 4**

**Results of ROC analysis: AUC, sensitivity, and specificity of the ELISA method for antigen/antibody**

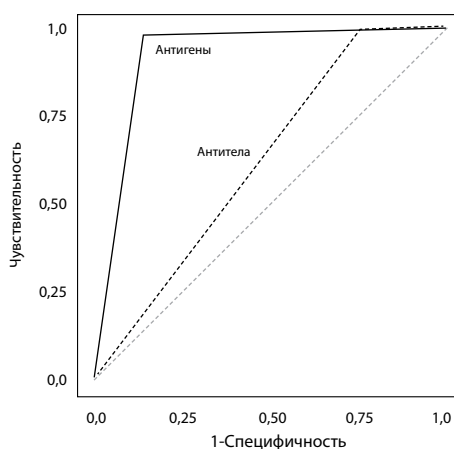
AUC	Specificity	Sensitivity	Accuracy	Tn	Тр	Fn	Fp
0,9198	0,8656	0,974	0,8773	554	75	2	86

При проведении анализа зафиксирован низкий уровень ложноположительных ( $1 - Sp = 13,44\%$ ) и ложноотрицательных ( $1 - Se = 2,6\%$ ) результатов. Результаты ROC-анализа показывают высокую диагностическую точность теста с  $AUC=0,9198$ , что свидетельствует о высокой эффективности и надежности теста ИФА на АГ/АТ.

Было произведено сравнение ROC-кривых метода ИФА на АТ и АГ/АТ при помощи теста ДеЛонга. Анализ показал, что тест ИФА на АГ/АТ обладает значительно более высокой диагностической способностью по сравнению со скрининговым тестом ИФА на АТ, демонстрируя меньшую частоту диагностических ошибок ( $p < 0,001$ ).

Доноры представляют собой случайную выборку из общего числа клинически здорового населения области. Частота выявления маркеров ВГС среди доноров является важным показателем, отражающим заболеваемость в общей популяции. Поэтому целесообразно сопоставить уровень выявления ВГС среди доноров с уровнем заболеваемости в общей взрослой популяции области [12].

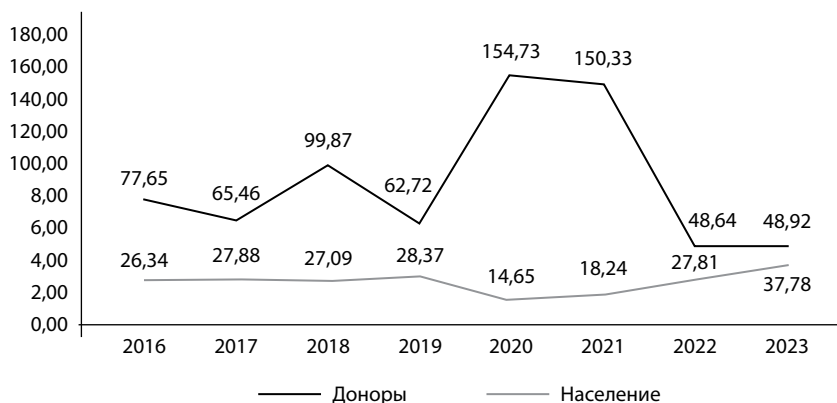
Средний показатель инфицированности образцов крови доноров за восьмилетний период наблюдения составил 88,54 на 100 тыс. донаций, что значительно выше по сравнению с общепопуляционной заболеваемостью ВГС населения области, которая в среднем составляет 26,02 на 100 тыс. населения. За исследуемый промежуток времени заболеваемость доноров ВГС носила волнообразный характер с максимальным уровнем в 2020 г. и 2021 г. (154 случая на 100 тыс. донаций) и резким снижением в 3 раза в 2022 г. У населения области заболеваемость ВГС в 3–10 раза ниже, чем у доноров, с тенденцией к росту с 26,34 случая на 100 тыс. населения в 2016 г. до 37,78 случая на 100 тыс. населения в 2023 г. Данные представлены на рис 4.



Тест	AUC	Specificity	Sensitivity	Accuracy
Антигены	0,920	0,866	0,974	0,877
Антитела	0,613	0,227	1,000	0,310

**Рис. 3. Сравнение диагностической способности тестов ИФА АГ/АТ и скринингового ИФА на АТ: анализ ROC-кривых**

**Fig. 3. ROC curve analysis comparison of the diagnostic ability of Antigen/Antibody ELISA and antibody screening ELISA**

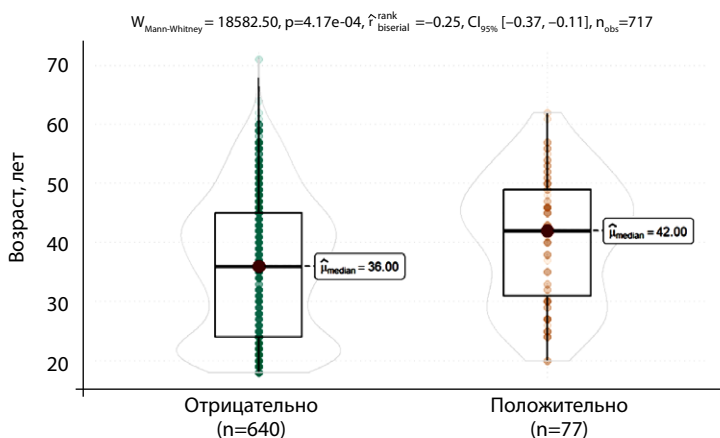


**Рис. 4. Частота выявления ВГС среди доноров и населения Гомельского региона в 2016–2023 гг. (данные представлены на 100 тыс. населения)**

**Fig. 4. Frequency of HCV detection among donors and the population of the Gomel Region in 2016–2023 (data presented per 100,000 population)**

Среди доноров с положительным результатом тестирования на ВГС в 57,14% (44) случаев были мужчины и в 42,86% (33) – женщины ( $\chi^2=5,59$  e-05,  $p=0,99$ ). Средний возраст всех доноров за исследуемый период времени составил  $36\pm 11$  лет. Доноры, у которых в крови выявлен ВГС, характеризуются более старшим возрастом  $40,5\pm 10$  лет по сравнению с донорами с отрицательным результатом ( $U=18582,5$ ,  $p=0,0004$ ,  $rrb= -0,2458$  [ $-0,3693$ ;  $-0,1139$ ]). Распределение доноров по возрасту в зависимости от результата исследования на ВГС представлено на рис. 5.

Для оценки зависимости между возрастом доноров и частотой выявления ВГС в образцах крови была применена модель логистической регрессии. Результаты анализа представлены в табл. 5.



**Рис. 5. Распределение доноров по возрасту в зависимости от результата исследования на ВГС (положительный и отрицательный результат)**

**Fig. 5. Distribution of donors by age based on HCV testing results (positive and negative results)**



**Таблица 5**  
**Результаты моделирования логистической регрессии для оценки влияния возраста на вероятность положительных результатов ПЦР на гепатит С**  
**Table 5**

**Results of logistic regression modeling to assess the impact of age on the probability of positive HCV PCR results**

Показатель	Estimate	Std Error	Exp_Estimate	Exp_Std Error	Z-value	P
Intercept	-3,5147	0,4768	0,0298	1,6110	-7,3708	0,0000
Возраст	0,0355	0,0107	1,0362	1,0107	3,3328	0,0009
Пол (м.)	0,0635	0,2466	1,0655	1,2796	0,2573	0,7969

**Таблица 6**  
**Категоризация возраста для анализа логистической регрессии для оценки влияния возраста на вероятность положительных результатов ПЦР на гепатит С**  
**Table 6**

**Age categorization for logistic regression analysis to assess the impact of age on the probability of positive HCV PCR results**

Показатель	Estimate	Std Error	Exp_Estimate	Exp_Std Error	Z-value	P
Intercept	-2,5203	0,2531	0,0804	1,2881	-9,9561	0,0000
Возраст старше 37 лет	0,6464	0,2526	1,9086	1,2874	2,5590	0,0105
Пол (м.)	0,0567	0,2459	1,0584	1,2787	0,2308	0,8175

Согласно полученным данным, вероятность инфицирования ВГС увеличивается на 4% (или в 1,04 раза) с каждым годом увеличения возраста вне зависимости от пола доноров. Поскольку возраст является количественным признаком, был применен подход, включающий разделение значений возраста на две категории: выше медианного значения и ниже медианного значения. Этот метод позволил упростить интерпретацию влияния возраста на вероятность положительного результата на ВГС. В рамках анализа влияния возраста на выявление ВГС в образцах крови было решено установить отсекающий уровень для возрастной категории на уровне 37 лет. Это было сделано для упрощения последующего анализа и интерпретации влияния возраста на вероятность положительных результатов ПЦР на гепатит С. Данные представлены в табл. 6.

Метод логистической регрессии выявил статистически значимую связь между возрастом и наличием заболевания, которая может быть описана следующим образом: вероятность наличия заболевания у лиц старше 37 лет оказалась выше в 1,91 раза по сравнению с лицами младше 37 лет при неизменных значениях пола ( $p=0,01$ ).

## ■ ОБСУЖДЕНИЕ

В Республике Беларусь в настоящее время применяется четырехступенчатая схема скрининга донорской крови для тех образцов крови доноров, которые дали положительный результат на первичном скрининге. Однако, согласно нашим данным, скрининговая тест-система, применяемая для первичного скрининга, демонстрирует низкую диагностическую способность. Тест имеет склонность к гиперчувствительности, что приводит к высокому проценту ложноположительных результатов ( $1 - Sp = 77,34\%$ ). Сравнительный анализ диагностической способности методов ИФА показал значимое различие между ИФА на АТ и ИФА на АГ/АТ ( $p<0,001$ ). Кроме того, тест ИФА на АГ/АТ продемонстрировал высокую диагностическую способность

при сравнении с ПЦР-тестированием, о чем свидетельствует значение площади под ROC-кривой ( $AUC=0,9198$ ).

Многие страны мира скрининг донорской крови проводят с использованием только высокочувствительных методов – ИФА 4-го поколения на АГ/АТ в сочетании с тестами NAT. Так, в Литве и Корее начиная с 2005 г. тестирование донорской крови проводится с использованием метода ИФА для обнаружения АГ/АТ в сочетании с NAT [15, 16]. В Германии и Швейцарии комбинация данных методов внедрена еще с 1999 г. [17, 18]. В Португалии и Франции тестирование донорской крови методом ИФА на АГ/АТ в сочетании с амплификацией нуклеиновых кислот методом NAT проводится с 2001 г. [19, 20], в Российской Федерации – с 2013 г. [21]. Использование высокочувствительных методов значительно повышает эффективность проверки донорской крови, улучшая детекцию как возбудителей, так и маркеров инфицирования, что в свою очередь способствует предотвращению распространения заболеваний среди реципиентов [13–21]. Использование высокочувствительных тестов для выявления ВГС оправданно для стран с высоким и средним уровнем заболеваемости (по данным CDC, Республика Беларусь относится к странам со средним уровнем заболеваемости ВГС). В странах с высокой частотой инфицирования значительное число донаций будет совпадать по времени с периодом «серонегативного окна», который можно определить только с помощью NAT [21]. Метод NAT сокращает период между заражением вирусом гепатита С (HCV) и обнаружением антител у инфицированных доноров примерно на 50–60 дней. Это оставляет приблизительно одну неделю, когда инфицированный донор может быть пропущен при скрининге донорской крови. Несмотря на преимущества ПЦР для выявления вирусного генома и исключения доноров, существует возможность наличия скрытого (окультурного) ВГС, при котором вирус может сохраняться в печени или в мононуклеарах периферической крови без явной вирусемии. Для выявления такого варианта инфекции наиболее эффективными являются тесты на определение антигена и антител к вирусу гепатита С [6]. В связи с этим для повышения эффективности скрининга донорской крови рекомендуется комбинированное использование теста ИФА на АГ/АТ в сочетании с более чувствительными методами, такими как ПЦР, для обеспечения максимальной надежности и точности скрининга.

Выявляемость вирусного гепатита С среди населения области в 1,3 раза ниже, чем среди доноров, что может быть связано с недостаточным охватом обследования населения. К настоящему времени в Республике Беларусь выявлено более 40 000 пациентов, инфицированных ВГС. По расчетным оценкам, возможная распространенность составляет до 1,2% численности населения республики.

У лиц старше 37 лет вероятность наличия ВГС, по данным нашего исследования, в 2 раза выше по сравнению с донорами более молодого возраста ( $p=0,01$ ).

## ■ ВЫВОДЫ

1. Оптимальной схемой для скрининга донорской крови является использование тестов ИФА на АГ/АТ и ПЦР для обеспечения максимальной надежности и точности диагностики.
2. Необходимо активизировать скрининговое исследование населения на выявление ВГС, что позволит своевременно выявлять новые случаи инфекции, своевременно назначать лечение и тем самым снизить заболеваемость в популяции.

3. Необходимо проводить усиленный скрининг в возрастной группе старше 37 лет для своевременного выявления инфекции и предотвращения ее дальнейшего распространения.

## ■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. World Health Organization (WHO). *Guidelines on Hepatitis C Screening. WHO Guidelines on Hepatitis Testing*. 2009. Available at: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/205018/9789241549614\\_eng.pdf](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/205018/9789241549614_eng.pdf) (accessed 15 September 2023)
2. Tupoleva T.A., Tikhomirov D.S., Gulyaeva A.A., et al. Sustainable trends in the frequency of hemotransmissible infections in blood donors and its components. *Epidemiology and Infectious Diseases*. 2018;23(6):268–273. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9529-2018-23-6-268-273> (In Russ.)
3. Marwaha N., Sachdev S. Current testing strategies for hepatitis C virus infection in blood donors and the way forward. *World J Gastroenterol*. 2014;20(11):2948–54. DOI: [10.3748/wjg.v20.i11.2948](https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i11.2948)
4. World Health Organization. *Screening donated blood for transfusion-transmissible infections: recommendations*. Geneva: World Health Organization, 2009. Available at: <https://iris.who.int/handle/10665/44202> (accessed 05 September 2024).
5. Acar A., Kemahli S., Altunay H. HBV, HCV and HIV seroprevalence among blood donors in Istanbul, Turkey: how effective are the changes in the national blood transfusion policies? *Braz J Infect Dis*. 2010 Jan-Feb;14(1):41–6. DOI: [10.1590/s1413-86702010000100009](https://doi.org/10.1590/s1413-86702010000100009)
6. Tankaeva H.S., Gubanova M.N., Zhiburt E.B. New Approaches in the Prevention of Transfusion-Transmitted Hepatitis C. *Herald of Dagestan State Medical Academy*. 2016;2(19):17. (In Russ.)
7. Revtovich M.Yu. Assessment of the Methylation Status of the RECK Gene in Predicting Metachronous Peritoneal Dissemination in Patients with Resectable Gastric Cancer. *Eurasian Journal of Oncology*. 2021;9(1):40–48. (In Russ.)
8. To 2030, viral hepatitis must be completely eradicated. Ministry of Health of the Republic of Belarus. Ministry of Health; 2024. Available at: <https://minzdrav.gov.by/ru/sobyitiya/do-2030-goda-virusnyy-gepatit-dolzen-byt-polnostyu-iskorenen/> (accessed 06 October 2024).
9. Order of the Ministry of Health of the Republic of Belarus dated August 30, 2011, No. 850 "On the Approval of the Instruction on the Procedure for Testing Donor Blood for Infectious Disease Markers". Ministry of Health of the Republic of Belarus. Available at: [https://minzdrav.gov.by/ru/dlya-spetsialistov/normativno-pravovaya-baza/baza-mpa.php?ELEMENT\\_ID=332901](https://minzdrav.gov.by/ru/dlya-spetsialistov/normativno-pravovaya-baza/baza-mpa.php?ELEMENT_ID=332901) (accessed 06 October 2024).
10. Resolution of the Ministry of Health of the Republic of Belarus dated February 6, 2013, No. 11 Sanitary Norms and Rules "Requirements for Organizing and Conducting Sanitary and Epidemiological Measures Aimed at Preventing the Occurrence and Spread of Viral Hepatitis". Ministry of Health of the Republic of Belarus. Available at: <https://pravo.by/document/?guid=12551&p0=W21327071p> (accessed 06 October 2024).
11. Resolution of the Ministry of Health of the Republic of Belarus dated January 3, 2019, No. 7 "On the Approval of the Instruction for Ensuring the Infectious Safety of Blood and Its Components". Ministry of Health of the Republic of Belarus. Available at: <https://donor-gomel.by/specialistam> (accessed 06 October 2024).
12. Flichman D.M., Blejer J.L., Livellara B.I., et al. Prevalence and trends of markers of hepatitis B virus, hepatitis C virus and human immunodeficiency virus in Argentine blood donors. *BMC Infect Dis*. 2014;14:218. DOI: [10.1186/1471-2334-14-218](https://doi.org/10.1186/1471-2334-14-218)
13. Kaliabatas V., Kalibatene L. Reducing the risk of transfusion-transmitted infectious disease markers in blood and blood component donations: movement from remunerated to voluntary, non-remunerated donations in Lithuania from 2013 to 2020. *PLOS ONE*. 2022;17(10). DOI: [10.1371/journal.pone.027765](https://doi.org/10.1371/journal.pone.027765)
14. Dodd Y.R., Crowder L.A., Haynes J.M. Screening blood donors for HIV, HCV, and HBV at the American Red Cross: 10-year trends in prevalence, incidence, and residual risk, 2007 to 2016. *Transfus Med Rev*. 2020;34(2):81–93. DOI: [10.1016/j.tmr.2020.01.002](https://doi.org/10.1016/j.tmr.2020.01.002)
15. Grubite S., Urbonyte J., Nedzinskite L. Prevalence, incidence, and residual risk of transfusion-transmitted viruses (HBV, HCV, and HIV) among Lithuanian blood donors from 2004 to 2018: a window period/incidence study. *PLoS ONE*. 2021;16(2). Available at: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0246704>
16. Kim M.J., Park K., Min H.K. et al. Residual risk of HIV, HCV, and HBV transmission through blood transfusion in Korea from 2000 to 2010. *BMC Infect Dis*. 2012;12:160. DOI: [10.1186/1471-2334-12-160](https://doi.org/10.1186/1471-2334-12-160)
17. Mitterreiter J., Scheiblauber H., Fiedler S. et al. Safety of blood and blood products: Testing methods for the detection of hepatitis viruses B, C, and E. *Bundesgesundheitsbl*. 2022;65:209–219. DOI: [10.1007/s00103-021-03480-0](https://doi.org/10.1007/s00103-021-03480-0)
18. Niederhauser C., Tinguely C., Stolz M. Evolution of blood safety in Switzerland over the last 25 years for HIV, HCV, HBV and Treponema pallidum. *Viruses*. 2022;14(12):2611. Available at: <https://doi.org/10.3390/v14122611>
19. Coh S., Araújo F. Evolution of the residual infection risk for HIV, HCV, and HBV in blood analysis at Centro Hospitalar de S. João from 1999 to 2010. *Acta Med Port*. 2013;26(4):371–376. DOI: [10.20344/amp.24016646](https://doi.org/10.20344/amp.24016646) (In Portuguese).
20. Laperche S., Tiberghien P., Roche-Longin C., Pillonel J. Fifteen years of Nucleic Acid Testing in France: Results and lessons. *Transfus Clin Biol*. 2017;24(3):182–188. DOI: [10.1016/j.tracbi.2017.06.020](https://doi.org/10.1016/j.tracbi.2017.06.020)
21. Yaroslavtseva N.G., Tikhomirov D.S., Nikolaeva L.I. Low concentrations of hepatitis C virus RNA in serologically mild infections. *Vopr Virusol*. 2019;64(1):30–35. DOI: [10.18821/0507-4088-2019-64-1-30-35](https://doi.org/10.18821/0507-4088-2019-64-1-30-35)



Цейко З.А.<sup>1,2</sup> ✉, Терешков Д.В.<sup>1,2</sup>, Козорез Е.И.<sup>1</sup>, Стома И.О.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Беларусь

<sup>2</sup> Гомельская областная инфекционная клиническая больница, Гомель, Беларусь

## Эндогенная интоксикация у пациентов с хронической гепатит С вирусной инфекцией

**Конфликт интересов:** не заявлен.

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

Подана: 28.11.2024

Принята: 09.12.2024

Контакты: tzeiko.zinaida@yandex.by

### Резюме

**Цель.** Изучить показатели, характеризующие уровень эндогенной интоксикации, у госпитализированных пациентов с хронической гепатит С вирусной инфекцией.

**Материалы и методы.** Проведен ретроспективный анализ клинично-лабораторных данных 222 госпитализированных пациентов с различными формами хронической гепатит С вирусной инфекции (хроническим гепатитом С и циррозом печени). В ходе исследования изучены показатели биохимического анализа крови, рассчитаны интегральные индексы для оценки эндогенной интоксикации.

**Результаты.** Более чем у половины из всех исследуемых пациентов отмечено увеличение уровня печеночных трансаминаз, у трети из исследуемых – повышение уровня общего билирубина. Изменения креатинина и мочевины встречались значительно реже. Снижение уровня общего белка отмечено только у пациентов с циррозом печени.

Лейкоцитарный индекс интоксикации у пациентов с циррозом печени был ниже, чем во всех остальных исследуемых группах. Изменения индекса Гаркави выше нормальных значений были отмечены у пациентов всех групп. Индекс иммунореактивности был повышен только у пациентов с фиброзом F1, F2 и циррозом печени. Установлена прямая корреляционная связь между уровнем общего билирубина, печеночных трансаминаз и стадией фиброза печени.

**Заключение.** У пациентов с ХГС и циррозом печени выявлены повышенные лабораторные показатели и значения интегральных индексов (лейкоцитарный индекс интоксикации, коэффициент нейтрофилы/лимфоциты, индекс Гаркави, индекс иммунореактивности), которые указывают на развитие эндогенной интоксикации. У пациентов с выраженным фиброзом печени и циррозом отмечены наиболее значимые изменения маркеров эндогенной интоксикации.

**Ключевые слова:** эндогенная интоксикация, хронический гепатит С, фиброз печени, цирроз печени, интегральные индексы

Tseiko Z.<sup>1,2</sup> ✉, Tserashkou D.<sup>1,2</sup>, Kozorez I.<sup>1</sup>, Stoma I.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

<sup>2</sup> Gomel Regional Infectious Diseases Clinical Hospital, Gomel, Belarus

# Endogenous Intoxication in Patients with Chronic Hepatitis C Virus Infection

**Conflict of interest:** nothing to declare.

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

Submitted: 28.11.2024

Accepted: 09.12.2024

Contacts: tzeiko.zinaida@yandex.by

## Abstract

**Purpose.** To study the indicators characterizing the level of endogenous intoxication in hospitalized patients with chronic hepatitis C virus (HCV) infection.

**Materials and methods.** A retrospective analysis of clinical and laboratory data of 222 hospitalized patients with various forms of chronic HCV infection (chronic hepatitis C and liver cirrhosis) was carried out. In the course of the study, the indicators of biochemical blood analysis were studied, integral indices were calculated to assess endogenous intoxication.

**Results.** More than half of all the studied patients had an increase in aminotransferases levels and a third of the studied patients had an increase in total bilirubin levels. Changes in creatinine and urea were much less common. A decrease in the level of total protein was noted only in patients with liver cirrhosis.

The leukocyte intoxication index in patients with liver cirrhosis was lower than in all other study groups. Changes in Garkavi index above normal values were noted in all study groups. Immunoreactivity index was elevated only in patients with fibrosis F1, F2 and liver cirrhosis.

Correlations between bilirubin, aminotransferases levels and the liver fibrosis stage were found.

**Conclusion.** In patients with chronic hepatitis C and liver cirrhosis, increases in laboratory parameters and values of integral indices (leukocyte intoxication index, neutrophil/lymphocyte ratio, Garkavi index, immunoreactivity index), which indicate the development of endogenous intoxication, were revealed. In patients with advanced liver fibrosis and cirrhosis, the most significant changes in markers of endogenous intoxication were noted.

**Keywords:** endogenous intoxication, chronic hepatitis C, liver fibrosis, liver cirrhosis, integral indices

## ■ ВВЕДЕНИЕ

Проблема хронических вирусных гепатитов и циррозов печени остается одной из наиболее социально значимых. Всемирная организация здравоохранения сообщает о 57 миллионах человек с хроническим вирусным гепатитом С (ХГС) и около

1,5 миллиона ежегодных случаев заражения. Смертность от цирроза печени (ЦП) и гепатоцеллюлярной карциномы, которые являются исходом ХГС, составляет приблизительно 240 тыс. человек в год [1].

Существенную патогенетическую роль в основах поражения печени вирусной этиологии играют повреждающие факторы эндогенной природы. Учитывая, что одной из основных функций печени является детоксикационная, любая патология органа приводит к накоплению в организме токсических веществ. Таким образом, происходит формирование порочного круга. Избыточное накопление продуктов нормального или патологического обмена вследствие поражения гепатоцитов приводит к развитию эндогенной интоксикации (ЭИ). Печеночная энцефалопатия, наблюдаемая более чем у 50% пациентов с ЦП, является одним из проявлений естественного прогрессирующего течения ЭИ [2].

Для оценки уровня ЭИ в рутинной клинической практике используют ряд лабораторных показателей (уровень общего белка, билирубина, креатинина, мочевины, аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаратаминотрансферазы (АСТ)) и интегральных индексов (лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ), индекс Гаркави (ИГ), коэффициент нейтрофилы/лимфоциты (КНЛ), индекс иммунореактивности (ИИР)) [3, 4]. Снижение уровня общего белка плазмы крови менее 45 г/л свидетельствует о тяжелой ЭИ. Вследствие гипоальбуминемии нарушается связывание билирубина с белками, а повышение уровня билирубина выше 30 мкмоль/л вызывает мембранотоксический эффект. Повышенный уровень мочевины, креатинина, АЛТ и АСТ указывает на наличие ЭИ [5–7].

ЭИ может оказывать значительное влияние на течение инфекции, изменяя гомеостаз организма, снижая его защитные механизмы, что в будущем может повлечь за собой развитие осложнений и неблагоприятных исходов [8]. Таким образом, своевременный мониторинг данных показателей может помочь предотвратить развитие тяжелых состояний и скорректировать проводимую терапию.

## ■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить показатели, характеризующие уровень ЭИ, у госпитализированных пациентов с хронической гепатит С вирусной инфекцией.

## ■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено ретроспективное исследование, в рамках которого проанализированы лабораторные данные 222 пациентов, в том числе 136 пациентов с установленным диагнозом ХГС и 86 пациентов с диагнозом ЦП вирусной С этиологии, которые находились на стационарном лечении в Гомельской областной инфекционной клинической больнице в 2023–2024 гг.

Группу пациентов с ХГС составили 83 (61,0%) мужчины и 53 (39,0%) женщины, средний возраст в группе –  $46,54 \pm 9,54$  года (мужчины –  $44,8 \pm 8,68$  года, женщины –  $49,26 \pm 10,6$  года). В группу пациентов с установленным диагнозом ЦП вошли 49 (57,0%) мужчин и 37 (43,0%) женщин, возраст пациентов –  $52,63 \pm 7,35$  года (мужчины –  $53,35 \pm 7,79$  года, женщины –  $51,67 \pm 6,52$  года).

В ходе исследования оценивали результаты биохимического анализа крови (общий белок, мочевина, креатинин, общий билирубин, АЛТ, АСТ). Для каждого пациента

по результатам показателей общего анализа крови были рассчитаны следующие интегральные индексы [9]:

1. Лейкоцитарный индекс интоксикации:

$$\text{ЛИИ} = \frac{(4\text{Мл} (\%) + 3\text{Ю} (\%) + 2\text{П} (\%) + \text{С} (\%)) \cdot (\text{Пл} (\%) + 1)}{(\text{М} (\%) + \text{Л} (\%)) \cdot (\text{Э} (\%) + 1)},$$

где Мл – миелоциты;

Ю – юные нейтрофилы;

П – палочкоядерные нейтрофилы;

С – сегментоядерные нейтрофилы;

Пл – плазматические клетки;

М – моноциты;

Л – лимфоциты;

Э – эозинофилы.

В норме ЛИИ составляет  $1 \pm 0,5$  у. е.

2. Индекс Гаркави:

$$\text{ИГ} = \frac{\text{лимфоциты} (\%)}{\text{сегментоядерные нейтрофилы} (\%)}.$$

В норме ИГ составляет 0,3–0,53 у. е. Повышение индекса свидетельствует об активном ответе организма на воспаление.

3. Коэффициент нейтрофилы/лимфоциты:

$$\text{КНЛ} = \frac{(\text{Мл} (\%) + \text{ММл} (\%) + \text{П} (\%) + \text{С} (\%))}{\text{Л} (\%)},$$

где Мл – миелоциты;

ММл – метамиелоциты;

П – палочкоядерные нейтрофилы;

С – сегментоядерные нейтрофилы;

Л – лимфоциты.

Нормальный диапазон КНЛ для здоровых взрослых людей составляет от 0,78 до 3,53 у. е. Повышение индекса до 4,0 и более говорит о нарастании тяжелой интоксикации.

4. Индекс иммунореактивности:

$$\text{ИИР} = \frac{\text{эозинофилы} (\%) + \text{лимфоциты} (\%)}{\text{моноциты} (\%)}. .$$

Нормальные значения ИИР – до 13 у. е., его повышение отражает увеличение иммунологической активности.

Оценка выраженности фиброза проводилась на основании результатов ультразвуковой эластографии в соответствии с классификацией METAVIR: F0 – нет фиброза; F1 – звездчатое расширение портальных трактов без формирования септ; F2 – увеличение портальных трактов с формированием редких септ; F3 – множественные септы без цирроза; F4 – цирроз [10].

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием программы Statistica 10.0. С помощью критерия Колмогорова – Смирнова оценивали нормальность распределения количественных показателей. Для последующей обработки данных использовали методы непараметрической статистики, так как все описываемые переменные не подчинялись нормальному распределению. Данные представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q1; Q3). Значимость различий независимых совокупностей оценивали с помощью критерия Манна – Уитни. Корреляционные связи оценивали с использованием коэффициента ранговой корреляции по Спирмену (r). Значимость критериев считалась достоверной при  $p < 0,05$ .

## ■ РЕЗУЛЬТАТЫ

В группе пациентов с ХГС 77 (55,6%) человек были инфицированы вирусом HCV 1-го генотипа, 10 (7,4%) человек – вирусом 2-го генотипа и 49 (37,0%) человек – вирусом 3-го генотипа. Оценка выраженности фиброза проводилась на основании результатов ультразвуковой эластографии печени. Согласно шкале METAVIR у пациентов были выделены следующие стадии фиброза: F0 – у 70 (51,5%) пациентов, F1 – у 32 (23,5%), F2 – у 20 (14,7%) и F3 – у 14 (10,3%) пациентов. Была выявлена прямая корреляционная связь между стадией фиброза печени и биохимической активностью ( $r=0,269$ ,  $p < 0,05$ ).

В группе пациентов с ЦП (стадия фиброза F4) 39 (45,3%) человек были инфицированы вирусом HCV 1-го генотипа, а 47 (54,7%) – вирусом 3-го генотипа. В соответствии с классификацией степени тяжести ЦП по Child – Pugh класс A определен у 51 (59,3%) пациента, класс B – у 23 (26,7 %) и класс C – у 12 (14,0%) пациентов.

Исследуемые показатели биохимического анализа крови пациентов в зависимости от стадии фиброза печени (F0–F4) представлены в табл. 1.

**Таблица 1**  
**Показатели биохимического анализа крови исследуемых пациентов**  
**Table 1**  
**Indicators of biochemical blood analysis of the studied patients**

Показатели	Группы пациентов				
	F0 (n=70)	F1 (n=32)	F2 (n=20)	F3 (n=14)	Цирроз печени (n=86)
Общий белок (г/л)	72,6 (69,9; 76,6)	74,05 (69,7; 77,7)	72,5 (70,23; 77,33)	70,75 (69,2; 75,15)	72,2 (68,75; 76,18)
Мочевина (ммоль/л)	4,8 (4,0; 6,0)	4,9 (4,13; 5,78)	4,95 (4,48; 6,05)	4,65 (3,9; 5,6)	4,65 (3,73; 6,18)
Креатинин (мкмоль/л)	87,25 (77,7; 98,15)	92,15 (76,25; 99,18)	94,9 (87,8; 103,95)	85,95 (73,22; 97,98)	82,35 (74,93; 91,45)
Общий билирубин (мкмоль/л)	13,3 (9,3; 17,92)	12,75 (9,3; 15,25)	18,45 (10,0; 23,98)	17,1 (13,3; 21,35)	20,6 (14,8; 33,13)
АЛТ (МЕ/л)	64,6 (31,6; 105,9)	54,5 (30,38; 97,5)	80,6 (48,05; 125,5)	103,95 (68,45; 203,1)	47,55 (26,08; 87,53)
АСТ (МЕ/л)	48,4 (33,23; 86,7)	46,85 (30,45; 84,83)	59,65 (42,13; 126,7)	68 (43,33; 161,9)	75,9 (45,03; 119,2)





У всех пациентов без фиброза печени уровень общего белка в крови находился в диапазоне нормальных значений. Повышенный уровень креатинина и мочевины отмечен в 2,9 и 10,0% случаев соответственно, а уровень общего билирубина – в 14,1% случаев. Показатели печеночных трансаминаз выше верхней границы нормы (ВГН) зарегистрированы у 62,8% (АЛТ) и 52,7% (АСТ) пациентов. У всех пациентов с минимальным фиброзом печени (F1) определен нормальный уровень общего белка. Уровни мочевины и общего билирубина были повышены соответственно у 3,0 и 21,9% пациентов. Повышенный уровень АЛТ выявлен у 57,1% пациентов, а уровень АСТ – у 51,4% пациентов. В группе пациентов с фиброзом печени F2 также сохранялся нормальный уровень общего белка и мочевины, а у 15,0% пациентов уровень креатинина в крови превышал ВГН. У 45,0% пациентов группы отмечен повышенный уровень билирубина, у 80,0% – уровень АЛТ и у 75,0% – АСТ. Показатели общего белка, мочевины и креатинина находились в пределах нормы у пациентов с выраженным фиброзом (F3). Общий билирубин был повышен в 28,6% случаев, а печеночные трансаминазы, АЛТ и АСТ, – в 85,7 и 78,7% случаев соответственно. В группе пациентов с ЦП было отмечено снижение уровня общего белка у 11,6% пациентов и повышение уровня креатинина и мочевины у 12,7 и 5,8% пациентов соответственно. Общий билирубин был повышен у 48,8% пациентов. В 58,1% случаев зарегистрирован уровень АЛТ, превышающий ВГН, а АСТ – в 82,6% случаев.

При оценке достоверности различий показателей общего белка и мочевины значимых различий между сравниваемыми группами выявлено не было. Уровень креатинина в группе F2 был значимо выше, чем в группе F0 ( $p=0,003$ ), F3 ( $p=0,043$ ) и ЦП ( $p=0,002$ ). Достоверные различия в уровне общего билирубина отмечены между группами F0 и F2 ( $p=0,041$ ), F3 ( $p<0,001$ ) и ЦП ( $p<0,001$ ). У пациентов с ЦП уровень общего билирубина был значимо выше, чем в группах F0 ( $p<0,001$ ) и F1 ( $p<0,001$ ). Значения АЛТ у пациентов с фиброзом печени F3 были значимо выше, чем у пациентов без фиброза печени ( $p=0,007$ ), с фиброзом F1 ( $p=0,024$ ) и ЦП ( $p=0,006$ ). Уровень АСТ в группе пациентов с ЦП был значимо выше, чем в группах F0 ( $p<0,001$ ) и F1 ( $p=0,011$ ).

**Таблица 2**  
**Показатели интегральных индексов исследуемых пациентов**  
**Table 2**  
**Indicators of the integral indices of the studied patients**

Показатели	Группы пациентов				
	F0 (n=70)	F1 (n=32)	F2 (n=20)	F3 (n=14)	Цирроз печени (n=86)
ЛИИ (y. e.)	1,18 (0,93; 1,39)	1,22 (0,92; 1,67)	1,12 (0,85; 1,29)	0,81 (0,68; 1,09)	0,63 (0,29; 1,07)
КНЛ (y. e.)	1,52 (1,45; 1,93)	1,59 (1,25; 2,22)	1,51 (1,06; 1,68)	0,98 (0,84; 1,39)	1,68 (1,15; 2,09)
ИГ (y. e.)	0,57 (0,43; 0,78)	0,56 (0,39; 0,77)	0,58 (0,51; 0,89)	0,96 (0,65; 1,12)	0,62 (0,49; 0,9)
ИИР (y. e.)	5,13 (3,82; 5,87)	4,51 (3,5; 5,64)	4,95 (3,13; 7,46)	5,0 (4,72; 6,22)	4,68 (3,26; 6,74)

При проведении корреляционного анализа была выявлена прямая связь между уровнем общего билирубина и стадией фиброза печени ( $r=0,292$ ,  $p<0,05$ ). Выявлена прямая корреляционная связь между уровнем АЛТ и стадией фиброза ( $r=0,282$ ,  $p<0,05$ ). Уровень АСТ также коррелировал с выраженностью фиброза ( $r=0,326$ ,  $p<0,05$ ).

Значения рассчитанных интегральных индексов, используемых для оценки ЭИ, приведены в табл. 2

В группе пациентов без фиброза печени повышенные значения ЛИИ были выявлены в 21,4% случаев. КНЛ опускался ниже нормальных значений в 8,6% случаев, повышался – в 2,8% случаев. Значения ИГ выше нормы отмечены у 45,0% пациентов, а ИИР был в пределах нормы у всех пациентов. У пациентов с фиброзом F1 повышение ЛИИ отмечено в 31,3% случаев, а КНЛ – в 6,3% случаев. В 39% случаев выявлено увеличение ИГ и в 3,0% – увеличение ИИР. У пациентов с умеренным фиброзом (F2) повышенный уровень ЛИИ зарегистрирован в 10,0%, ИГ – в 40% случаев, а ИИР – в 15,0% случаев. В группе пациентов с F3 увеличенный уровень ЛИИ выявлен в 21,4% случаев. КНЛ выше нормальных значений отмечен у 7,0% пациентов, а ИГ – у 71,4% пациентов. Значения ИИР у всех пациентов группы находились в пределах нормы. У пациентов с ЦП ЛИИ снижался в 40,6% случаев, а повышался в 11,6% случаев. КНЛ у 4,7% пациентов был ниже нормальных значений, у 8,1% пациентов – выше. ИГ был повышен в 55% случаев, а ИИР – в 5,8% случаев.

Таблица 3

Показатели, характеризующие эндогенную интоксикацию, у пациентов с разной выраженностью фиброза печени

Table 3

Indicators characterizing endogenous intoxication in patients with varying severity of liver fibrosis

Показатели	Группы пациентов	
	Минимальный и умеренный фиброз (F0–F2) (n=122)	Выраженный фиброз (F3–F4) (n=100)
Общий белок (г/л)	72,5 (69,7; 76,5)	71,95 (68,85; 73,79)
Мочевина (мкмоль/л)	4,8 (4,0; 5,7)	4,65 (3,8; 5,89)
Креатинин (мкмоль/л)	88,4 (79,5; 98,0)	82,75 (74,8; 95,33)
Общий билирубин (мкмоль/л)	12,4 (8,7; 17,5)	19,7 (14,6; 32,6)
АЛТ (МЕ/мл)	58,55 (29,7; 98,4)	57,0 (26,38; 104,05)
АСТ (МЕ/мл)	45,0 (31,47; 71,25)	75,2 (44,3; 102,28)
ЛИИ (у. е.)	1,17 (0,92; 1,4)	0,71 (0,32; 1,08)
КНЛ (у. е.)	1,53 (1,14; 1,93)	1,53 (1,04; 2,03)
ИГ (у. е.)	0,66 (0,52; 0,89)	0,67 (0,5; 0,98)
ИИР (у. е.)	4,9 (3,54; 5,87)	4,86 (3,55; 6,55)

**Таблица 4**  
**Показатели, характеризующие эндогенную интоксикацию у пациентов с разными генотипами HCV**  
**Table 4**  
**Indicators characterizing endogenous intoxication in patients with different HCV genotypes**

Показатели	Группы пациентов		
	Генотип 1 (n=84)	Генотип 2 (n=10)	Генотип 3 (n=57)
Общий белок (г/л)	71,95 (69,5; 74,83)	74,42 (71,73; 77,05)	74,13 (70,0; 77,9)
Мочевина (мкмоль/л)	4,9 (4,0; 6,1)	5,05 (4,67; 6,63)	4,50 (4,0; 5,0)
Креатинин (мкмоль/л)	87,75 (79,65; 101,63)	89,85 (85,15; 98,85)	84,6 (74,8; 94,6)
Общий билирубин (мкмоль/л)	13,3 (10,15; 18,95)	13,65 (8,85; 16,6)	13,4 (9,3; 17,0)
АЛТ (МЕ/мл)	55,1 (27,65; 89,05)	62,8 (19,65; 109,1)	85,1 (55,9; 160,2)
АСТ (МЕ/мл)	45,0 (32,3; 66,6)	59,4 (34,63; 90,5)	52,1 (34,0; 126,2)
ЛИИ (у. е.)	1,17 (0,93; 1,39)	0,99 (0,66; 1,61)	1,08 (0,84; 1,34)
КНЛ (у. е.)	1,53 (1,18; 1,91)	1,24 (0,79; 2,25)	1,43 (1,0; 1,76)
ИГ (у. е.)	0,67 (0,53; 0,87)	0,92 (0,45; 1,29)	0,71 (0,59; 1,0)
ИИР (у. е.)	4,78 (3,46; 5,71)	4,69 (92,84 6,1)	5,14 (4,25; 6,33)

При изучении достоверности различий было установлено, что ЛИИ у пациентов с ЦП был ниже, чем в группах F0 ( $p < 0,001$ ) и F1 ( $p < 0,001$ ). КНЛ значимо отличался только между пациентами с фиброзом F3 и ЦП ( $p = 0,0067$ ). Достоверных различий между группами в значениях ИГ и ИИР выявлено не было.

Выявлена прямая корреляционная связь между значениями ЛИИ и уровнем вирусной нагрузки ( $r = 0,257$ ,  $p < 0,05$ ). В остальных случаях интегральные индексы не имели корреляционной связи со стадией фиброза и вирусной нагрузкой.

Для уточнения роли выраженности фиброза в развитии ЭИ исследуемые пациенты были разделены на 2 группы: пациенты с минимальным и умеренным фиброзом печени (F0–F2,  $n = 122$ ) и выраженным (F3–F4,  $n = 100$ ) фиброзом печени. Полученные данные представлены в табл. 3.

У пациентов с минимальным и умеренным фиброзом печени уровень креатинина был достоверно выше ( $p < 0,001$ ), чем во второй группе. Содержание общего билирубина в группе пациентов с выраженным фиброзом было значимо выше ( $p < 0,001$ ). Активность АСТ также была достоверно выше у пациентов с выраженным фиброзом ( $p < 0,001$ ). ЛИИ достоверно снижался ( $p < 0,001$ ) в группе пациентов с выраженным фиброзом.

Для уточнения влияния генотипа HCV на тяжесть ЭИ пациенты с ХГС были разделены на группы в зависимости от генотипа (табл. 4).

При оценке достоверности различий биохимических показателей и интегральных индексов у пациентов, инфицированных разными генотипами HCV, значимые

различия были отмечены только в уровне печеночных трансаминаз между пациентами с 1-м и 3-м генотипами: АЛТ ( $p < 0,001$ ) и АСТ ( $p = 0,027$ ).

## ■ ОБСУЖДЕНИЕ

Более чем у половины из всех исследуемых пациентов отмечено повышение уровня АЛТ и АСТ, что указывает на нарушение проницаемости клеточных мембран и развитие токсической энзимопатии. Повышенный уровень общего билирубина вызывает нарушения в клеточных мембранах, что может привести к таким последствиям, как энергетический сбой в митохондриях, повышенная концентрация кальция в клетках и эксайтотоксичность нейронов. В целом у исследуемых пациентов уровни мочевины и креатинина находились в диапазоне нормальных значений или были незначительно повышены. Увеличение данных показателей является серьезным маркером ЭИ и сопровождается нарушением нейрогуморального контроля ЦНС.

ЛИИ является одним из наиболее распространенных индексов для оценки уровня ЭИ. Он учитывает соотношение всех клеток крови и отражает изменения, происходящие в организме. Как повышенные, так и сниженные значения индекса являются признанными маркерами ЭИ. В каждой из исследуемых групп находились пациенты, у которых был зарегистрирован повышенный ЛИИ, однако в большинстве случаев данный индекс был умеренно повышен. Более высокие значения индекса свидетельствуют о возможном наличии серьезного очага воспаления. Пониженный ЛИИ был отмечен только в группе пациентов с ЦП. Снижение ЛИИ указывает на ослабление функциональной активности иммунной системы и наличие ЭИ.

Среди исследуемых пациентов достаточно часто регистрировался повышенный ИГ, который является простым и достаточно точным индексом, отражающим взаимодействие 2 звеньев иммунитета: клеточного и гуморального. Повышенные значения ИГ, как правило, указывают на активную иммунную реакцию организма и наличие воспаления. ИИР был повышен только у некоторых групп пациентов (фиброз F1, F2 и ЦП), его увеличение может свидетельствовать о повышенной иммунологической активности.

В результате проведения исследования не установлено влияния генотипа HCV на тяжесть ЭИ у пациентов с ХГС.

## ■ ВЫВОДЫ

1. У пациентов с хроническим гепатитом С и циррозом печени выявлены повышения лабораторных показателей и значений интегральных индексов, которые указывают на развитие ЭИ.
2. Наиболее значимые изменения показателей, характеризующих ЭИ, отмечены у пациентов с выраженным фиброзом печени и ЦП.
3. Инфицирование различными генотипами HCV не оказывает значительного влияния на тяжесть ЭИ.
4. Интегральные индексы могут служить дополнительными критериями в оценке тяжести состояния пациентов, что позволит скорректировать лечебную тактику и улучшить качество оказания специализированной медицинской помощи.

## ■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Martinello M, Solomon S, Terrault N, et al. Hepatitis C. *Lancet*. 2023;402:1085–1096. doi: 10.1016/S0140-6736(23)01320-X
2. Karev V, Lobzin Yu, Tsinslerling V. Comparative characteristics of the clinical course, damage and regeneration of the liver in chronic HBV and HCV infections. *Journal of Infectology*. 2013;5(1):91–98 (in Russian)
3. Pashina V, Zolotavina M. A set of biochemical parameters in assessing the formation of stages of endogenous intoxication in the cell. *Modern problems of science and education*. 2019;(6). (in Russian)
4. Liu H, Zhang H, Wan G, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio: a novel predictor for short-term prognosis in acute-on-chronic hepatitis B liver failure. *J Viral Hepat*. 2014;21(7):499–507. doi: 10.1111/jvh.12160
5. Krutikova M, Cholakh B, Fedoseeva V, et al. Proteinuria and endogenous intoxication in patients with liver cirrhosis. *Tauride Medical and Biological Bulletin*. 2020;23(3):61–66. doi: 10.37279/2070-8092-2020-23-3-61-66. (in Russian)
6. Kuznetsov P, Borzunov V, et al. Endogenous intoxication syndrome in the pathogenesis of viral hepatitis. *Experimental and clinical gastroenterology*. 2013;(4):44–50. (in Russian)
7. Samanci S, Kosker M. Evaluation of hematological parameters in inactive hepatitis B infection: neutrophil to lymphocyte ratio and mean platelet volume. *Medical Journal of the Russian Federation*. 2022;28(2):141–147. doi: 10.17816/medjrf109318
8. Zolotavina M, Pashina E. Modern methodological problems of endogenous intoxication assessment. *Science and Peace*. 2014;11–2(15):38–41. (in Russian)
9. Makasheva Ek, Makasheva Ev. Leukocyte indices in therapeutic and surgical patients. Scientific review. *Medical Sciences*. 2024;(3):24–29. doi: 10.17513/srms.1400. (in Russian)
10. Qi X, An M, Wu T, Jiang D, Peng M, Wang W, Wang J, Zhang C, Chess Study Group OBOT. Transient Elastography for Significant Liver Fibrosis and Cirrhosis in Chronic Hepatitis B: A Meta-Analysis. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2018;3406789. doi: 10.1155/2018/3406789



Калечиц О.М. ✉, Глинская Т.Н., Климук Д.А., Дюсьмикеева М.И., Кравченко Л.И.,  
Бобрукевич Е.Л., Белько А.Ф., Ильясова Е.В.  
Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии, Минск,  
Беларусь

## Организационные аспекты контролируемой амбулаторной химиотерапии туберкулеза: стоимость, видеоконтроль, эффективность

**Конфликт интересов:** не заявлен.

**Вклад авторов:** концепция и дизайн исследования, анализ данных, написание текста – Калечиц О.М.; редактирование, написание текста – Глинская Т.Н.; анализ данных, редактирование – Климук Д.А., Дюсьмикеева М.И.; сбор и обработка материала – Кравченко Л.И., Бобрукевич Е.Л., Белько А.Ф., Ильясова Е.В.

Подана: 02.12.2024  
Принята: 09.12.2024  
Контакты: niipulm@tut.by

### Резюме

На основании проведенного анализа статистических данных и результатов лечения туберкулеза в Республике Беларусь за 2019–2023 гг. представлены итоги внедрения новой системы контролируемого, включая видеоконтроль, лечения пациентов в амбулаторных условиях с финансированием по клинко-затратным группам. Средняя длительность пребывания одного пациента с лекарственно-чувствительным туберкулезом (ЛЧ-ТБ) на больничной койке составляет 67 дней, с туберкулезом со множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ) – 93 дня, с туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ-ТБ) – 116 дней; среднее число амбулаторных посещений одним пациентом медицинской организации в течение года – 60, 75 и 77 посещений соответственно. Средняя стоимость одного койко-дня в туберкулезном отделении стационара составляет 162,05 руб., амбулаторного посещения – 56,14 руб., что в 2,9 раза менее стоимости пребывания пациента в стационарных условиях. Показатель успешного лечения пациентов с ЛЧ-ТБ за анализируемый период времени достиг 86,6% (целевой показатель – 85,0%), с МЛУ-ТБ – 81,4% (целевой показатель – 75,0%), с ШЛУ-ТБ – 78,1% (целевой показатель – 60,0%). Успешный исход видеоассистированного лечения пациентов с ЛЧ-ТБ составляет 97,8%, с лекарственно-устойчивым туберкулезом – 94,5%, что превышает результаты химиотерапии у пациентов с использованием традиционных методов контроля. Численность диспансерных контингентов с активным туберкулезом за этот период уменьшилась в 2,5 раза, в том числе с бактериовыделением в 2,4 раза, что косвенно свидетельствует о сокращении резервуара туберкулезной инфекции в стране.

**Ключевые слова:** туберкулез, амбулаторное лечение, видеоконтроль, стоимость, клинко-затратные группы, медицинская и экономическая эффективность

Kalechits O. ✉, Glinskaya T., Klimuk D., Dyusmikeeva M., Kravchenko L., Bobrukevich E., Belko A., Ilyasova E.  
Republican Scientific and Practical Center of Pulmonology and Phthiology, Minsk, Belarus

## Organizational Aspects of Controlled Outpatient Tuberculosis Chemotherapy: Cost, Video Control, Efficiency

**Conflict of interest:** nothing to declare.

**Authors' contribution:** research concept and design, data analysis, text writing – Kalechits O.; editing, text writing – Glinskaya T.; data analysis, editing – Klimuk D., Dyusmikeeva M.; collection and processing of material – Kravchenko L., Bobrukevich E., Belko A., Ilyasova E.

Submitted: 02.12.2024

Accepted: 09.12.2024

Contacts: niipulm@tut.by

### Abstract

Based on the analysis of statistical data and the results of tuberculosis treatment in the Republic of Belarus for 2019–2023, the results of the introduction of a new system of controlled, including video monitoring, treatment of patients in outpatient settings with funding for clinically expensive groups are presented. The average length of stay of one patient with HPV-TB in a hospital bed is 67 days, MDR-TB – 93 days, XDR-TB – 116 days; the average number of outpatient visits by one patient of a medical organization during the year is 60, 75 and 77 visits, respectively. The average cost of one bed per day in the tuberculosis department is 162.05 rubles, outpatient visits - 56.14 rubles, which is 2.9 times less than the cost of a patient's stay in a tube hospital. The rate of successful treatment of patients with HP-TB over the analyzed time period reached 86.6% (target – 85.0%), MDR-TB – 81.4% (target – 75.0%), XDR-TB – 78.1% (target – 60.0%). For the successful outcome of video-assisted treatment of patients with HPV-TB is 97.8%, with drug-resistant tuberculosis – 94.5%, which exceeds the results of chemotherapy in patients using traditional control methods. The number of dispensary contingents with active tuberculosis decreased by 2.5 times during this period, including with bacterial excretion – by 2.4 times, which indicates a significant reduction in the reservoir of tuberculosis infection in the country.

**Keywords:** tuberculosis, outpatient treatment, video monitoring, cost, clinical cost groups, clinical and economic efficiency

### ■ ВВЕДЕНИЕ

Современный период в эпидемиологии туберкулеза в Беларуси характеризуется положительными тенденциями в снижении распространенности заболевания. Основные статистические показатели по туберкулезу (заболеваемость, смертность, эффективность лечения) в нашей стране значительно лучше, чем в других республиках бывшего Советского Союза. Достижение успешных результатов в работе стало возможным благодаря реализации мероприятий подпрограмм «Туберкулез» государственной программы «Здоровье народа и демографическая безопасность

Республики Беларусь» на 2016–2020 гг. и «Противодействие распространению туберкулеза» государственной программы «Здоровье народа и демографическая безопасность» на 2021–2025 гг. К сожалению, в этот период произошла вспышка коронавирусной инфекции, которую ВОЗ в 2020 г. определила как пандемию COVID-19. Принятые на государственном уровне крупномасштабные меры позволили минимизировать последствия пандемии COVID-19 и обеспечить на достаточно высоком уровне оказание противотуберкулезной помощи населению.

Благоприятную эпидемическую ситуацию по туберкулезу определяют многие факторы, одним из которых является состояние лечебно-диагностического процесса. Существенную роль в успешной химиотерапии туберкулеза играет доступность противотуберкулезных лекарственных препаратов (ПТЛП), включая новые эффективные лекарственные средства (бедаквилин, деламаид) для лечения пациентов со множественно лекарственно-устойчивым туберкулезом (МЛУ-ТБ), включая обеспечение их наличия в достаточном количестве на весь курс лечения в стационарных и амбулаторных условиях. Не меньшее значение при этом имеет организация контроля за приемом пациентами ПТЛП на амбулаторном этапе лечения.

Идея сокращения длительности стационарного этапа химиотерапии и продолжения ее в амбулаторных условиях зародилась среди отечественных фтизиатров в конце XX в. Было показано, что лечение пациентов с ограниченными формами туберкулеза без распада и бактериовыделения в амбулаторных условиях без отрыва от производства оправдано не только с медицинских, но и экономических позиций, поскольку снижает в 2,6 раза финансовые затраты по сравнению с длительным стационарным лечением [1, 3].

Однако отсутствие эффективных ПТЛП для лечения МЛУ-ТБ и ШЛУ-ТБ, схем лечения и способов действенного контроля за приемом лекарственных препаратов, а также недостаточная приверженность пациентов к лечению не позволяли расширить показания к лечению туберкулеза в амбулаторных условиях.

Благодаря улучшению эпидемической ситуации по туберкулезу в последние годы, возможности мониторинга динамики лечебного процесса с помощью быстрых бактериологических и молекулярно-генетических методов исследования (ВАСТЕС MGIT 960, Xpert MTB/Rif), синтезу и внедрению в практику новых ПТЛП, обеспечивающих в короткие сроки прекращение выделения микобактерий туберкулеза (МБТ), разработке эффективных безинъекционных схем химиотерапии, в том числе короткими курсами с одноразовым приемом суточных доз лекарственных препаратов, создались условия, позволяющие все больше проводить лечение пациентов в амбулаторных условиях. Данный подход скорректировал расходы за счет смещения финансирования с затратного стационарного на менее затратный амбулаторный этап химиотерапии.

Новая система организации химиотерапии туберкулеза получила название пациент-ориентированного контролируемого лечения туберкулеза в амбулаторных условиях [4]. Финансирование расходов осуществляется по клинико-затратным группам (КЗГ) заболевания в зависимости от модели лекарственной чувствительности возбудителя: лекарственно-чувствительный туберкулез (ЛЧ-ТБ), МЛУ-ТБ, туберкулез с широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ-ТБ), в том числе с преширокой лекарственной устойчивостью (пре-ШЛУ-ТБ). В методических рекомендациях по применению новой модели организации лечения туберкулеза КЗГ представлены как



группы клинических стационарных случаев, сходные по средней величине затрат на методы диагностики и лечения пациентов с туберкулезом и затрат на содержание материально-технической базы (приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 06.11.2018 г. № 1148 «О внедрении пациент-ориентированного контролируемого лечения туберкулеза в амбулаторных условиях и совершенствовании финансирования фтизиатрической службы в регионах республики по клинико-затратным группам»).

## ■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить эффективность новой модели контролируемого лечения туберкулеза в амбулаторных условиях, на этой основе обосновать критерии длительности пребывания на больничной койке пациентов разных КЗГ и частоты амбулаторных посещений пациентами с туберкулезом противотуберкулезной организации здравоохранения, определить соотношение финансовых расходов на стационарных и амбулаторных этапах химиотерапии.

## ■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На основе официальных статистических данных ведомственных отчетов за 2019–2023 гг. и республиканского электронного регистра «Туберкулез», результатов проведенных научных исследований изучены эпидемиологические показатели по туберкулезу и критерии эффективности лечения пациентов с туберкулезом разных КЗГ, определены финансовые расходы на лечение пациентов в стационарных и амбулаторных условиях.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью программных пакетов Statistica 10.0.

## ■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

С 2019 г. новая система контролируемого лечения пациентов с туберкулезом в амбулаторных условиях с финансированием по КЗГ внедрена во всех регионах республики. В целях ее успешного функционирования проведена реорганизация фтизиатрической службы в направлении концентрации стационарной помощи в областных и крупных городских центрах, аккумуляции финансовых средств у одного юридического лица, обеспечения взаимодействия между работниками первичной медицинской помощи и врачами-фтизиатрами по контролю за лечением пациентов в амбулаторных условиях, включая видеоконтроль.

Организация контролируемого лечения туберкулеза является ключевым элементом в стратегии борьбы с ним, направленной на снижение распространения болезни и предотвращение развития лекарственной устойчивости возбудителя [2]. На фоне лечения туберкулеза по мере того, как у пациента улучшается общее состояние здоровья, отсутствуют или незначительно выражены симптомы заболевания и признаки интоксикации, может развиваться ложное ощущение полного выздоровления до окончания курса лечения, что провоцирует пациента на самовольные перерывы в приеме ПТЛП, а порой и на полное прекращение лечения. В ряде случаев плохая приверженность пациента к лечению становится основной причиной неудовлетворительного результата химиотерапии. Применяемые ранее формы контролируемого

лечения туберкулеза, такие как выдача ПТЛП пациенту на дом на несколько дней (5–7 дней), посещение медицинским работником без предупреждения с пересчетом таблеток, исследование мочи на наличие метаболитов лекарственных препаратов, чтобы удостовериться, что пациент принимает назначенные лекарства, оказались весьма трудозатратными и низкорезультативными. Более эффективным видом контроля признан обязательный ежедневный прием пациентами ПТЛП в присутствии медицинского работника (врача, фельдшера, медицинской сестры) противотуберкулезной или другой организации здравоохранения [5]. Неполная приверженность пациентов к лечению туберкулеза повышает риск задержки конверсии культуры МБТ с дальнейшей передачей инфекции, а также неудач в лечении, рецидивов и развития или усиления лекарственной устойчивости возбудителя.

В последние годы в республике используется метод видеоассистированного лечения туберкулеза в амбулаторных условиях, позволяющий медицинскому персоналу обеспечить контроль за соблюдением пациентом режима своевременного приема лекарств, а также оценить состояние пациента и решить возникающие проблемы, что помогает предотвратить осложнения и улучшить результаты лечения. Видеоассистированный метод лечения применен у 3714 пациентов, из них 3463 человека закончили курс лечения, 251 продолжает лечение. Среди закончивших лечение пациентов 1975 человек были с лекарственно-устойчивым туберкулезом (ЛУ-ТБ) и 1488 – с ЛЧ-ТБ. Доля успеха лечения в когорте пациентов с ЛУ-ТБ, получавших видеоассистированное лечение, составила 94,5% (1868 человек), среди пациентов с ЛЧ-ТБ – 97,8% (1456 человек) по сравнению с результатами успешного лечения в когортах пациентов, не получавших видеоассистированного лечения, – 70,0% и 78,7% соответственно ( $p < 0,001$ ). В целом метод видеоассистированного лечения туберкулеза позволяет в 96,0% случаев получить успешный результат химиотерапии.

Нами проанализированы статистические показатели лечения пациентов разных КЗГ туберкулеза в стационарных и амбулаторных условиях и финансовые расходы за 2019–2023 гг., в том числе на лекарственные средства в расчете на одного пациента.

Средняя длительность пребывания одного пациента с ЛЧ-ТБ на больничной койке за последние 5 лет в среднем составила 67 дней (от 64 до 79 дней), с МЛУ-ТБ – 93 дня (от 90 до 105 дней), с ШЛУ-ТБ, включая пре-ШЛУ-ТБ, – 116 дней (от 107 до 132 дней).

Длительность пребывания пациента в туберкулезном стационаре зависит от выполнения ряда лабораторных исследований, в частности определения в динамике лекарственной устойчивости возбудителя к ПТЛП. При этом использование комплексного метода лабораторной диагностики мультирезистентного туберкулеза, включающего комбинацию двух молекулярно-генетических методов и ускоренную диагностику с помощью ВАСТЕС MGIT 960, позволяет в 1,7 раза сократить количество дней пребывания пациента в стационаре [6].

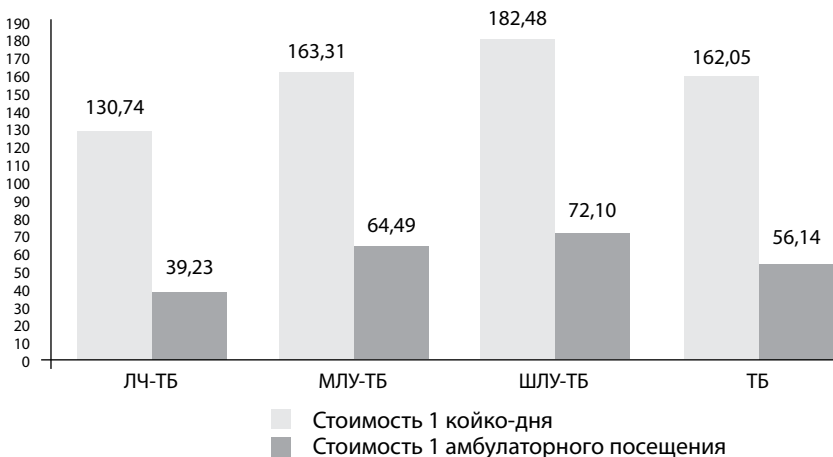
В то же время проведенные нами ранее исследования позволили сделать вывод, что в ряде случаев превышение средних показателей длительности пребывания пациента с туберкулезом на больничной койке связано с пожилым и старческим возрастом и наличием коморбидной патологии, что вызывает трудности в проведении курса лечения основного заболевания из-за появления нежелательных явлений в результате приема ПТЛП, требующих времени для их купирования и назначения нового режима лечения [2].

Среднее число амбулаторных посещений одним пациентом медицинской организации в течение года составило за последние 5 лет при ЛЧ-ТБ 60 посещений, при МЛУ-ТБ – 75, а при ШЛУ-ТБ, включая пре-ШЛУ-ТБ, – 77 посещений.

Финансовые расходы на стационарном и амбулаторном этапах лечения в среднем на одного пациента с туберкулезом за 2019–2023 гг. представлены на рисунке.

Как видно из данных рисунка, средняя стоимость 1 койко-дня в стационаре за 2019–2023 гг. составила 162,05 бел. руб., в том числе у пациентов с ЛЧ-ТБ – 130,74 бел. руб., с МЛУ-ТБ – 163,31 бел. руб., с ШЛУ-ТБ, включая пре-ШЛУ-ТБ, – 182,48 бел. руб. Средняя стоимость одного амбулаторного посещения пациентом медицинской организации составила 56,14 бел. руб., в том числе с ЛЧ-ТБ – 39,23 бел. руб., с МЛУ-ТБ – 64,49 бел. руб., с ШЛУ-ТБ, включая пре-ШЛУ-ТБ, – 72,10 бел. руб. Средняя стоимость 1 койко-дня пребывания в стационаре пациентов с туберкулезом в 2,9 раза превышает стоимость одного амбулаторного посещения пациентами противотуберкулезной организации здравоохранения: с ЛЧ-ТБ – в 3,3 раза, с МЛУ-ТБ и ШЛУ-ТБ – в 2,5 раза.

Из общей суммы финансовых расходов за весь период пребывания в стационаре пациентов с туберкулезом стоимость ПТЛП, лекарственных средств на лечение коморбидной патологии и купирования нежелательных явлений после приема ПТЛП составила 18,8%, в том числе у пациентов с ЛЧ-ТБ – 0,6%, с МЛУ-ТБ – 5,1% и ШЛУ-ТБ – 13,1% ( $p < 0,001$ ). Во время проведения лечения туберкулеза в амбулаторных условиях сумма финансовых расходов на закупку ПТЛП и лекарственных средств на лечение сопутствующих заболеваний и купирование нежелательных явлений после приема ПТЛП составила 16,0% от общей стоимости расходов, в том числе у пациентов с ЛЧ-ТБ – 2,0%, с МЛУ-ТБ – 11,6%, с ШЛУ-ТБ – 2,4% ( $p < 0,001$ ). Таким образом, наибольшая доля расходов на закупку ПТЛП и лекарственных средств на лечение сопутствующих заболеваний и купирования нежелательных явлений на стационарном и амбулаторном этапах химиотерапии приходится на КЗГ МЛУ-ТБ и ШЛУ-ТБ – 16,7 и 15,5% соответственно.



**Финансовые расходы на стационарном и амбулаторном этапах лечения в среднем на одного пациента разных КЗГ туберкулеза в 2019–2023 гг., руб.**

**Financial expenses at the inpatient and outpatient stages of treatment on average per patient of different types of tuberculosis in 2019–2023, RUB.**

Внедрение в практику новой системы пациент-ориентированного контролируемого лечения туберкулеза и финансирования по КЗГ способствовало дальнейшему улучшению эпидемической ситуации. Так, заболеваемость туберкулезом в 2019–2023 гг. снизилась с 18,6 на 100 тыс. населения до 13,9 (на 25,3%), в том числе заболеваемость ЛЧ-ТБ органов дыхания – с 9,5 на 100 тыс. до 7,9 (на 16,8%), МЛУ-ТБ – с 5,9 на 100 тыс. до 4,4 (на 25,4%), ШЛУ-ТБ – с 1,1 на 100 тыс. до 0,4 (на 63,4%). Заболеваемость туберкулезом органов дыхания с бактериовыделением за анализируемый период уменьшилась на 21,7% (с 15,7 до 12,3 на 100 тыс.). Доля пациентов с МЛУ-ТБ среди общей численности ранее леченных пациентов уменьшилась с 67,2% до 61,0%, а среди первичных случаев туберкулеза – с 37,3% до 36,2%. Смертность от туберкулеза в этот период ежегодно снижалась с 2,23 на 100 тыс. до 0,96 на 100 тыс. со стабилизацией показателей на уровне 1,2 на 100 тыс. населения в годы пандемии коронавирусной инфекции COVID-19.

Индикаторами клинической эффективности модели пациент-ориентированного контролируемого лечения пациентов с туберкулезом разных КЗГ в 2019–2023 гг. служат показатели успешного лечения, потери пациентов для последующего наблюдения (отрыв от лечения), рецидивы, численность контингентов с активным туберкулезом, состоящих на диспансерном учете противотуберкулезных организаций. Так, успешное лечение пациентов с ЛЧ-ТБ достигнуто в 86,6% случаев (целевой индикатор – 85,0%), с МЛУ-ТБ – в 81,4% (целевой индикатор – 75,0%), с ШЛУ-ТБ – в 78,1% (целевой индикатор – 60,0%). Доля пациентов с потерей для последующего наблюдения среди начавших лечение сократилась при ЛЧ-ТБ с 3,1% до 0,6% случаев, при МЛУ-ТБ – с 10% до 2,1%. Заболеваемость рецидивным туберкулезом снизилась с 4,6 на 100 тыс. до 2,9 на 100 тыс. Численность диспансерных контингентов с активным туберкулезом за этот период времени уменьшилась в 2,5 раза (с 3124 человек до 1233), в том числе с бактериовыделением – в 2,4 раза (с 2673 человек до 1094), из них с МЛУ-ТБ – в 3,4 раза (с 2007 до 590 человек), что косвенно свидетельствует о сокращении резервуара туберкулезной инфекции в стране.

Ежегодное уменьшение численности пациентов с активным туберкулезом, состоящих на диспансерном учете, и сокращение длительности их пребывания в стационаре за счет использования укороченных режимов химиотерапии, создание надлежащих условий для проведения амбулаторного контролируемого, включая видеоконтроль, лечения позволило сократить в республике в течение последних 5 лет для пациентов с ЛЧ-ТБ 342 больничные койки, с МЛУ-ТБ – 505 коек.

## ■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Новая система организации контролируемого лечения туберкулеза в амбулаторных условиях и финансирования по КЗГ обеспечивает значительный медико-социальный и экономический эффект за счет перераспределения финансовых средств со стационарного на менее затратный амбулаторный этап лечения. Средняя стоимость 1 койко-дня пациента с туберкулезом в 2,9 раза превышает стоимость одного амбулаторного посещения пациента медицинской организации: с ЛЧ-ТБ – в 3,3 раза, с МЛУ-ТБ – в 2,5 раза, с ШЛУ-ТБ – в 2,5 раза. Средняя длительность пребывания одного пациента с ЛЧ-ТБ на больничной койке составляет 67 дней, с МЛУ-ТБ – 93 дня, с ШЛУ-ТБ – 116 дней; среднее число амбулаторных посещений одним пациентом медицинской организации в течение года – 60, 75 и 77 посещений соответственно.

Организация видеоассистированного контролируемого лечения туберкулеза в амбулаторных условиях позволяет в 96,0% случаев получить успешный результат химиотерапии: у пациентов с ЛЧ-ТБ – в 97,8%, с лекарственно-устойчивым туберкулезом – в 94,5% случаев.

## ■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Gelberg I.S., Yagovdik N.V. (1975) Organization of control studies on chemotherapy of patients with newly diagnosed small forms of pulmonary tuberculosis in an experimental base. *Sovremennyye problemy tuberkuleza: sb. nauchn. trudov.* Minsk. Pp. 82–87. (in Russian)
2. Skryagina E.M., et al. Multidrug-resistant tuberculosis in Belarus: incidence, risk of development, prognosis. *Klinicheskaya infektologiya i parazitologiya.* 2023;12(4):301–308. <http://doi.org/10.34883/PL.2023.12.4.017> (in Russian)
3. Kutsko V.K. (1977) Economic efficiency of outpatient treatment on-the-job of newly diagnosed patients with pulmonary tuberculosis. *Materialy rasshirenogo plenuma pravleniya Belorusskogo nauchno-meditsinskogo obshchestva ftiziatrov: sb. nauchn. trudov.* Gomel. Pp. 70–71. (in Russian)
4. The World Health Organization. (2017) *A people-centred model of TB care. Conceptual project for countries of Eastern Europe and Central Asia.* <https://WWWeuro.who.int> (pubrequest)
5. Zhvalevskaya Ya.I., et al. (2008) Organization of the outpatient stage of controlled treatment of patients with tuberculosis. *Problemy ftiziatricheskoy i pul'monologicheskoy sluzhb na sovremennoy etape: sb. mater. VII s'yezda ftiziatrov Respubliki Belarus.* Minsk. Pp. 320–324. (in Russian)
6. Surkova L.K., et al. (2018) Evaluation of the clinical and economic effectiveness of a new algorithm and complex method for laboratory diagnosis of rifampicin-resistant tuberculosis (MDR/XDR-TB). Recipe. In: *Sat. scientific tr. The first congress of phthisiatricians and pulmonologists of the Republic of Belarus "Modern directions in the development of respiratory medicine and phthysiology".* Minsk. Pp. 136–142. (in Russian)

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

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

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

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

Представление статьи в журнал подразумевает, что:

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

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

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

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

### **I. Имя автора (авторов)**

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

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

### **II. Информация об авторе (авторах)**

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

### **III. Аффiliation автора (авторов)**

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

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

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

### **IV. Название статьи**

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

### **V. Аннотация**

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

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

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

### **VI. Ключевые слова**

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

### **VII. Благодарности**

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

### **VIII. Конфликт интересов**

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

### **Текст статьи**

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

### **Рисунки**

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

### **Таблицы**

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

### **Список литературы**

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

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

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

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

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

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

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

Редакция журнала ведет переписку с ответственным (контактным) автором.

Редакция вправе отклонить статью без указания причины.